



Technischen Universität München

Fakultät für Medizin

Myokardschädigungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen als Prognosewerkzeug für
kardiale und nicht-kardiale postoperative Komplikationen nach elektiver nicht-
herzchirurgischer Operation

-

eine Subanalyse der SUPERADD-Studie

Dr.med.univ. Catherina Anna Barbara Bubb

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Bettina Jungwirth
2. apl. Prof. Dr. Tareq Ibrahim

Die Dissertation wurde am 18.05.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

Danksagung

Ich freue mich heute mit dieser Danksagung meine Promotion zu beenden. Einige Menschen haben mich bei diesem Projekt mit wertvoller Hilfe unterstützt. Allen voran möchte ich von ganzem Herzen Dr.med. Kristina Fuest danken, die mir als meine direkte Betreuerin in allen Belangen unermüdlich zur Seite stand. Trotz ihrer Gebundenheit in der Klinik und bei einigen anderen wissenschaftlichen Projekten hat sie sich stets die Zeit für konstruktive und effektive Hilfestellungen sowie kritisches Hinterfragen genommen. Unterstützung bei statistischen Fragestellungen habe ich auch von Bernhard Ulm erhalten, wofür ich herzlich danken möchte. Für die zuverlässige und gewissenhafte Unterstützung bei der Dateneingabe danke ich Veronika Jung und Dr.med. Laura Preis. Prof. Bettina Jungwirth und Prof. Manfred Blobner haben mich nicht nur im Rahmen meiner Promotion betreut, sondern mich darüber hinaus wohlwollend und doch fordernd in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt, wofür ich ihnen äußerst dankbar bin. Vielen Dank für die Zeit und Mühen, die Sie alle in meine Arbeit investiert haben.

Was wäre eine Promotion, die nicht von Familie und Freunden begleitet worden ist? Ich möchte von Herzen Anne-Rose und Wolfrainer für die liebevolle Unterstützung danken. Ein ganz großer Dank gilt meinen Eltern Barbara und Christoph für die immerwährende Unterstützung in allen Belangen meines Lebens. Euer Rat und Einschätzung sind für mich wichtige Wegweiser in meinem Leben. Ohne Euch wäre ich nicht, wer ich bin.

Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Promotion die Sprachform des generischen Maskulinums angewendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Inhalt

1.	Zusammenfassung.....	6
2.	Abstract.....	7
3.	Einleitung.....	8
3.1.	Perioperative Risikoevaluation.....	10
3.1.1.	Präoperative Evaluation des individuellen Risikos.....	10
3.1.2.	Biomarker für das Erfassen postoperativer Komplikationen.....	15
3.1.3.	Intraoperatives und frühpostoperatives Management.....	15
3.2.	Perioperative Myokardschäden.....	17
3.3.	Ermittlung postoperativer Komplikationen.....	22
4.	Hypothesen und Zielsetzung.....	24
4.1.	Hypothesen.....	24
4.2.	Zielsetzung.....	24
5.	Material und Methoden.....	25
5.1.	Studiendesign.....	25
5.1.1.	Patienten.....	26
5.1.2.	Perioperatives Management.....	27
5.1.3.	Postoperative Erfassung von Komplikationen.....	28
5.1.4.	Verblindung der Outcome-Assessoren.....	28
5.2.	Datenerhebung.....	29
5.2.1.	Komorbiditäten und patientenspezifische Daten.....	29
5.2.2.	Perioperative Daten.....	30
5.2.3.	Postoperative Komplikationen.....	30
5.3.	Statistische Analyse.....	31
6.	Resultate.....	33
6.1.	Patientencharakteristika.....	33
6.2.	Postoperative Komplikationen bei Hochrisikopatienten.....	34
6.3.	MINS bei Hochrisikopatienten.....	35

6.4. Postoperative Komplikationen bei MINS-Patienten.....	37
7. Diskussion	42
7.1. Erkenntnisse	42
7.2. Einschränkungen.....	45
7.3. Fazit	46
8. Verzeichnisse	47
8.1. Literaturverzeichnis	47
8.2. Tabellenverzeichnis.....	60
8.3. Abbildungsverzeichnis.....	61
8.4. Formelverzeichnis	61
8.5. Abkürzungsverzeichnis	62
Anhang	64
Ethikkommissionsvotum	64
Patienteninformation und Einverständniserklärung.....	67
CRF-Screening-Dokument	74
POSPOM Bewertungspunkte	76

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Myokardschäden nach nicht-herzchirurgischen Operationen (MINS) sind definiert durch den postoperativen Anstieg von hoch-sensitivem Troponin T (hsTnT). MINS sind mit kardiovaskulären Komplikationen und einer erhöhten Mortalität assoziiert (Devereaux et al. 2017). Je nach Verfügbarkeit des präoperativen hsTnT werden unterschiedliche Grenzwerte und Verläufe für MINS-Definitionen in Erwägung gezogen. Diese Studie untersucht unterschiedliche Grenzwerte und Verläufe des hsTnT auf ihren prognostischen Wert für kardiale und nicht-kardiale Komplikationen nach elektiven nicht-herzchirurgischen Operationen.

Material und Methoden

Bei 1010 Hochrisikopatienten, definiert durch einen ASA-Status ≥ 3 oder durch eine Operation mit hohem kardiovaskulärem Risiko, wurde hsTnT prä- und postoperativ im Aufwachraum bestimmt. Es wurde der Vorhersagewert zweier MINS-Analysen mit unterschiedlichen perioperativen Verläufen auf postoperative Komplikationen betrachtet. Bei der „perioperativen Analyse“ wurde der präoperative hsTnT-Wert miteinbezogen, während die „postoperative Analyse“ MINS entsprechend der VISION-Studie anhand ausschließlich postoperativer hsTnT-Werte definiert. Bei normalem präoperativen hsTnT gelten bei der „perioperativen Analyse“ die gleichen Kriterien. Ist der Ausgangswert von hsTnT $> 20\text{ng/l}$, muss der post-operative Anstieg mindestens 30% des präoperativen Wertes betragen, damit MINS vorliegen. Der primäre Endpunkt ist das Auftreten von Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts in mindestens einer der neun Domänen des Postoperative Morbidity Survey mit einem Schweregrad ≥ 3 nach Clavien-Dindo (Grocott et al. 2007, Clavien et al. 2009). Die Ereignisse wurden mittels Chi2 Tests und die positiven Vorhersagewerte wurden mittels McNemar verglichen.

Ergebnisse

Bei 1010 Hochrisikopatienten mit einer elektiven nicht-herzchirurgischen Operation lag die postoperative Mortalität bei 2,4% (CDK=5) bis zur Krankenhausentlassung, die Rate an intensivpflichtigen Komplikationen (CDK=4) war 10,4% und die Rate an relevanten postoperativen Komplikationen (CDK=3) 25,5%. Beide Definitionen können postoperative Komplikationen vorhersagen. Die „perioperative Definition“ hat einen besseren positiv-prädiktiven Wert für kardiale Komplikationen.

Schlussfolgerungen

Unsere Studie unterstützt die Notwendigkeit der hsTnT-Bestimmung im postoperativen Zeitraum um postoperative Komplikationen bei Hochrisikopatienten abzuschätzen. Durch Miteinbeziehen von präoperativen hsTnT-Werten kann spezifischer zwischen kardialen und nicht-kardialen Komplikationen differenziert werden.

2. Abstract

Background

Myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) is defined by a postoperative elevation of high-sensitive Troponin T (hsTnT). MINS is associated with cardiovascular events and mortality (Devereaux et al. 2017). Depending on the availability of preoperative hsTnT, different cut-offs and courses have been considered for MINS definitions. The aim of this study was to investigate, if different cut-offs and courses of hsTnT can differentiate the risk of cardiac or non-cardiac complications after elective non-cardiac surgery.

Materials and Methods

HsTnT was determined preoperatively and during postoperative anaesthesia care in 1010 high risk patients undergoing non-cardiac surgery, defined as ASA \geq III or an elective high-risk surgery. Predictive power of two MINS analyses were analyzed for postoperative complications: the “postoperative analysis” of MINS corresponding to the VISION study ignores the preoperative baseline while the “perioperative analysis” includes it. In presence of normal preoperative hsTnT values the same criteria for the “perioperative analysis” apply. If the baseline of hsTnT is > 20 ng/l, there must be a postoperative increase of at least 30% of the preoperative value for MINS to be present. Primary Endpoint is the incidence of moderate to severe complications until hospital discharge defined by a Clavien-Dindo classification (CDC) ≥ 3 in the nine domains of the Postoperative Morbidity Survey (Grocott et al. 2007, Clavien et al. 2009). The incidences were compared using Chi² tests. The positive predictive values are compared with the McNemar test.

Results

In 1010 high risk patients undergoing elective non-cardiac surgery the postoperative mortality (CDC = 5) until hospital discharge was 2.4%, the ICU admittance (CDC = 4) was 10,4% and the frequency of any major complication (CDC = 3) was 25,5%. Both definitions can predict postoperative complications. The “perioperative definition” has a better positive-predictive value for cardiac complications.

Conclusion

Our data supports the need for postoperative hsTnT determination in order to predict postoperative complications in high-risk patients. Including preoperative hsTnT values results in a more specific prediction of the cardiac nature of a postoperative complication.

3. Einleitung

Jedes Jahr werden mehr als 300 Millionen Operationen weltweit durchgeführt, wovon sich mehr als 200 Millionen Erwachsene einem nicht-herzchirurgischen Eingriff unterziehen (Weiser et al. 2016). Der Großteil der Patienten trägt hierbei nur ein geringes perioperatives Risiko (Findlay et al. 2017). In der perioperativen Phase sterben weltweit jedoch noch immer circa 2% aller Patienten (Spence et al. 2019). In Summe sind das jährlich mehr als 1 Millionen tote Erwachsene nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen innerhalb der ersten 30 Tage nach einer Operation (Weiser et al. 2016, Spence et al. 2019). Mehrere Studien konnten zeigen, dass die postoperative Komplikationsrate unabhängig von der Art des Krankenhauses zwischen 16 - 25% liegt, während die postoperative Mortalität teilweise erheblich schwankt (Ghaferi et al. 2009, Pearse et al. 2016). Über 70% dieser Patienten versterben nicht auf Intensivstationen, wie man hätte vermu-

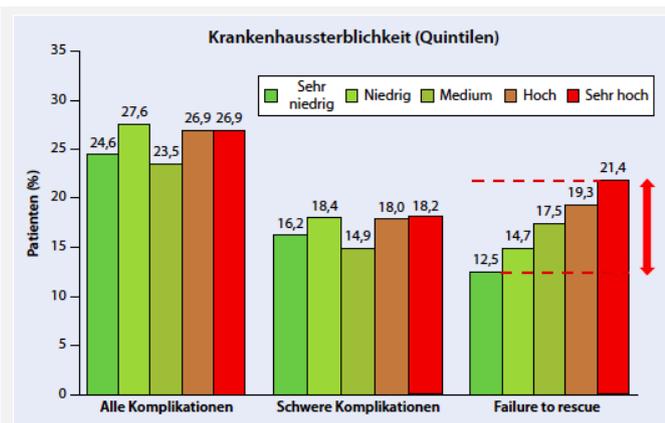


Abbildung 3.1: Anteile aller Komplikationen, schwerer Komplikationen und des "Failure to Rescue" an der Krankenhaussterblichkeit (Modifiziert nach Ghaferi et al. 2011) (Boehm 2015)

ten können, sondern auf Normalstationen und waren teilweise nie auf eine Intensivstation aufgenommen worden (Pearse et al. 2012). Es entsteht somit der Verdacht, dass viele der Patienten auf der Normalstation versterben, weil postoperative Komplikationen nicht rechtzeitig erkannt und behandelt worden sind (Boehm 2015). Dieser Umstand wird als „Failure to Rescue“ bezeichnet und gilt als Werkzeug, um Qualitätsunterschiede zwischen Krankenhäusern zu messen (Abb. 3.1) (Silber et al. 1992, Ghaferi et al. 2011). Ein besonderes Augenmerk im perioperativen Verlauf liegt somit nicht nur auf der Therapie, sondern vor allem auch auf dem rechtzeitigen Erkennen und Behandeln von postoperativen Komplikationen im stationären Alltag (Ghaferi et al. 2009, Anetsberger et al. 2015).

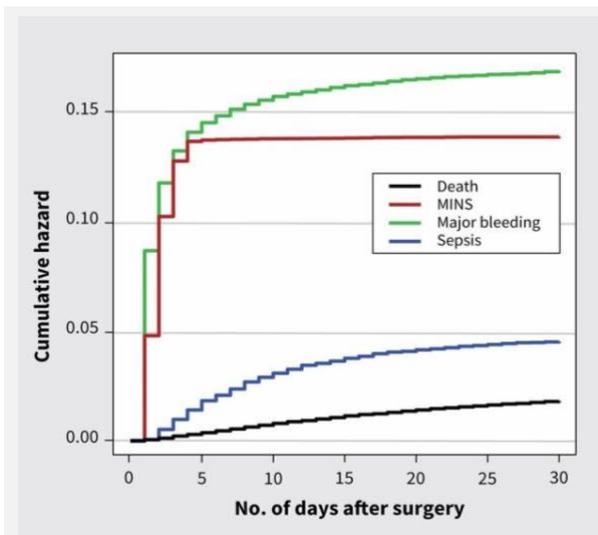


Abbildung 3.2: Kaplan-Meier-Kurven für die 30-Tages-Mortalität bei Auftreten von schwerer Blutung, Sepsis und MINS (Spence et al. 2019)

Postoperative Komplikationen sind mit immerhin 25% ein entscheidender Faktor in Bezug auf die Gesamtkrankenhausmortalität (Cadore et al. 2018). Die häufigsten postoperativen Komplikationen weltweit sind schwere Blutungen (15,6%), Myokardschädigung nach nicht-herzchirurgischer Operation (MINS) (13,0%), Infektionen ohne Sepsis (5,4%) und mit Sepsis (4,5%). Zusammen sind schwere Blutungen, MINS und Sepsis in 44,9% Ursache für postoperative Mortalität (Spence et al. 2019) (Abb. 3.2). Andere Einflussgrößen sind neben dem Alter des Patienten, vor allem Vorerkrankungen und

die Dringlichkeit der Operation (Devereaux et al. 2012). Circa 80% der Patienten, die im Krankenhaus versterben, gehören der Hochrisikogruppe an (Pearse et al. 2006). Über 60% der postoperativen Komplikationen treten innerhalb von 12 Stunden nach Anästhesieende auf und damit direkt in dem Zeitraum, in dem die Patienten im Aufwachraum behandelt werden (Abb. 3.3). Mehr als 75% der Komplikationen treten innerhalb von 24 Stunden auf, womit es ganz entscheidend ist, ob Risikopatienten auf eine Normalstation, Intermediate Care (IMC) oder Intensivstation verlegt werden (Weingarten et al. 2012).

Um postoperative Komplikationen verhindern bzw. ihren Einfluss auf Morbidität und Mortalität reduzieren zu können, müssen Risikopatienten konsequent identifiziert werden. Angesichts begrenzter Ressourcen im Gesundheitswesen ist eine differenzierte Selektion dieser Patienten unabkömmlich, um mit einer optimalen perioperativen Betreuung das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko möglichst gering zu halten. Die Risikobewertung beinhaltet einerseits eine präoperative Evaluation des Patienten inklusive der geplanten Operation, ein entsprechendes intraoperatives Management, aber auch eine Anpassung des Patientenrisikos im postoperativen Zeitraum.

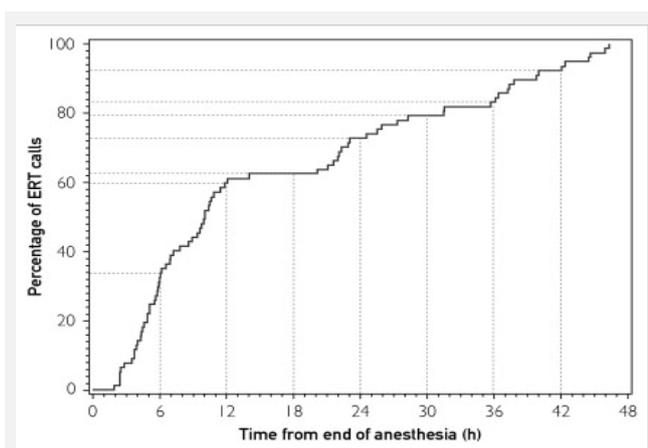


Abbildung 3.3: Zeitliches Auftreten von postoperativen Komplikationen (Weingarten et.al. 2012)

3.1. Perioperative Risikoevaluation

3.1.1. Präoperative Evaluation des individuellen Risikos

Perioperative, nicht primär chirurgische, Komplikationen betreffen vor allem das kardiovaskuläre System (Devereaux et al. 2012). Aus diesem Grund wird in den Leitlinien der Anästhesiologie besonderes Augenmerk auf die Evaluation des individuellen kardiovaskulären Risikos gelegt (Kristensen et al. 2014, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 2017). Das Risiko der Operation selbst hat dabei eine zentrale Bedeutung und unterscheidet sich je nach Dringlichkeit, Typ, Invasivität, Dauer, Blutverlust und Flüssigkeitsverschiebung. Mit Blick auf das kardiale Risiko innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage lassen sich Operationen so in ein niedriges (<1%), mittleres (1-5%) und hohes (>5%) Risiko unterteilen (Glance et al. 2012, Kristensen et al. 2014). Anhand von Vorerkrankungen, der Leistungsfähigkeit, dem Ausmaß an Gebrechlichkeit und des funktionellen Status (selbstversorgend vs. pflegebedürftig) des Patienten verändert sich das Risiko. Die körperliche Belastbarkeit wird als metabolisches Äquivalent (engl. metabolic equivalent; MET) angegeben, um den Energieverbrauch unterschiedlicher Aktivitäten vergleichbar zu machen. Referenzpunkt ist hierbei der Ruheumsatz des Menschen (1 MET). Eine körperliche Belastbarkeit von 4 MET bedeutet, dass ein Mensch einer körperlichen Aktivität nachgehen kann, die seinen Ruheumsatz um das Vierfache steigert, zum Beispiel durch Treppensteigen, Sport oder Ähnlichem (Kristensen et al. 2014, DGAI und DGIM 2017).

Betrachtet man die Vorerkrankungen von Patienten, spielen vor allem akute symptomatische Herzerkrankungen (Tab. 3.1), pulmonale Erkrankungen sowie kardiale Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Adipositas, arterieller Hypertonus, ein schlecht eingestellter Diabetes Mellitus mit einer hohen glykämischen Variabilität sowie eine chronische Nierenerkrankung eine entscheidende Rolle (Fleisher et al. 2007, Boehm 2015, Bluth et al. 2016, Dhatariya et al. 2016, Meersch et al. 2016, Ruscic et al. 2017). Andere prognoserelevante Vorerkrankungen sind Infektionen mit multiresistenten Keimen und Leberzirrhose (Einav und Wiener-Well 2017, Starczewska et al. 2017). Auch eine präoperative Anämie ist mit einer erhöhten postoperativen Mortalität assoziiert und sollte abgeklärt bzw. behandelt werden (Baron et al. 2014, Shander und Javidroozi 2016, Althoff et al. 2019). Ein unabhängiger Prädiktor für postoperative Komplikationen und Mortalität ist ebenfalls eine präoperative Hypalbuminämie, wie sie unter anderem bei einem reduzierten Allgemeinzustand durch eine konsumierende Erkrankung auftreten kann (Adogwa et al. 2014, Garg et al. 2014, Ataseven et al. 2015).

Tabelle 3.1: Akut symptomatische Herzerkrankung („active cardiac condition“ nach Fleisher et.al. 2007 (DGAI und DGIM 2017))

Instabile Koronarsyndrome	Instabile oder schwere Angina Pectoris (CCS III oder IV); kürzlicher Myokardinfarkt (> 7 Tage und < 30 Tage)
Dekompensierte Herzinsuffizienz	NYHA IV oder Symptomverschlechterung oder Erstmanifestation der Herzinsuffizienz
Signifikante Arrhythmien	Höhergradiger AV-Block (Mobitz II°, AV Block III°); Symptomatische Herzrhythmusstörung; Supraventrikuläre Arrhythmie (inkl. VHF) mit schneller Überleitung > 100/min; Symptomatische Tachykardie; Neue ventrikuläre Tachykardie
Relevante Herzklappenerkrankung	Schwere Aortenstenose (Gradient > 40 mmHg, AÖF < 1 cm ² oder symptomatisch); Schwere Mitralklappenstenose (fortschreitende Belastungsdyspnoe, Belastungssynkopen oder Zeichen der Herzinsuffizienz)
CCS: Canadian Cardiovascular Society; VHF: Vorhofflimmern; AÖF: Aortenöffnungsfläche	

Um das perioperative Risiko patientenbezogen erheben zu können, haben sich unterschiedliche Risikoindizes etabliert. Zum Abschätzen des kardialen Risikos eignet sich aufgrund der guten Validierung und der leichten Erhebbarkeit der Revised Cardiac Risk Index (RCRI) nach Lee. Er vergibt jeweils einen Punkt für das Vorhandensein von sechs kardiovaskulären Risikofaktoren (Koronare Herzerkrankung, Insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz mit Kreatinin > 2 mg/dl, cerebrovaskuläre Erkrankung, Herzinsuffizienz, Hochrisikoeingriff) und erfasst die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Herzinfarkts, Lungenödems, Auftreten von Vorhofflimmern oder AV-Blöcken oder eines Herzstillstandes (Lee et al. 1999, Fleisher et al. 2007, Kristensen et al. 2014, DGAI und DGIM 2017). In der Subgruppe der gefäßchirurgischen Patienten scheint er allerdings aufgrund von niedrigerer Spezifität seine Schwächen zu haben (Ford et al. 2010, Fronczek et al. 2019).

Ein alternativer Risikoindex für das kardiovaskuläre Risiko im perioperativen Verlauf ist der Myocardial Infarction and Cardiac Arrest (MICA) Score des National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), welcher retrospektiv zwar validiert wurde, jedoch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu unterschätzen scheint (Devereaux et al. 2011, Rodseth et al. 2014, Ducepe et al. 2017).

Ein anderer Risikoindex für perioperative Mortalität ist der POSSUM Score (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity): ein hinreichend validiertes, zweiteiliges Punktesystem, welches auf präoperativen Parametern und dem Schweregrad der Operation beruht (Copeland et al. 1991, Copeland 2002, Lam et al. 2004). Er kann präoperativ leider nicht abschließend erhoben werden, da einige Informationen aus dem intraoperativen Verlauf, z.B. Blutverlust, miteinbezogen werden müssen, um ein akkurates Ergebnis zu erhalten.

Um die Wahrscheinlichkeit für die perioperative Krankenhausmortalität zu bestimmen, wird häufig die ASA (American Society of Anesthesiology) Klassifikation verwendet. Sie teilt Patienten in fünf Gruppen auf Basis des Allgemeinzustandes und von Vorerkrankungen und Einschränkungen ein (Doyle et al. 2020) und gilt als ein robuster und sehr valider Prädiktor für postoperative Letalität (Story et al. 2009, Glance et al. 2012). Dies gilt auch, obwohl die Festlegung der ASA-Klasse eher einer subjektiven Einschätzung des Anästhesisten entspricht (Boehm 2015). Das Risiko der Operation und das Alter des Patienten wird in die Klassifikation nicht miteinbezogen, mit der Folge, dass postoperative Komplikationen und deren Letalität nur begrenzt vorhergesagt werden können (Wolters et al. 1997).

Neben Indices, welche sich auf das Erheben und Gewichten von Vorerkrankungen konzentrieren, kann auch die funktionale Kapazität des Patienten mittels Duke Activity Status Index (DASI), einem Fragebogen, welcher durch den Patienten selbst ausgefüllt wird, erhoben werden. Der DASI fragt und gewichtet die Belastbarkeit bei Alltagsaktivitäten und korreliert neben der maximalen Sauerstoffaufnahme des Patienten auch mit der Inzidenz von Myokardinfarkten und der Letalität (Hlatky et al. 1989, Nelson et al. 1991). In zwei Studien um Wijeysondera et al. konnte gezeigt werden, dass ein DASI-Wert unter 34 mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie MINS und Myokardinfarkten, aber auch anderen postoperativen Komplikationen assoziiert ist, während die klinische Einschätzung durch den behandelnden Anästhesisten nur in 16% der Fälle einen hohen perioperativen Sauerstoffverbrauch vorhersagen konnte (Wijeysondera et al. 2018, Wijeysondera et al. 2020).

Ein weiterer verbreiteter Index ist der Charlson Comorbidity Index (CCI), welcher bereits 1987 unabhängig vom perioperativen Verlauf zur Erfassung des Langzeiteinflusses von Komorbiditäten auf die Mortalität entwickelt wurde (Charlson et al. 1987). Anhand von Vorerkrankungen kann er valide die 1-Jahres-Mortalität vorhersagen und kann auch für unterschiedliche Subgruppen wie chronisch Nierenkranke, Schlaganfallpatienten, Leberkranke, aber auch chirurgische Patienten angewendet werden (Hemmelgarn et al. 2003, Goldstein et al. 2004, Lee et al. 2005, Monk et al. 2005, Myers et al. 2009).

Tabelle 3.2: Berechnung des originalen, des an das Alter angepassten („age-adjusted“) und des aktualisierten („Updated“) Charlson Comorbidity Index (CCI)

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

Risikofaktor	Gewichtung		
	CCI	Age-adjusted CCI	Updated CCI
Alter (Jahre)		1 (50 - 59), 2 (60 - 69) 3 (70 - 79), 4 (≥ 80)	
Zustand nach Herzinfarkt	1	1	0
Periphere Vaskuläre Verschlusskrankheit	1	1	0
Cerebrovaskuläre Erkrankung	1	1	0
Ulcererkrankung / Gastritis	1	1	0
Diabetes - ohne chronische Schäden	1	1	0
- mit Endorganschaden	2	2	1
Chronische Lungenerkrankung	1	1	1
Kollagenose / Rheumatische Erkrankung	1	1	1
Herzinsuffizienz	1	1	2
Demenz	1	1	2
Lebererkrankung - leicht	1	1	2
- moderate oder schwere	3	3	3
Nierenerkrankung (moderat oder schwer)	2	2	1
Hemiplegie / Paraplegie	2	2	2
Krebserkrankung, inkl. Leukämie und Lymphom	2	2	2
- ohne Metastasen (oder > 5 Jahre)			
- Metastasierte Krebserkrankung	6	6	6
AIDS / HIV Infektion	6	6	4
Maximale Punktezahl	29	33	24

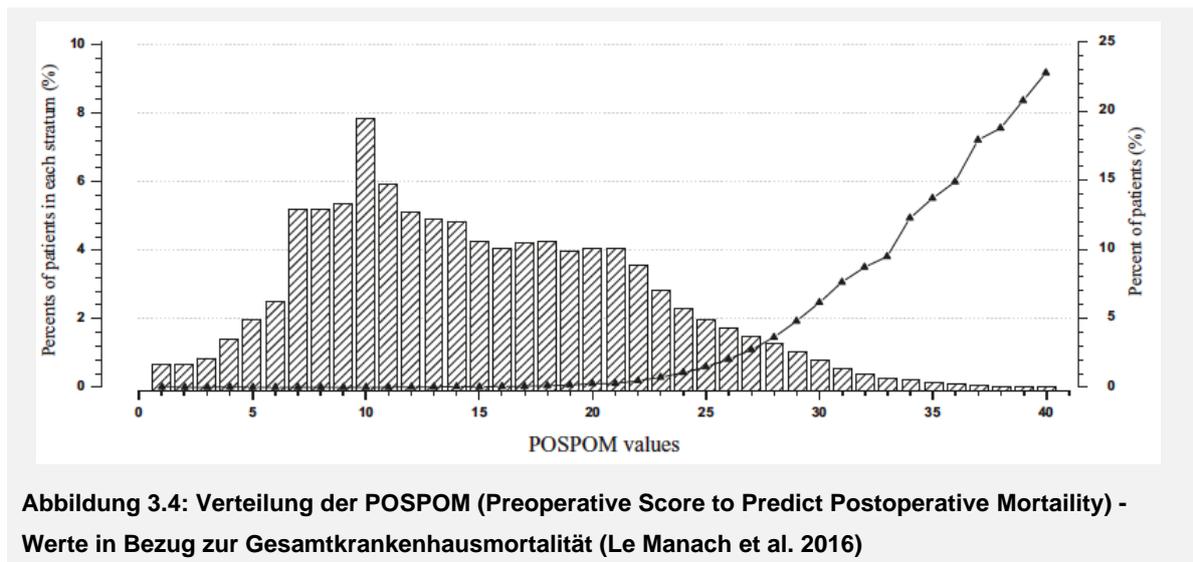
Nachdem das Patientenalter eine entscheidende Rolle auf das Mortalitätsrisiko hat, wurde 1994 eine „age-adjusted“ Version des CCI (ACCI) veröffentlicht. Hier werden zusätzlich zum originalen CCI ab einem Alter von 50 Jahren pro Dekade ein Punkt vergeben (1 Punkt 50 – 59 Jahre, 2 Punkte 60 – 69 Jahre, 3 Punkte 70 – 79 Jahre, 4 Punkte ≥ 80 Jahre) (Charlson et al. 1994). In den letzten 20 Jahren haben sich die Prognosen der einzelnen Risikofaktoren verändert, sodass die Gewichtung der Risikofaktoren des CCI 2011 von Quan et. al. angepasst wurde (Quan et al. 2011). Leider wurde nur der originale CCI und nicht der „age-adjusted CCI“ angepasst, mit der Konsequenz, dass man entweder zwischen einer angepassten Gewichtung der Risikofaktoren ohne Bezug zum Patientenalter oder einer veralteten Risikofaktorgewichtung mit Altersbezug wählen muss (Tab. 3.2).

Tabelle 3.3: Gewichtung patientenbasierter Risikofaktoren des Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality Regression (nach Le Manach et al. 2016)

	Risikoanpassung für postoperative Letalität		
	OR	CI 95%	POSPOM Punkte
Alter (pro 5 Jahre)	1,36	[1,35 – 1,36]	+1
Ischämische Herzerkrankung	1,27	[1,22 – 1,33]	+1
Signifikante Arrhythmien oder AV-Block	1,24	[1,18 – 1,30]	+1
Chronische Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie	3,08	[3,02 – 3,14]	+4
Periphere Vaskuläre Verschlusskrankheit	1,23	[1,14 – 1,32]	+1
Demenz	1,81	[1,73 – 1,89]	+2
Cerebrovaskuläre Erkrankung	1,23	[1,10 – 1,36]	+1
Hemiplegie	3,08	[2,98 – 3,18]	+4
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1,31	[1,24 – 1,39]	+1
Chronische Lungenversagen	2,20	[2,11 – 2,29]	+3
Chronischer Alkoholabusus	3,84	[3,76 – 3,93]	+4
Krebserkrankung	2,92	[2,86 – 2,98]	+4
Diabetes mellitus	1,21	[1,16 – 1,26]	+1
Zustand nach Organtransplantation	1,63	[1,39 – 1,87]	+2
Präoperative Dialysepflichtigkeit	1,84	[1,77 – 1,92]	+1
Chronische Nierenerkrankung	1,45	[1,32 – 1,57]	+2

OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval; POSPOM: PreOperative Score to predict PostOperative Mortality; AV: atrioventricular

Um das gesamte perioperative Risiko eines Patienten, d.h. Patientenrisiko zusammen mit Operationsrisiko, alleine anhand von präoperativen Informationen zu erfassen, eignet sich aktuell am besten der POSPOM (Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality) (Le Manach et al. 2016). Er wurde von Le Manach et al. anhand von Daten von über 5 Millionen operativen Eingriffen mit Anästhesie an Erwachsenen in einem Jahr in Frankreich entwickelt. Sie identifizierten, neben dem Operationsrisiko, 17 patientenbasierte Risikofaktoren für postoperative Mortalität (Tab. 3.3). Sie entwickelten ein Punktesystem, in welchem ein Punkt standardisiert dem Risiko eines Alterszuwachses von fünf Jahren entspricht und passten die Bewertungspunkte der erfassten Mortalitätsprädiktoren diesem Risiko an. Ebenso vergaben sie unterschiedlichen Operationen entsprechend dem standardisierten Risikozuwachs Punkte, wobei Operationen mit dem niedrigsten Risiko null Punkte erhielten (siehe Anhang „POSPOM Bewertungspunkte“). POSPOM Bewertungen mit ≤ 20 Punkten sind mit einer Krankenhausmortalität von 0,32% assoziiert, während ab 25 Punkte das Mortalitätsrisiko stetig ansteigt bis bei ≥ 40 Punkten ein 20,51%iges Mortalitätsrisiko besteht (Abb. 3.4). Insgesamt ist der POSPOM ein solides Instrument, um präoperativ die postoperative Krankenhausmortalität vorherzusagen.



3.1.2. Biomarker für das Erfassen postoperativer Komplikationen

In den letzten Jahren haben sich Troponin und B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) bzw. sein N-terminales Fragment (NT-proBNP) als Biomarker für das Entstehen von schweren kardialen Komplikationen (engl. major adverse cardiac complications; MACE) und postoperativer Mortalität etabliert (Devereaux et al. 2012, Buse et al. 2014, Rodseth et al. 2014, Ma et al. 2015, Thygesen et al. 2018, Spence et al. 2019). Auch die Leitlinien der Deutschen und Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie (DGAI, ESA, engl. European Society of Anaesthesiology) haben diese Entwicklung berücksichtigt und ziehen bei kardialen Hochrisikopatienten, d.h. Patienten mit einer reduzierten Belastbarkeit (< 4 MET) oder $RCRI > 2$ (bzw. $RCRI > 1$ bei gefäßchirurgischen Operationen) eine perioperative Bestimmung der beiden Biomarker in Erwägung (Kristensen et al. 2014, DGAI und DGIM 2017). Die kanadische Leitlinie geht sogar noch weiter und hat bereits 2017 eine Handlungsempfehlung für den perioperativen Verlauf herausgegeben. Sie empfiehlt bei allen Patienten über 65 Jahre, mit einem $RCRI > 1$ oder bei einem Alter 45-64 Jahre und einer schweren kardiovaskulären Erkrankung eine präoperative BNP bzw. NT-proBNP-Bestimmung. Sollten diese erhöht sein ($BNP > 92\text{mg/l}$; $NT\text{-proBNP} > 300\text{mg/l}$), dann soll täglich Troponin an den ersten drei postoperativen Tagen bestimmt werden (Duceppe et al. 2017).

3.1.3. Intraoperatives und frühpostoperatives Management

Für das intraoperative Management können die Überwachungsmaßnahmen neben dem Basismonitoring (3-Kanal-EKG, nichtinvasive Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie) bei Risikopatienten je nach Bedarf erweitert werden, um das kardiale Risiko zu reduzieren. Dem behandelnden Anästhesisten steht hierbei je nach Ermessen die invasive Blutdruckmessung, eine EKG-Erweiterung bis zu 12-Kanälen, die transösophageale bzw. transthorakale Echokardiographie und der pulmonalarterielle Katheter bzw. PiCCO-Katheter zur Verfügung

(Friesecke et al. 2009, Reuter et al. 2010, Kristensen et al. 2014). Zusätzlich reduziert das Vermeiden einer länger andauernden zu tiefen Narkose (Bispektraler Index (BIS) < 45), einer ausgeprägten Hyperglykämie (Blutzucker > 180 mg/dl) und einer relevanten intraoperativen Hypotension das perioperative Mortalitätsrisiko. So konnte gezeigt werden, dass ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) < 60mmHg bzw. ein Abfall des MAP um mehr als 20% zum Ausgangswert über eine Dauer von mehr als 30 Minuten mit einer erhöhten Inzidenz von postoperativen Komplikationen, insbesondere Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod, einhergeht (Bijker et al. 2012, Jacobi et al. 2012, Sessler et al. 2012, Kristensen et al. 2014). Bei einer Kombination von niedrigem Blutdruck und niedrigem BIS bei gleichzeitig niedriger mittlerer alveolärer Konzentration des Narkosegases (sogenanntes „triple low“) erhöht sich das perioperative Mortalitätsrisiko weiter (Sessler et al. 2012). Bei den Anästhesieverfahren gibt es Unterschiede bezüglich postoperativer Komplikationen und Mortalität: Bei alleinigen neuroaxialen Verfahren ist die Rate an pulmonalen Komplikationen geringer. Betrachtet man die Verfahren jedoch in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko, scheint es nur für die Verwendung von volatilen Anästhetika einen dezenten Vorteil zu geben (Kristensen et al. 2014), jedoch nicht für die Differenzierung zwischen Vollnarkose und unterschiedlichen Regionalverfahren. Eine gezielte erweiterte hämodynamische Therapie beinhaltet ein klares Behandlungsprotokoll, um mittels einer differenzierten Katecholamin- und Volumentherapie bestmögliche kardiovaskuläre Bedingungen zu schaffen. Durch die Optimierung von Volumenstatus, Schlagvolumen und Kontraktilität profitieren so vor allem kardiale Hochrisiko- bis Höchststrisiko-patienten (Cecconi et al. 2013, Arulkumaran et al. 2014). Die intraoperative Minimierung des Blutverlustes und die Verwendung von fremdblutsparenden Maßnahmen führen über ein restriktives Transfusionsmanagement ebenfalls zu einer Reduktion der perioperativen Mortalität (Althoff et al. 2019). Durch das Miteinbeziehen des intraoperativen Verlaufs kann eine Anpassung des peri-operativen Risikos im frühen postoperativen Zeitraum erfolgen. Die European Society of Anaesthesiology (ESA) empfiehlt die Anwendung des Surgical Apgar Score, der schnell und einfach anhand des intraoperativen Blutverlustes, des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz maximal 10 Punkte vergibt und mit postoperativen Komplikationen korreliert (Tab. 3.4) (Gawande et al. 2007, Kristensen et al. 2014). Vor allem bei Werten kleiner 5 Punkte steigt die Rate an schwerwiegenden Komplikationen auf bis zu 32,9% und die 30-Tages-Mortalität auf bis zu 7,9% an (Haynes et al. 2011).

Tabelle 3.4: Berechnung des „Surgical Apgar Score“ (nach Gawande, Kwaan et al. 2007 (Haynes, Regenbogen et al. 2011))

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Geschätzter Blutverlust [ml]	> 1000	601 – 1000	101 – 600	< 100	
Niedrigster mittlerer arterieller Druck [mmHg]	< 40	40 – 54	55 – 69	> 70	
Niedrigste Herzfrequenz [Schläge / Minute]	> 85	76 – 85	66 – 75	56 – 65	< 55

3.2. Perioperative Myokardschäden

Myokardschädigungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen (engl. Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery; MINS) haben sich als eine separate kardiovaskuläre Komplikation etabliert, da sie mit einer erhöhten Gesamtmortalität im perioperativen Verlauf vergesellschaftet sind (Devereaux et al. 2011, Devereaux et al. 2012, van Waes et al. 2013, Botto et al. 2014, Noordzij et al. 2015, Ekeloef et al. 2016, Devereaux et al. 2017, Puelacher et al. 2018). Neben einem erhöhten Risiko für andere kardiovaskuläre Ereignisse sind MINS auch mit einer erhöhten Inzidenz von nicht-kardiologischen Komplikationen assoziiert (Noordzij et al. 2015, Puelacher et al. 2018). Da sie aber nur durch ein Troponin-Screening diagnostiziert werden können, wurden sie bisher im perioperativen Verlauf unterschätzt (Devereaux et al. 2011, Devereaux et al. 2012, van Waes et al. 2013, Botto et al. 2014, Noordzij et al. 2015, Ekeloef et al. 2016, Devereaux et al. 2017, Puelacher et al. 2018).

MINS sind definiert als eine Myokardverletzung im Rahmen einer Myokardischämie, welche innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen nach einer Operation auftritt (Botto et al. 2014). Sie werden durch einen postoperativen Anstieg von Troponin, einem spezifischen und sensitivem Biomarker für myokardialen Schaden (Maisel et al. 2006, Thygesen et al. 2010, Thygesen et al. 2012), diagnostiziert und sind dabei unabhängig von klinischen Symptomen oder Ischämiezeichen wie EKG-Veränderungen (Botto et al. 2014, Devereaux et al. 2017, Puelacher et al. 2018). Zahlreiche Studien konnten nachweisen, dass bereits ein minimaler Troponinanstieg von Troponin I oder T über die 99% Perzentile einer gesunden Referenzpopulation mit einer erhöhten postoperativen Mortalität verbunden ist (van Waes et al. 2013, Noordzij et al. 2015, Ekeloef et al. 2016, Puelacher et al. 2018). Andere Ursachen für einen postoperativen Troponinanstieg wie Sepsis, tachykardes Vorhofflimmern (VHF), eine Lungenarterienembolie oder ein chronisch erhöhtes Troponin, welche bei circa 11 – 14 % der postoperativen Patienten auftritt, werden explizit ausgeschlossen (Devereaux et al. 2017) (Puelacher et al. 2018). Der Großteil der MINS tritt innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage auf (Devereaux et al. 2017). Die Häufigkeit von myokardialen Verletzungen wird bisher im klinischen Alltag unterschätzt, da typische Symptome, wie thorakale Schmerzen und Dyspnoe, aufgrund postoperativer Schmerztherapie häufig fehlen (Devereaux et al. 2011, Puelacher et al. 2018).

Die Autoren der VISION Studie etablierten als Definition für MINS einen postoperativen Anstieg des Troponin T (TnT) auf ≥ 30 ng/l bzw. bei hochsensitivem Troponin T (hsTnT) entweder ein postoperativer Wert von 20-65 ng/l mit einem absoluten Anstieg von ≥ 5 ng/l oder ein Wert von ≥ 65 ng/l, da ab diesen Werten das Risiko für postoperative Mortalität rapide ansteigt (Abb. 3.5) (Botto et al. 2014, Devereaux et al. 2017). In ihrer Population von über 20 000 Patienten erfüllten 17,9% der Patienten, die einen großen chirurgischen Eingriff oder \geq ASA III hatten, die Kriterien für MINS, aber 93,1% dieser Fälle wären ohne ein Troponin T

Screening nicht erkannt worden, da nur ein kleiner Anteil (6,9%) klinische Symptome hatte. Es konnte gezeigt werden, dass in dieser Population mehr als $\frac{2}{3}$ (68,0%) der Myokardinfarkte übersehen worden wären (Devereaux et al. 2017). Neben einer postoperativen TnT-Erhö-
 hung liegen häufig bereits präoperativ chronisch erhöhte TnT-Werte vor. Diese sind unter anderem mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD), einer Koronaren Herzerkrankung (KHK), Diabetes Mellitus (DM) und einem erhöhten Alter vergesellschaftet und mit einer erhöhten

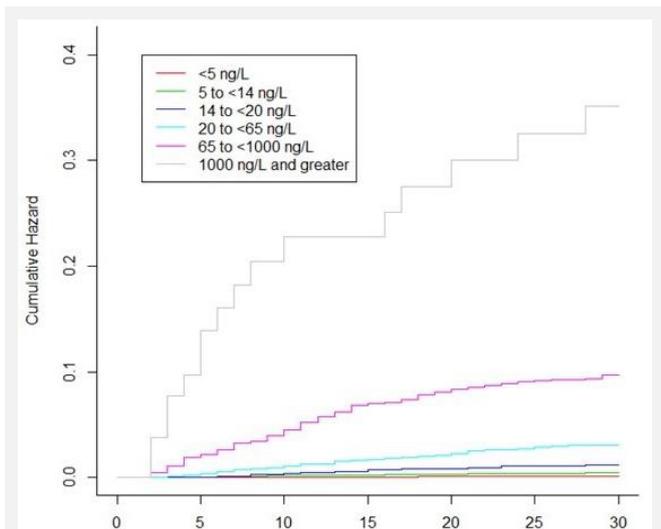


Abbildung 3.5: Kaplan-Meier-Kurven für die 30-Tage Mortalität anhand der maximalen postoperativen hochsensitiven Troponin T Werte (Devereaux et al. 2017)

Langzeit-Mortalität assoziiert (Alcock et al. 2012, Nagele et al. 2013, Weber et al. 2013, Gillmann et al. 2014, Puelacher et al. 2018).

Bereits 2015 plädierten Noordzij et al. dafür den präoperativen Wert bei Betrachtung von MINS miteinzubeziehen, um Patienten mit chronisch erhöhten TnT-Werten identifizieren zu können (Noordzij et al. 2015). Bisher erheben aber nur vereinzelte Zentren im Rahmen von prospektiven Studien systematisch einen präoperativen hsTnT-Wert und setzen diesen in Bezug zu einem postoperativen hsTnT-Wert. Die Grenzwerte und Verläufe, ab wann eine myokardiale Ischämie bzw. ein perioperativer Myokardinfarkt vorliegt, werden hierbei uneinheitlich definiert (Alcock et al. 2012, Nagele et al. 2013, Gillmann et al. 2014, Brown et al. 2017, Szczeklik et al. 2018). Während absolute hsTnT-Erhöhungen, z.B. ≥ 14 ng/l über dem präoperativen Wert, in den aktuelleren Studien eher selten verwendet werden (Kavsak et al. 2011), analysieren manche Studien nur relative hsTnT-Zunahmen, z.B. $\geq 50\%$ (Alcock et al. 2012, Brown et al. 2017), andere sowohl absolute als auch relative Grenzwerte (Nagele et al. 2013, Gillmann et al. 2014, Noordzij et al. 2015, Szczeklik et al. 2018). Noordzij et al. befassten sich mit der Frage, ob im perioperativen Verlauf die Festlegung eines absoluten oder eines relativen Grenzwertes für TnT-Erhö-
 hung sinnvoll erscheint. Angesichts des besseren positiven prädiktiven Wertes bei einem gleichbleibend negativ prädiktiven Wert kamen sie zu dem Schluss, dass sich ein relativer Grenzwert in Bezug zum präoperativen Basiswert besser eigne um das Risiko für nicht-kardiologische Komplikationen vorherzusagen (Noordzij et al. 2015). Puelacher et al. argumentierten einerseits für einen absoluten Grenzwert in ihrer Studie über die Inzidenz von perioperativen Myokardinfarkten (PMI), da absolute Werte eine bessere diagnostische Genauigkeit in Bezug auf die Diagnosestellung des akuten Myokardinfarktes darstellen. Andererseits fanden sie heraus, dass bei einem 25% igem hsTnT-Anstieg über

dem präoperativen Wert MINS mit mehr nicht-kardialen Komplikationen assoziiert war (Puelacher et al. 2018). Szczeklik et al. erhoben in ihrer prospektiven Beobachtungsstudie bei gefäßchirurgischen Patienten systematisch sowohl prä- als auch postoperative hsTnT-Werte und definierten MINS als eine Kombination eines absoluten mit einem relativen hsTnT-Anstieges. Sie folgten bei der Festlegung ihres relativen TnT-Anstieges der Argumentation von Apple et al., welche nach Betrachtung unterschiedlicher relativer Anstiege bei 30% die größte Spezifität für myokardiale Ischämien sahen (Apple et al. 2009). In dieser Hochrisiko-Population hatten 62,1% der Patienten bereits präoperativ ein erhöhtes hsTnT ≥ 14 ng/l. 25,5% erfüllten die Kriterien für MINS. MINS war auch in dieser Studie mit einem erhöhten Risiko für schwere kardiale Komplikationen (engl. major adverse cardiac complications; MACE) und Mortalität verbunden (Szczeklik et al. 2018).

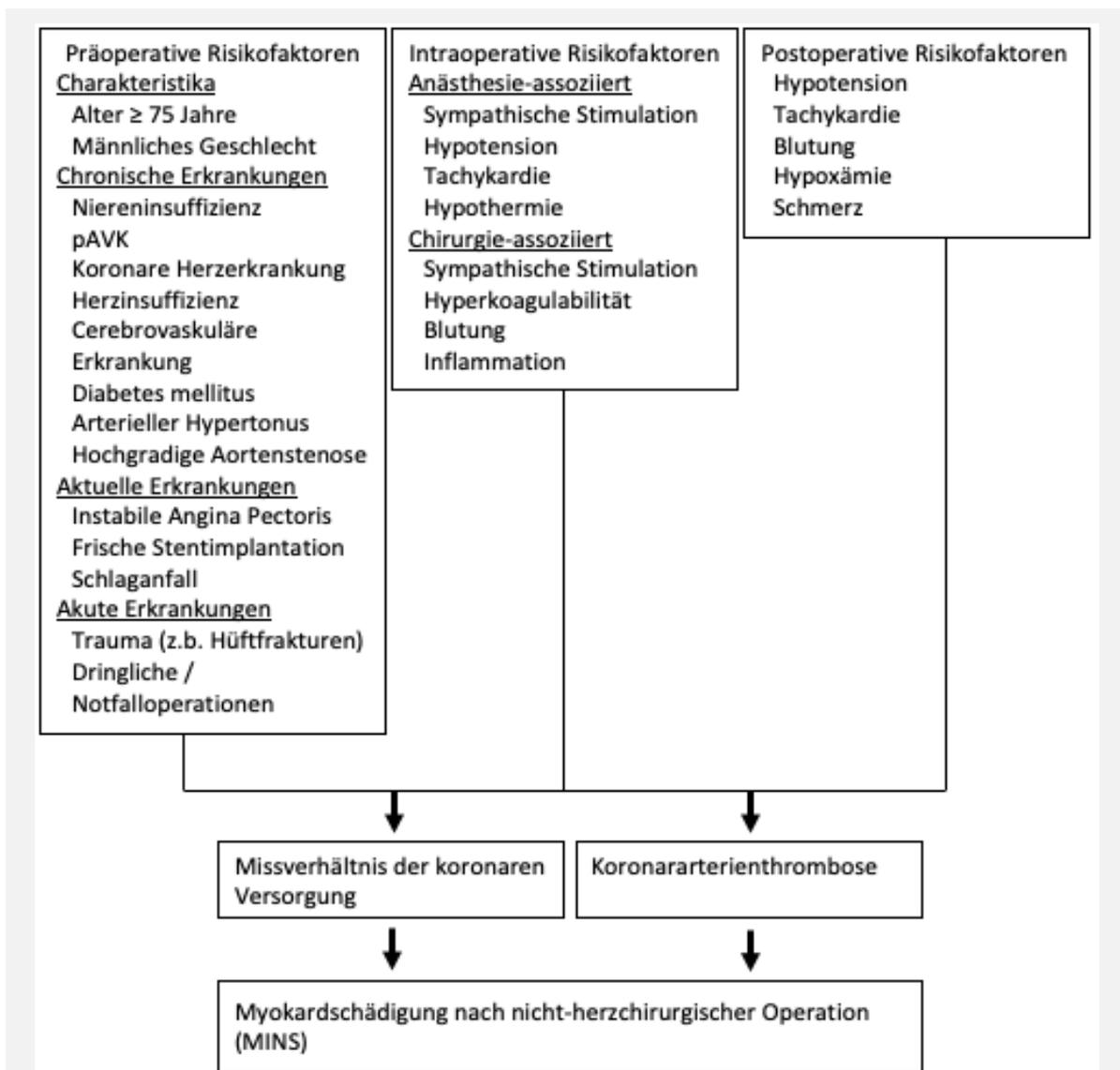


Abbildung 3.6: Pathophysiologie von Myokardverletzungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen (MINS) (nach Devereaux und Szczeklik 2019)

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Bisher ist die Pathophysiologie von MINS noch nicht abschließend geklärt. Es gibt aber Überlegungen, dass der Großteil der MINS durch ein Missverhältnis von Angebot und Nachfrage der kardialen Durchblutung entsteht und nur maximal $\frac{1}{4}$ der MINS aufgrund von thrombotischen Ereignissen entstehen (Devereaux und Szczeklik 2019). Dies deckt sich mit der Erfahrung, dass unabhängige Risikofaktoren für MINS neben einem Alter ≥ 75 Jahre vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes Mellitus, arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), CKD, VHF und ein Schlaganfall in der Anamnese sind (Abb. 3.6) (Botto et al. 2014). Es konnte auch gezeigt werden, dass bei einem Großteil der MINS-Patienten bereits präoperativ eine KHK vorzuliegen scheint, auch wenn diese bisher noch nicht diagnostiziert wurde (Sheth et al. 2015). Neben relevanten Vorerkrankungen gibt es aber auch intraoperative Risikofaktoren, welche mit einem erhöhten Auftreten von MINS assoziiert werden konnten. Ein Missverhältnis zwischen kardialem Sauerstoffangebot und -nachfrage kann durch eine intraoperative Hypotension, Hypoxie, Hypothermie, Anämie, Tachykardie, eine vorbestehende Koronarstenose, eine relevante intraoperative Blutung ebenso wie eine Hyperkoagulopathie oder auch durch Kombinationen dieser verursacht werden (Landesberg et al. 2009, Alcock et al. 2012, Roffi et al. 2016, Puelacher et al. 2018, Sessler und Khanna 2018, Devereaux und Szczeklik 2019). Im unmittelbaren postoperativen Verlauf konnten ähnliche Faktoren identifiziert werden: neben einer anhaltenden Tachykardie und Hypotension sind auch eine postoperative Nachblutung und Hypoxämie mit einem vermehrten Auftreten von MINS assoziiert (Sessler et al. 2018). MINS-Patienten haben insgesamt ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen, welches mit Auftreten von EKG-Veränderungen zunimmt (Botto et al. 2014, Noordzij et al. 2015, Devereaux et al. 2017, Puelacher et al. 2018). Dies beinhaltet vor allem MACE, wie das Auftreten eines postoperativen Herzinfarktes, einer dekompensierten Herzinsuffizienz oder einer schweren Arrhythmie (Botto et al. 2014), (Devereaux et al. 2017).

Darüberhinaus konnten Noordzij et al. zeigen, dass ein postoperativer Troponinanstieg mit einem 4-fach erhöhten Risiko für nicht-kardiale Komplikationen nach großen abdominalen Operationen verbunden ist. Diese Patienten hatten vor allem eine höhere Rate an Sepsis, aber auch mehr Wundinfektionen, Anastomoseninsuffizienzen und Symptome von respiratorischer Insuffizienz. Selbst ohne eine postoperative Komplikation war ein Troponinanstieg mit einem längeren Krankenhausaufenthalt verbunden. In ihrem Kollektiv konnte ein postoperativer Troponinanstieg um 100% sogar in 80% der Fälle zwischen einem unauffälligen und komplizierten postoperativen Verlauf unterscheiden (Noordzij et al. 2015). MINS-Patienten haben nicht nur eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen: zahlreiche Studien konnten ebenfalls belegen, dass ein postoperativer Troponinanstieg neben einer erhöhten 30-Tages-Mortalität, auch mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität einhergeht (Botto et al. 2014, Noordzij et al. 2015, Ekeloef et al. 2016, Devereaux et al. 2017, Puelacher et al. 2018). Dabei scheinen

diese Patienten das gleiche Mortalitätsrisiko zu haben wie Patienten mit einem perioperativen akuten Myokardinfarkt (Devereaux et al. 2017, Puelacher et al. 2018). Es wird davon ausgegangen, dass MINS für circa $\frac{1}{3}$ aller postoperativen Todesfälle verantwortlich ist (Devereaux et al. 2012, Botto et al. 2014).

Bisher gibt es noch wenig Daten aus prospektiven Studien, ob und welche Interventionen das perioperative und Langzeitrisiko von MINS-Patienten reduzieren können. Daten aus observativen und retrospektiven Studien lassen vermuten, dass eine postoperativ begonnene Therapie mit ASS und Statinen das Mortalitätsrisiko signifikant reduzieren kann. (Devereaux et al. 2011, Hua et al. 2016). Auch eine Intensivierung einer vorbestehenden kardiovaskulären Medikation im Sinne einer Dosiserhöhung oder Ansetzen eines neuen Medikaments (z.B. ACE-Hemmer, beta-Blocker, Statine, Thrombozytenaggregationshemmer) führten zu einer Mortalitätsreduktion (Foucrier et al. 2014). Retrospektive Daten lassen erwarten, dass eine Herzkatheteruntersuchung bei Patienten mit einem perioperativen Herzinfarkt die Krankenhausmortalität senken. Jedoch fand bei nicht mal 50% der Patienten eine Revaskularisierung statt bei gleichzeitig stark erhöhtem Risiko für eine postoperative Nachblutung (Parashar et al. 2016). Die MANAGE Studie um Devereaux et al. ist die erste randomisiert, kontrollierte Interventionsstudie bei MINS-Patienten. Sie konnte zeigen, dass eine orale Antikoagulation mit Dabigatran im Vergleich zu Placebo eine Reduktion des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos bewirken kann ohne mit einem erhöhtem Blutungsrisiko einherzugehen (Devereaux et al. 2018). Obwohl eine wirksame Therapie noch nicht abschließend geklärt ist, scheinen MINS-Patienten von einer intensivierten kardiologischen Therapie zu profitieren. Weiterhin besteht Klarheit darüber, dass ein perioperatives Troponin-Screening für eine Risikoanpassung in der frühen postoperativen Phase absolut zu empfehlen ist, um eine Risikostratifizierung zu ermöglichen. (van Waes et al. 2013, Noordzij et al. 2015)

3.3. Ermittlung postoperativer Komplikationen

Um die Auswirkung von postoperativen Komplikationen auf den weiteren Krankheitsverlauf besser einordnen zu können, ist eine einheitliche Definition und Klassifikation notwendig. Die ESA empfiehlt im Rahmen von klinischen Studien die Anwendung des Postoperative Morbidity Survey (POMS) (Bennett-Guerrero et al. 1999) sowie der Clavien-Dindo Klassifikation (CDK) (Clavien et al. 1992, Dindo et al. 2004, Jammer et al. 2015).

Tabelle 3.5: Die neun Domänen des Postoperative Morbidity Survey (nach Bennett-Guerrero et al. 1999)

Organsystem	Kriterien
Pulmonal	Neu aufgetretene Erfordernis von Sauerstoffgabe oder anderer respiratorischer Unterstützung (z.B. kontrollierte Beatmung oder CPAP)
Infektion	laufende Antibiotikatherapie oder Temperatur > 38°C in den letzten 24h
Renal	Oligurie (< 500ml/d), erhöhtes Serumkreatinin (> 30% zum präoperativen Wert) oder Vorhandensein eines Dauerkatheters aus nicht-chirurgisch erforderlichen Gründen
Gastrointestinal	Intoleranz von enteraler Ernährung (entweder oral oder über eine Ernährungssonde) unabhängig von der Kausalität, inklusive bei Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Blähbauch
Kardiovaskular	Diagnostik oder Therapie innerhalb der letzten 24h für eines der folgenden: Neu aufgetretener Myokardinfarkt/-ischämie, Hypotension (mit der Notwendigkeit für pharmakologische Therapie oder Flüssigkeitstherapie > 200ml/h), atriale oder ventrikuläre Arrhythmie oder kardiales Lungenödem
Neurologisch	Neu aufgetretenes fokal-neurologischen Defizit, Koma oder Verwirrtheit/Delir
Wunde	Wunddehiszenz der Operationswunde mit Erfordernis einer chirurgischen Exploration oder Entlastung von Eiterherden mit oder ohne Gewinnung von Abstrichen.
Hämatologisch	Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten, oder FFPs
Schmerz	Operativer Wundschmerz mit der Notwendigkeit für eine parenterale Opioidtherapie oder Regionalanästhesie
CPAP: unterstützende Spontanatmung (engl. continuous positive airway pressure)	

Mit Hilfe des POMS lässt sich kurzfristige postoperative Morbidität prospektiv erheben und ohne zusätzliche Untersuchungen unterschiedliche Morbiditätstypen und –schweregrade erfassen, welche zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führen können. Er fragt Morbidität auf Basis der Vitalparameter, ärztlichen Anordnungen, Medikamentengaben, therapeutischen und diagnostischen Interventionen, Blutwerten, Patientenbefragung und –untersuchung in den neun Domänen Lunge, Infektion, Niere, Gastrointestinaltrakt, kardiovaskuläres System, Neurologie, Hämatologie, Wunde und Schmerz ab. Morbidität wird hierbei vor allem anhand klinisch relevanter Konsequenzen definiert (Abb. 3.11) (Bennett-Guerrero et al. 1999). Es konnte von Grocott et al. gezeigt werden, dass mit einer Erhebung des POMS an den postoperativen Tagen 3, 5, 8 und 15 nach großen chirurgischen Eingriffen alle relevanten

gesundheitlichen Einschränkungen, welche eine Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf darstellen und eine Entlassung aus dem Krankenhaus verzögern, erfasst werden konnten (Grocott et al. 2007).

Die Clavien-Dindo Klassifikation wurde 1992 von Clavien et al. konzipiert und 2004 von Dindo et al. weiterentwickelt, um chirurgische Komplikationen vergleichbar zu machen. Er graduiert postoperative Komplikationen in fünf Schweregrade anhand der Komplikationstherapie und nicht anhand der Diagnose selbst. Je invasiver die Therapie, desto höher wird die Komplikation bewertet. Referenz ist hierbei immer der optimale chirurgische Verlauf (Abb. 3.12) (Clavien et al. 1992, Dindo et al. 2004). Der modifizierte Score wurde in multizentrischen Studien mit mehr als 6000 Patienten validiert und hat seine Evidenz sowie sichere Anwendbarkeit für die Klassifikation postoperativer Komplikationen demonstriert (Clavien et al. 2009). Ackland et al. haben erstmals durch die Kombination beider Klassifikationen postoperative Komplikationen insgesamt leicht erfassbar und zusätzlich besser differenziert betrachtet (Ackland et al. 2015). Der große Vorteil des POMS besteht darin, dass er zeitliche Verläufe von Komplikationen darstellen kann, indem er an den postoperativen Tagen 3, 5, 8 und 15 erhoben wird. Die Clavien-Dindo Klassifikation bietet dagegen eine Unterteilung der Komplikation in fünf Schweregrade abhängig von der therapeutischen Relevanz.

Tabelle 3.6: Die Graduierung der Clavien-Dindo Klassifikation (nach Clavien et al. 2009)

Graduierung	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit der pharmakologischen Behandlung oder chirurgische, endoskopische und radiologische Intervention Zulässige Therapieregime sind: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie und bettseitige Wundversorgung.
Grad II	Erfordert pharmakologische Behandlung, mit Ausnahme der für Grad I genannten Medikamente, Bluttransfusion oder parenterale Ernährung
Grad III	Erfordert chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
Grad IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Intervention unter Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation (inkl. ZNS Komplikationen*) mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung
Grad IVa	Dysfunktion eines Organsystems (inkl. Dialyse)
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten
Suffix „d“	Andauern der Komplikation auch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus (disability)
* Himblutung, Ischämischer Schlaganfall, Subarachnoidalblutung, aber keine TIA	
ZNS: Zentrales Nervensystem; TIA: transitorisch ischämischen Attacken	

4. Hypothesen und Zielsetzung

4.1. Hypothesen

- 1) MINS kann postoperative Komplikationen vorhersagen.
- 2) MINS kann Risikopatienten für postoperative Mortalität identifizieren.
- 3) Das Einbeziehen eines präoperativen hsTnT in die MINS-Definition verbessert die Vorhersagekraft in Bezug auf die Art der postoperativen Komplikationen.

4.2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Promotion ist, die Hypothesen anhand statistischer Untersuchungen der Subanalyse der SUPERADD-Studie „Evaluation of Biomarkers for POstoperative Complications in Non-cardiac Surgery Patients (BiPoC)“ zu verifizieren oder zu falsifizieren. Methodisch wird die Datenbank mit präoperativen und postoperativen Patientendaten zum perioperativen Verlauf gespeist. Die intraoperativen Patientendaten werden automatisch aus dem elektronischen Narkoseprotokoll übertragen. Die perioperative Komplikations- und Mortalitätsrate wird berechnet. Es wird mittels zwei unterschiedlicher Grenzwerte und Verläufe die Inzidenz von MINS berechnet. Einmal wird das präoperative hsTnT miteinbezogen, beim anderen Mal wird sich ausschließlich auf den postoperativen hsTnT-Verlauf konzentriert. Es wird die Inzidenz von MINS in Bezug zum Auftreten von postoperativen Komplikationen, aufgeschlüsselt in den neun Domänen des Postoperative Morbidity Survey (Bennett-Guerrero et al. 1999) sowie der Clavien-Dindo Klassifikation (Clavien et al. 1992, Dindo et al. 2004, Jammer et al. 2015), berechnet. Die Resultate werden verglichen und beschrieben. Die Ergebnisse werden mit anderen Studienergebnissen verglichen.

5. Material und Methoden

5.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine Subanalyse einer monozentrischen, Untersucher-geblindeten, prospektiv randomisiert, kontrollierten Studie mit zweiarbigem Design (einer Kontroll- und einer Interventionsgruppe). Die SUPERADD-Studie („SUBstitution of PERioperative Albumin Deficiency Disorders“) (Eudra-CT 2016-001313-24; Clinical Trials NCT03167645) befasst sich mit der Fragestellung, ob die Therapie einer perioperativen Hypoalbuminämie (definiert als < 3,0 g/dl) das postoperative Outcome nach operativen Hochrisiko-Eingriffen oder bei Hochrisikopatienten verbessert (Schaller et al. 2020).

Anhand der ASA Klassifikation, einer Einteilung von Patienten in fünf Gruppen zur Risikoeinschätzung vor Operationen auf Basis des Allgemeinzustandes und von Vorerkrankungen und Einschränkungen, wurden Hochrisikopatienten ausgewählt. Diese sind als Patienten mit ASA-Status III und IV definiert (Tab. 5.1) (Doyle et al. 2020). Elektive operative Hochrisiko-Eingriffe sind definiert als Operationen mit einem

Tabelle 5.1: ASA-Klassifikation zur Beurteilung des Operationsrisikos (Doyle D.J. 2020)

ASA I	Gesunder Patient ohne wesentliche Risikofaktoren
ASA II	Patient mit leichten Allgemeinerkrankungen ohne Leistungseinschränkung
ASA III	Patient mit schweren Allgemeinerkrankungen und Leistungseinschränkungen
ASA IV	Patient mit schweren Allgemeinerkrankungen, die das Leben bedrohen
ASA V	Moribunder Patient

30-Tage-Risiko für Herzinfarkt oder kardiovaskulärer Mortalität größer als 5% (Glance et al. 2012, Johansson et al. 2013, Kristensen et al. 2014). Primärer Endpunkt sind hierbei postoperative Komplikationen, identifiziert mittels Postoperative Morbidity Survey (POMS), einer validierten Bewertung zur Erfassung postoperativer Komplikationen in insgesamt neun Organomänen (Grocott et al. 2007). Der Schweregrad der Komplikation wurde mittels Clavien-Dindo Klassifikation (CDK), einer weiteren Bewertung für postoperative Komplikationen, welcher sich an therapeutischen Konsequenzen orientiert, quantifiziert (Dindo et al. 2004). Eine klinisch relevante postoperative Komplikation liegt vor, wenn der Wert der CDK bei mindestens einer postoperativen Visite ≥ 3 ist (Schaller et al. 2020). Die Durchführung der SUPERADD Studie geschieht in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (Seoul 2008) und wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt (siehe Anhang „Ethikkommissionsvotum“)

5.1.1. Patienten

Für diese Dissertation wurden alle Patienten aus dem Zeitraum 22.6.2017 – 31.08.2018 der SUPERADD-Studie für die Subanalyse „Evaluation of Biomarkers for Postoperative Complications in Non-cardiac Surgery Patients (BiPoC)“ eingeschlossen. Einschlusskriterien für die Subanalyse sind ein positives Screening und das schriftliche Einverständnis für die SUPERADD-Studie sowie das Vorliegen von mindestens zwei hsTnT-Werten im perioperativen Verlauf.

Über einen Zeitraum von 14 Monaten (22.6.2017 – 31.08.2018) durchliefen 1010 Patienten in der anästhesiologischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München ein Screening für die SUPERADD-Studie (Eudra-CT 2016-001313-24; Clinical Trials NCT03167645). Diese wurden in den Bereichen Viszeral-, Unfall-, Gefäßchirurgie und Orthopädie operiert. Einschlusskriterien für ein positives Screening waren alle Patienten über 18 Jahre, die ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten, der deutschen Sprache mächtig waren und die einen ASA-Score III oder IV aufwiesen (Doyle et al. 2020) oder sich einem elektiven Hochrisikoeingriff unterzogen (Johansson et al. 2013, Kristensen et al. 2014) (Tab. 5.2). Die Ausschlusskriterien waren unter anderem Notfall-Eingriffe, Adipositas per magna und eine schwere Leberzirrhose. Alle weiteren Kriterien sind in Tabelle 5.3 aufgelistet. Die Patientenauswahl und -aufklärung erfolgte mittels dieser Screening-Faktoren im Rahmen der anästhesiologischen Voruntersuchung (siehe Anhang „Patienteninformation und Einverständniserklärung“ und „CRF-Screening-Dokument“). Erfüllte der Patient im Screening die Einschlusskriterien und lagen keine Ausschlusskriterien vor, wurde der Patient für die SUPERADD Studie aufgeklärt und die Unterschrift eingeholt. Intraoperativ wurden die Serum-Albuminspiegel im Rahmen eines Studienprofils zu definierten Zeiten kontrolliert. Bei einem Albuminwert < 3,0 g/dl erfolgte die Randomisierung. Mit der Aufnahme in den Aufwachraum und dem ersten dort bestimmten Laborprofil war die Screeningphase abgeschlossen. Lagen die Albuminwerte zu keinem Zeitpunkt < 3,0 g/dl wurde der Patient nicht in die SUPERADD-Studie eingeschlossen (Schaller et al. 2020).

Tabelle 5.2: Einschlusskriterien SUPERADD-Studie (Schaller et al. 2020)

ASA: ASA-Status. TEP: Totale Endoprothese.

Hohes Operationsrisiko		ODER	Hohes Patientenrisiko
Aorten Chirurgie	Ösophagektomie		ASA III
Offene Revaskularisierung der Beine	Pankreaschirurgie		
Amputationen	TEP-Wechsel		ASA IV
Thrombektomie	Zystektomie		

Tabelle 5.3: Ausschlusskriterien SUPERADD-Studie (Schaller et al. 2020)

BMI: Body-Mass-Index (kg/m²). ASA: ASA-Status. AMG:Arzneimittelgesetz.

Operation mit Notfall oder dringlicher Indikation	Medizinischer Betreuer
Terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit	Kontraindikation für Humanalbumin
schwere Leberzirrhose (Child Pugh C)	Teilnahme an weiterer AMG-Studie
BMI > 35kg/m ²	Schwangere oder stillende Frauen
ASA V Patienten	

5.1.2. Perioperatives Management

Bei Patienten, die für die SUPERADD Studie aufgeklärt wurden und deren Unterschrift und Einwilligung vorlag, erfolgten perioperativ standardisierte Blutabnahmen im Rahmen eines definierten Studienprofils (unreife Thrombozyten, hsTnT, Albumin sowie kleines Blutbild). Das erste Labor wurde vor Einleitung der Narkose über die liegende Braunüle abgenommen. Wiederholungen folgten über die gesamte Operationsdauer hinweg nach spätestens drei Stunden bzw. nach Ermessen des behandelten Anästhesisten auch vorher und im Rahmen eines Aufnahmelabors bei Eintreffen des Patienten im Aufwachraum. Fiel das Serum-Albumin in einer dieser Blutabnahmen unter 3,0 g/dl, erfolgte die Randomisierung in die Gruppen „Intervention“ oder „Kontrolle“ mittels einer webbasierten, passwortgeschützten Randomisierungsliste (Dallal 2008). Patienten der Interventionsgruppe erhielten 20% Humanalbumin um den Serum-Albumin-Wert über 3,0 g/dl zu halten. Patienten der Kontrollgruppe erhielten kein Humanalbumin, sofern der Serum-Albumin-Wert größer 2,0 g/dl war.

Alle Patienten erhielten im Rahmen des perioperativen Volumenmanagements Ringeracetat (Firma Braun®) als Kristalloid und bei Bedarf Gelatine (Firma Braun®) als Kolloid. Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) oder Gerinnungspräparaten (Fibrinogen, PPSB, usw.) erfolgte gemäß den aktuellen Leitlinien der BÄK zur Therapie einer Blutung oder kompromittierten Gerinnung (Bundesärztkammer 2014). Auf die Wahl des Narkoseverfahrens, die während der Operation verwendeten Medikamente sowie die Menge des infundierten Volumens hatte die Studienteilnahme keinen Einfluss. Die Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) war auf Grund des Albumingehaltes nicht gestattet bzw. wurde bei Massivtransfusion als Protokollverletzung vermerkt. Diese Patienten gehen in die „Intention-to-treat Analyse“ mit ein, werden jedoch in der „per-protocol“ Analyse ausgeschlossen. Die Therapie der perioperativen Hypoalbuminämie erfolgte ausschließlich intraoperativ und postoperativ im Aufwachraum (AWR). Der Studienzeitraum ist mit der Verlegung aus dem Aufwachraum beendet.

5.1.3. Postoperative Erfassung von Komplikationen

Alle eingeschlossenen Patienten wurden an den postoperativen Tag 1, 3, 5, 8 und 15 von geblindeten Untersuchern visitiert. An den Tagen 1 und 3 wurde zusätzlich der QoR-9 erhoben, ein von der ESA im Rahmen der postoperativen Visite empfohlener Fragebogen zur Kontrolle der Erholung nach operativen Eingriffen (Myles et al. 1999). War der Patient weiterhin sediert und beatmet, bereits entlassen oder verstorben, musste dies entfallen. An den postoperativen Tagen 3, 5, 8 und 15 wurde der POMS erhoben und der Schweregrad der Komplikation mittels CDK quantifiziert (Clavien et al. 1992, Dindo et al. 2004, Grocott et al. 2007). Über die Tage seit der letzten Visite erfolgte hierfür ein Gespräch mit dem Patienten, eine Kurvenvisite sowie Laborkontrollen und Einsicht der weiteren Befunde und eventuellen fachfremden Konsile im Patienteninformationssystem (PKIS) (Firma SAP®). Die Erhebung der Scores erfolgte in Rücksprache mit den zuständigen chirurgischen Kollegen der jeweiligen Abteilung. Im PKIS werden alle patientenspezifischen Informationen und Dokumentationen aus allen Krankenhausaufenthalten im Klinikum elektronisch erfasst und Papierdokumentation im Archiv elektronisch abgespeichert. Dies beinhaltet Kurvendokumentation, Diagnosen, Interventionen und Operationen, Befunde und Konsile fachfremder Abteilungen, Stationswechsel, Laborbefunde sowie Kontaktinformationen. Die postoperative Visite war mit Entlassung des Patienten spätestens jedoch mit dem 15. postoperativen Tag beendet. Um postoperative Komplikationen nach Abschluss der postoperativen Visite zu erfassen, erfolgte bei Entlassung aus dem Krankenhaus retrospektiv eine Erhebung des POMS in Kombination mit der CDK aus der elektronischen Akte sowie sechs Monate nach dem Einschluss eine telefonische Befragung des Patienten oder ggf. eines Angehörigen um die Mortalität zu erfassen. Zusätzlich wurden Reoperationen im Krankenhausaufenthalt, Verlegungsort und das subjektive Wohlbefinden des Patienten mittels eines Fragebogens erhoben. Weitere erfasste Parameter waren die Krankenhausverweildauer, die Aufenthaltszeit im AWR und auf der Intensivstation.

5.1.4. Verblindung der Outcome-Assessoren

Ein wesentlicher Faktor, um die Verblindung der Outcome-Assessoren im klinischen Betrieb aufrechtzuerhalten, war eine Trennung der Aufgaben im Studienteam mit unterschiedlichen Ansprechpartnern für jeden Studienabschnitt (Prämedikationsambulanz, intraoperative Betreuung, Randomisierung, Aufwachraumbetreuung und postoperative Visiten). So konnte gewährleistet werden, dass die Studienärzte, welche für das postoperative Assessment des Outcomes verantwortlich waren, keine Informationen zum intraoperativen Verlauf erhielten. Diese Aufgabentrennung beinhaltete, dass die Chargendokumentation der Studienmedikation zusammen mit den Aufwachraumunterlagen von den Studienärzten, welche für die Aufwachraumbetreuung verantwortlich waren, eingesammelt wurde. Die Kopien der Aufwachraumprotokolle, welche in der Patientenakte verblieben, wurden unabhängig von ihrer

Gruppenzugehörigkeit an den Stellen geschwärzt, welche für die Chargendokumentation vorgesehen ist. Um die Verblindung der Outcome-Assessoren im Laufe der postoperativen Visite zu gewährleisten, waren die intraoperativen Albuminwerte ausschließlich im elektronischen Narkoseprotokoll (AnaesthesiaUI®) und nicht im PKIS einsehbar.

5.2. Datenerhebung

Das zentrale Element der Datenerhebung für die Zwischenanalyse „Evaluation of Biomarkers for Postoperative Complications in Non-cardiac Surgery Patients (BiPoC)“ war eine Filemaker®-Datenbank (FileMaker Pro Advanced 12.0v4, FileMaker, Inc.), in welcher die Daten der Patienten erfasst wurden, welche das Screening und das Einverständnis für die Teilnahme an der SUPERADD-Studie positiv durchlaufen hatten und bei denen mindestens zwei hsTnT-Werte aus dem perioperativen Verlauf vorlagen.

5.2.1. Komorbiditäten und patientenspezifische Daten

In der anästhesiologischen Klinik am „Klinikum rechts der Isar“ wird im Rahmen der Prämedikation standardmäßig ein Dokument verfasst, welches allgemeine Daten des Patienten, Diagnose, Operation, Narkoseverfahren, Vorerkrankungen, Dauermedikation und vorangegangene Operationen auflistet. Dieses Prämedikationsdokument wurde als Quelldokument für die Erhebung von Komorbiditäten der Studienpatienten verwendet. Relevante patientenspezifische Daten waren Vorhandensein von Herzrhythmusstörungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), cerebrovaskulärer Erkrankung, gastrointestinaler Erkrankung, neurologischer Erkrankung, chronische Nierenerkrankung mit und ohne Notwendigkeit für Dialyse, chronischer Lungenerkrankung, Demenz, Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2 mit und ohne Endorganschäden, Krebserkrankung mit und ohne Metastasen, HIV-Infektion, Kollagenosen, Alkoholabusus, sowie Zustand nach Herzinfarkt und Organtransplantation. Auf Grundlage dieser Daten konnten der POSPOM (Preoperative Score to Predict postoperative Mortality) (Le Manach et al. 2016) und die drei Variationen des CCI (Charlson Comorbidity Index) (Charlson et al. 1987, Charlson et al. 1994, Quan et al. 2011) berechnet werden.

5.2.2. Perioperative Daten

Die intraoperativen Daten wie Vitalparameter, geschätzter Blutverlust, Volumenumsatz, OP-Daten, Beatmungsparameter, Katecholaminbedarf und Komplikationen wurden direkt automatisiert aus dem elektronischen Narkoseprotokoll (AnaesthesiaUI[®]) und die entsprechenden postoperativen Daten aus dem Aufwachraum manuell in die Filemaker[®]-Datenbank übertragen. Laborwerte des gesamten perioperativen Zeitraums bis einschließlich 240 Stunden nach der Operation wurden ebenfalls automatisch aus dem elektronischen Narkoseprotokoll (AnaesthesiaUI[®]) in die Filemaker[®]-Datenbank übertragen. Um eine Dynamik darstellen zu können, wurden die Laborparameter abhängig vom Bestimmungszeitraum in Bezug zur Operation benannt. Die vollständige Kennzeichnung ist der Tabelle 5.4 zu entnehmen.

Tabelle 5.4: Bezeichnung der Laborparameter in Abhängigkeit zum Entnahmezeitpunkt

PACU: postoperative anaesthesia care unit.

Bezeichnung	xxx_1	xxx_2	xxx_3	xxx_4	xxx_5
Zeitraum	Präoperativ, vor Schnitt	Intraoperativ 0-3h	Intraoperativ 3-6h	PACU Aufnahme 0-1,5h	Postoperativ 1,5-4,5h
Bezeichnung	xxx_6	xxx_7	xxx_8	xxx_9	xxx_10
Zeitraum	Postoperativ 4,5-9h	Postoperativ 9-15h	Postoperativ 15-24h	Postoperativ 24-72h	Postoperativ 72-240h

5.2.3. Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen wurden mittels CDK in Kombination mit dem POMS jeweils in den unterschiedlichen Domänen Pulmo, Infektion, Wunde, Gastrointestinal, Hämatologie, Kardiovaskular, Renal, Neuro und Schmerzen erhoben (Clavien et al. 1992, Dindo et al. 2004, Grocott et al. 2007). Dieser wurde einmal anhand der Aufwachraumdokumentation über den unmittelbaren postoperativen Zeitraum bis zur Verlegung erhoben. Ein zweites Mal wurden Komplikationen im Rahmen des gesamten Krankenhausaufenthalts anhand einer Aktensite in der elektronischen Patientenakte PKIS sowie bei ungeklärten Fragen aus der angeforderten Papierakte erhoben.

Alle Patientendaten, wie unter 5.2 ausgeführt, wurden mittels einer Filemaker®-Datenbank (FileMaker Pro Advanced 12.0v4, FileMaker, Inc.) und einer Excel-Tabelle (Microsoft Office 2013) gesammelt und bearbeitet. Die Datenanalyse und Berechnungen erfolgten anonymisiert mittels der Programmiersprache „R“ (R Core Team, Version 4.0.2). Alle diskreten Werte wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten angegeben, alle stetigen Werte mit Mittelwert und Standardabweichung. Perioperative Verläufe des hsTnT wurden mittels Boxplots dargestellt. Für Gruppenvergleiche wurden Odds Ratios (OR) mit 95% Konfidenzbereichen angegeben. Der Vergleich zwischen den MINS-Definitionen erfolgte mittels McNemar Test. Für jede MINS-Definition wurde jeweils die Häufigkeit der maximalen Clavien-Dindo Werte insgesamt und separat in den einzelnen Domänen des POMS mittels Chi² Tests verglichen. Weiters wurde für jede MINS-Definition die Sensitivität, Spezifität sowie der positiv und negativ prädiktive Wert für das Auftreten postoperativer Komplikationen berechnet. Abschließend wurde eine univariate binäre Regression zwischen dem Auftreten eines Clavien Dindo größer 2, 3 und 4 und dem Auftreten von MINS berechnet.

6. Resultate

6.1. Patientencharakteristika

Parameter			Tabelle 6.1: allgemeine Parameter der Studienpatienten
Geschlecht [n (%)]	Weiblich	389 (38,5)	<p>Gesamtanzahl n = 1010.</p> <p>* inklusive Orthopädie</p> <p>MW: Mittelwert. SD: Standardabweichung. BMI: Body-Mass-Index (kg/m²). POSPOM: Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality. CCI: Charlson-Comorbidity-Index. ACCI: age-adjusted Charlson-Comorbidity-Index. RCRI: Revised Cardiac Risk Index (nach Lee). Z.n.: Zustand nach. CKD: chronische Nierenerkrankung. KDIGO: Kidney Disease – Improving Global Outcomes</p>
Alter (Jahre) [MW(SD)]		67 (12,4)	
BMI (kg/m ²) [MW (SD)]		27 (12,6)	
ASA-Status [n (%)]	I	12 (1,2)	
	II	206 (20,4)	
	III	734 (72,7)	
	IV	57 (5,6)	
POSPOM [n (%)]	1-10 Punkte	33 (3,3)	
	11-20 Punkte	277 (27,4)	
	21-30 Punkte	552 (54,7)	
	≥ 31 Punkte	148 (14,6)	
CCI (Punkte) [MW (SD)]	CCI	4 (3,5)	
	Updated CCI	4 (3,6)	
	ACCI	7 (3,8)	
RCRI [n (%)]	0 Punkte	98 (9,7%)	
	1 Punkte	383 (37,9%)	
	2 Punkte	373 (36,9%)	
	≥ 3 Punkte	156 (15,4%)	
Kardiovaskuläres Risiko der Operation [n (%)]	Niedriges Risiko	122 (12,1)	
	Mittleres Risiko	485 (48,0)	
	Hohes Risiko	403 (39,9)	
Anästhesieverfahren [n (%)]	Allgemein	795 (78,7)	
	Regional	50 (4,9)	
	Kombiniert	135 (13,4)	
Chirurgische Abteilung [n (%)]	Viszeralchirurgie	388 (38,4)	
	Unfallchirurgie*	273 (27,0)	
	Gefäßchirurgie	290 (28,7)	
	Thoraxchirurgie	59 (5,8)	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren [n (%)]	Z. n. Herzinfarkt / Stentimplantation	272 (26,9)	
	Cerebrovaskuläre Erkrankungen	109 (10,8)	
	Diabetes mellitus	118 (11,7)	
Krebserkrankung [n (%)]	pAVK	297 (29,4)	
	Primärtumor	427 (42,3)	
	metastasiert	218 (21,6)	
	Lymphom	23 (2,3)	
CKD nach KIDIGO	Leukämie	5 (0,5)	
	GFR 30-60	245 (24,3%)	
	GFR 15-30	25 (2,5%)	
	Dialysepflichtig	10 (1,0%)	

6.2. Postoperative Komplikationen bei Hochrisikopatienten

Betrachtet man die gesamte Population (N=1010), zeigte sich, dass in dieser Hochrisikogruppe nur 9,8% (Clavien-Dindo 0: N=99) der Patienten das Krankenhaus komplikationsfrei verließen (Tab. 6.2). Der Großteil der Patienten (51,4%) entwickelte kleinere Komplikationen, welche teilweise keine Intervention benötigten (Clavien-Dindo 1: N=213, 21,1%) oder welche mittels einer Medikamentenapplikation beherrschbar waren (Clavien-Dindo 2: N=306; 30,3%). Des Weiteren war bei einem Viertel der Patienten (25,9%) eine weiterführende Intervention entweder in Lokalanästhesie bzw. Sedierung (Clavien-Dindo 3a: N=179; 17,7%) oder Allgemeinnarkose (Clavien-Dindo 3b: N=83; 8,2%) notwendig. 10,4% der Patienten war zu einem Zeitraum ihres Krankenhausaufenthalts intensivpflichtig (Clavien-Dindo 4a: N=52; 5,1% - Clavien-Dindo 4b: N=54; 5,3%). In dieser Hochrisikogruppe lag die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts bei 2,4% (Clavien-Dindo 5: N=24).

Tabelle 6.2: Gesamtaufstellung der postoperativen Komplikationen graduiert nach der Clavien-Dindo Klassifikation (CDK) unabhängig von den Domänen des Postoperative Morbidity Survey

CDK	0	1	2	3a	3b	4a	4b	5	Gesamt
N (%)	99 (9,8%)	213 (21,1%)	306 (30,3%)	179 (17,7%)	83 (8,2%)	52 (5,3%)	54 (5,3%)	24 (2,4%)	1010 (100%)
				392 (38,8%)					≥ 3
						130 (12,9%)			≥ 4

In der Gesamtauswertung wurde der maximale Clavien-Dindo Wert des gesamten Krankenhausaufenthalts in einem der Organsysteme verwendet. So ergibt sich, dass 38,8% der Patienten einen Clavien-Dindo-Wert ≥ 3 und damit eine relevante postoperative Komplikation erlitten. 12,9% der Patienten hatten eine postoperative Komplikation, welche eine Intensivmedizinische Behandlung oder den Tod zur Folge hatte (Tab. 6.2).

6.3. MINS bei Hochrisikopatienten

Für die Analyse der MINS-Häufigkeit bei Hochrisiko-patienten wurden zwei unterschiedliche MINS-Definitionen verwendet. Die postoperative Analyse entspricht der Definition der VISION-Studie und ist unabhängig vom präoperativen Troponin T-Wert (Botto et al. 2014, Devereaux et al. 2017). Die perioperative Analyse setzt die postoperativen hsTnT-Werte immer in Bezug zu einem präoperativen bzw. intraoperativen Basiswert. Dadurch haben Patienten, welche bereits präoperativ hohe hsTnT-Werte haben, nur dann MINS, wenn sie postoperativ einen

Tabelle 6.3: MINS-Inzidenz bei der postoperativen und perioperativen Analyse

MINS: Myokardschädigungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen
(engl. Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery)

	Postoperative Analyse		Perioperative Analyse	
	n	%	n	%
Kein MINS	826	82,8	857	87,1
MINS	171	17,2	127	12,9

Anstieg von mehr als 30% vom Basiswert haben. Bei der postoperativen Analyse erfüllen 17,2% der Patienten die MINS-Kriterien, während bei der perioperativen, spezifischeren Analyse 12,9% einen postoperativen hsTnT-Anstieg haben (Tab. 6.3).

Patienten, welche MINS im perioperativen Verlauf entwickelten, hatten bereits präoperativ signifikant erhöhte hsTnT-Werte (Postoperativ: 30,7 ng/l vs. 13,3 ng/l; $p < 0,001$; Perioperativ: 23,6 ng/l vs. 15,1 ng/l; $p < 0,001$) (Abb. 6.1 & 6.2). hsTnT bei Patienten mit MINS blieb während des intraoperativen Verlaufs stabil (postoperativ: intraop 0-3h: 32,8 ng/l vs. 11,9 ng/l; $p < 0,001$; perioperativ: intraop 0-3h: 22,9 ng/l vs. 12,9 ng/l; $p < 0,001$) und erhöhte Werte waren zuerst bei Aufnahme in den Aufwachraum messbar (postoperativ: PACU 1,5h: 38,1 ng/l vs. 13,2 ng/l; $p < 0,001$; perioperativ: PACU 1,5h: 26,4 ng/l vs. 14,5 ng/l; $p < 0,001$) und stiegen dann im Verlauf weiter an (Postoperativ: postop 15-24h: 56,2 ng/l vs. 13,7 ng/l; $p < 0,001$; Perioperativ: postop 15-24h: 58,8 ng/l vs. 16,2 ng/l; $p < 0,001$). Patienten ohne MINS hatten stabile hsTnT-Werte im perioperativen Verlauf.

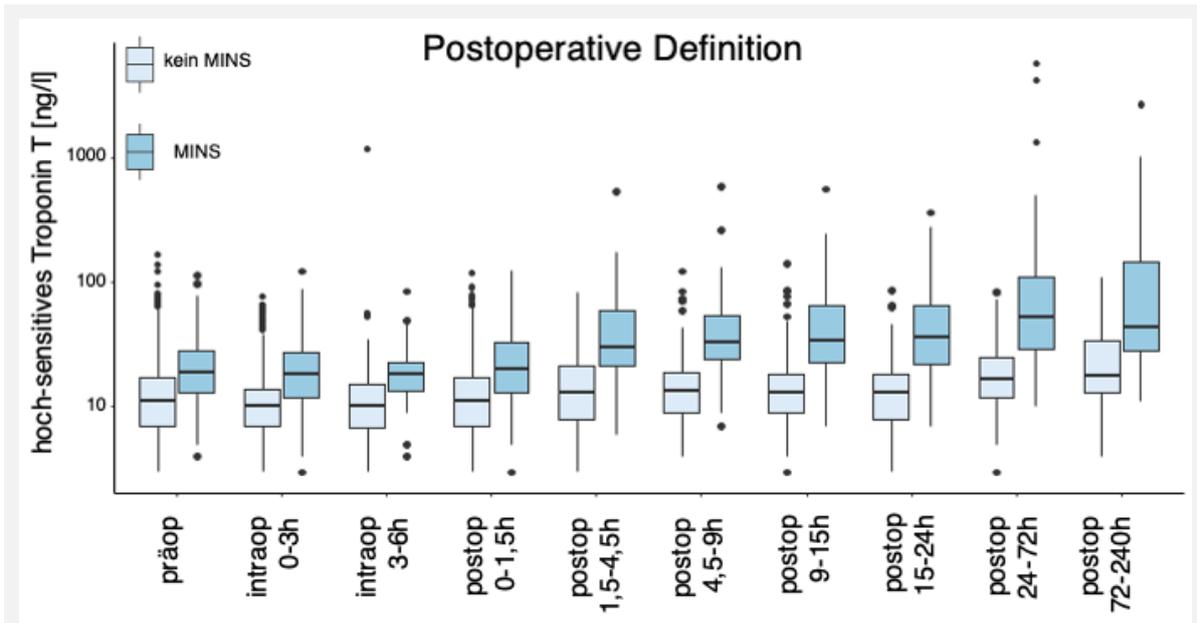


Abbildung 6.1: Perioperativer hsTnT-Verlauf in den Gruppen 'MINS' und 'kein MINS' nach der postoperativen Analyse.

präop: präoperative Messung. Intraop: intraoperative Messung. Postop: postoperative Messung.

MINS: Myokardschädigungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen (engl. Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery)

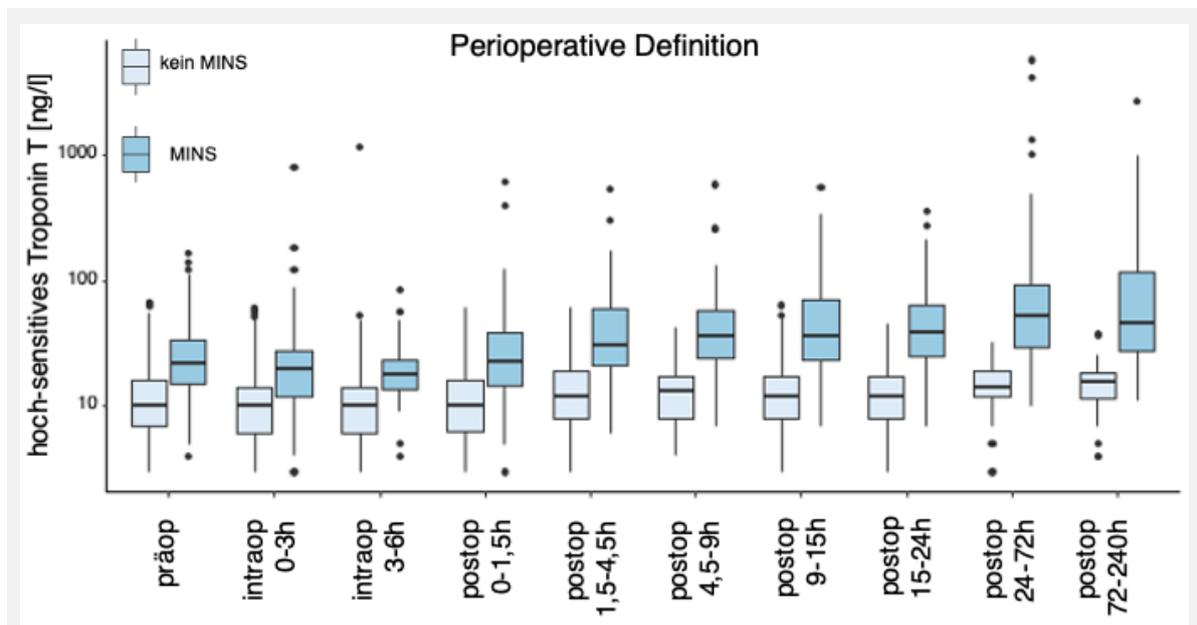


Abbildung 6.2: Perioperativer hsTnT-Verlauf der Gruppen 'MINS' und 'kein MINS' nach der perioperativen Analyse

präop: präoperative Messung. Intraop: intraoperative Messung. Postop: postoperative Messung.

MINS: Myokardschädigungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen (engl. Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery)

6.4. Postoperative Komplikationen bei MINS-Patienten

Der Schweregrad postoperativer Komplikationen wurde mittels Clavien-Dindo Klassifikation (CDK) aufgedgliedert und in Bezug zum Auftreten von MINS gesetzt. Es zeigt sich, dass das Vorliegen von MINS, sowohl bei der postoperativen als auch bei der perioperativen MINS-Definition, mit einem erhöhten Auftreten von postoperativen Komplikationen einhergeht. Die perioperative Analyse hat hierbei vor allem bei schwerwiegenderen Komplikationen, die eine Aufnahme auf eine Intensivstation oder den Tod zur Folge haben, unabhängig von den Organ-domänen des POMS (CDK > 3) einen besseren positiv prädiktiven Wert (Tab. 6.4).

Tabelle 6.4: MINS-Häufigkeit bei Patienten mit postoperativen Komplikationen aufgeschlüsselt nach der Clavien-Dindo Klassifikation (CDK)

MINS: Myokardschädigungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen (engl. Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery)

	postoperative Analyse			perioperative Analyse		
	Kein MINS	MINS	p-Wert	Kein MINS	MINS	p-Wert
CDK ≥ 3 (%)	273 (33,1)	110 (64,3)	<0,001	289 (33,7)	83 (65,4)	<0,001
CDK ≥ 4 (%)	67 (8,1)	58 (33,9)	<0,001	68 (7,9)	52 (40,9)	<0,001
CDK 5 (%)	10 (1,2)	14 (8,2)	<0,001	10 (1,2)	14 (11,0)	<0,001
Gesamt	826	171		857	127	

Die Clavien-Dindo-Klassifikation wurde für jede Domäne des Postoperative Morbidity Surveys (POMS) separat erhoben. Dadurch werden die Komplikation und ihr Schweregrad in den entsprechenden Organsystemen lokalisiert. Es zeigte sich, dass MINS unabhängig von der Art der MINS-Analyse bei Patienten signifikant häufiger auftrat ($p < 0,001$), welche eine postoperative Komplikation nach $CDK \geq 3$ in den POMS-Domänen Pulmonal, Infektion, Renal, Gastrointestinal, Kardiovaskular, Wunde, Hämatologisch und Neurologisch hatten. Die perioperative Analyse hat bei dieser Betrachtung einen besseren positiv prädiktiven Wert als die postoperative Analyse. In der POMS Domäne Schmerz gab es bei beiden Analysearten keine signifikanten Unterschiede zwischen der MINS- und der Nicht-MINS-Gruppe (postoperativ: $p = 0,251$; Perioperativ: $p = 0,181$) (Tab. 6.5).

Tabelle 6.5: MINS-Häufigkeit bei Patienten mit postoperativen Komplikationen des Schweregrades ≥ 3 nach der Clavien-Dindo Klassifikation (CDK) in den neun Domänen des Postoperative Morbidity Survey (POMS)

MINS: Myokardschädigungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen (engl. Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery)

CDK ≥ 3 / POMS	postoperative Analyse			perioperative Analyse		
	Kein MINS	MINS	p-Wert	Kein MINS	MINS	p-Wert
Pulmo (%)	54 (6,5)	45 (26,3)	<0,001	57 (6,7)	37 (29,1)	<0,001
Infektion (%)	52 (6,3)	35 (20,5)	<0,001	52 (6,1)	32 (25,2)	<0,001
Renal (%)	37 (4,5)	30 (17,5)	<0,001	38 (4,4)	25 (19,7)	<0,001
Gastrointestinal (%)	64 (7,7)	36 (21,1)	<0,001	65 (7,6)	34 (26,8)	<0,001
Kardiovaskular (%)	61 (7,4)	65 (38,0)	<0,001	63 (7,4)	58 (45,7)	<0,001
Wunde (%)	131 (15,9)	58 (33,9)	<0,001	141 (16,5)	45 (35,4)	<0,001
Hämatologie (%)	20 (2,4)	16 (9,4)	<0,001	20 (2,3)	14 (11,0)	<0,001
Schmerz (%)	54 (6,5)	16 (9,4)	0,251	56 (6,5)	13 (10,2)	0,181
Neuro (%)	53 (6,4)	32 (18,7)	<0,001	54 (6,3)	26 (20,5)	<0,001
n	826	171		857	127	

Es fällt auf, dass vor allem in der Domäne „Kardiovaskular“ zwischen den beiden MINS-Definitionen ein deutlicher Unterschied mit 7,7% besteht. Bei genauerer Überprüfung zeigt sich die Sensitivität der beiden Definitionen mit 0,93 (postoperativ: CI [0,91 - 0,94]; perioperativ: CI [0,91 - 0,94]) gleich, die perioperative Definition hat mit 0,46 jedoch eine höhere Spezifität als die postoperative Definition mit 0,38 (perioperativ: CI [0,37 - 0,55]; postoperativ: CI [0,31 - 0,46]). Dies spiegelt sich auch in einem besseren positiv prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Komplikationen mittels der perioperativen Definition wider (postoperativ: PPV 0,88; CI [0,85 - 0,90]; perioperativ: PPV 0,92; CI [0,90 - 0,94]) (Tab. 6.6).

Tabelle 6.6: Vergleich der zwei MINS-Analysen bezüglich Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Wertes für postoperative Komplikationen mit dem Schweregrad ≥ 3 nach der Clavien-Dindo Klassifikation in der POMS-Domäne kardiovaskular.

POMS: Postoperative Morbidity Survey CI: Konfidenzintervall (engl. Confidence Intervall)

	postoperative Analyse		perioperative Analyse	
Sensitivität	0,93	CI [0,91 - 0,94]	0,93	CI [0,91 - 0,94]
Spezifität	0,38	CI [0,31 - 0,46]	0,46	CI [0,37 - 0,55]
Positiv prädiktiver Wert	0,88	CI [0,85 - 0,90]	0,92	CI [0,90 - 0,94]
Negativ prädiktiver Wert	0,52	CI [0,43 - 0,61]	0,48	CI [0,39 - 0,57]

Bei Betrachtung schwerer nicht-kardialer postoperativer Komplikationen (CDK ≥ 3 , entsprechend aller POMS-Domänen bis auf kardiovaskular) war das Vorliegen von MINS, unabhängig von der Art der Definition, nicht mit einem vermehrten oder verminderten Auftreten von postoperativen Komplikationen assoziiert (postoperativ: 25,7% kein MINS vs. 26,3% MINS; $p = 0,860$; perioperativ: 26,4% kein MINS vs. 19,7% MINS; $p = 0,107$).

Patienten, welche eine intensivpflichtige postoperative Komplikation in den POMS-Domänen Pulmo, Infektion, Renal, Gastrointestinal, Kardiovaskular, Wunde, Hämatologie und Neuro erlitten, hatten signifikant häufiger MINS ($p < 0,001$). Die perioperative Analyse hatte bei diesen Domänen einen besseren positiv prädiktiven Wert als die postoperative Analyse. In der POMS-Domäne Schmerz gab es bei der postoperativen Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,082$), während in der perioperativen Analyse ein signifikanter Unterschied bestand ($p = 0,020$) (Tab. 6.7).

Tabelle 6.7: MINS-Häufigkeit bei Patienten mit postoperativen Komplikationen des Schweregrades ≥ 4 nach Clavien-Dindo Klassifikation (CDK) in den neun Domänen des POMS

POMS: Postoperative Morbidity Survey. MINS: Myokardschädigungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen (engl. Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery)

CDK ≥ 4 / POMS	postoperative Analyse			perioperative Analyse		
	Kein MINS	MINS	p-Wert	Kein MINS	MINS	p-Wert
Pulmo (%)	35 (4,2)	36 (21,1)	<0,001	35 (4,1)	31 (24,4)	<0,001
Infektion (%)	24 (2,9)	25 (14,6)	<0,001	25 (2,9)	21 (16,5)	<0,001
Renal (%)	17 (2,1)	24 (14,0)	<0,001	17 (2,0)	22 (17,3)	<0,001
Gastrointestinal (%)	13 (1,6)	18 (10,5)	<0,001	14 (1,6)	17 (13,4)	<0,001
Kardiovaskular (%)	32 (3,9)	41 (24,0)	<0,001	32 (3,7)	38 (29,9)	<0,001
Wunde (%)	20 (2,4)	24 (14,0)	<0,001	21 (2,5)	21 (16,5)	<0,001
Hämatologie (%)	12 (1,5)	14 (8,2)	<0,001	12 (1,4)	12 (9,4)	<0,001
Schmerz (%)	5 (0,6)	4 (2,3)	0,082	5 (0,6)	4 (3,1)	0,020
Neuro (%)	27 (3,3)	20 (11,7)	<0,001	27 (3,2)	19 (15,0)	<0,001
n	826	171		857	127	

Bei Patienten mit tödlichen Komplikationen in der POMS-Domäne Pulmo, Gastrointestinal, Kardiovaskular und Wunde trat MINS unabhängig von der Analyseart signifikant häufiger auf ($p < 0,001$). Auch in den POMS-Domänen Infektion, Renal und ZNS (Postoperativ: $p = 0,001$; Perioperativ: $p < 0,001$) sowie Hämatologie (Postoperativ: $p = 0,007$; Perioperativ: $p = 0,001$) war MINS signifikant häufiger mit Mortalität assoziiert. Die perioperative Analyse hat hier einen besseren positiv prädiktiven Wert als die postoperative Analyse. In der POMS-Domäne Schmerz war MINS nach der perioperativen Analyse ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ($p = 0,013$), während MINS nach der postoperativen Analyse nicht signifikant mit einer erhöhten Mortalität einherging ($p = 0,051$) (Tab 6.8).

Tabelle 6.8: MINS-Häufigkeit bei Patienten mit postoperativen Komplikationen des Schweregrades 5 nach Clavien-Dindo Klassifikation (CDK) in den neun Domänen des POMS

POMS: Postoperative Morbidity Survey. MINS: Myokardschädigungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen (engl. Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery)

CDK 5 / POMS	postoperative Analyse			perioperative Analyse		
	Kein MINS	MINS	p-Wert	Kein MINS	MINS	p-Wert
Pulmo (%)	5 (0,6)	9 (5,3)	<0,001	5 (0,6)	9 (7,1)	<0,001
Infektion (%)	7 (0,8)	8 (4,7)	0,001	7 (0,8)	8 (6,3)	<0,001
Renal (%)	5 (0,6)	7 (4,1)	0,001	5 (0,6)	7 (5,5)	<0,001
Gastrointestinal (%)	4 (0,5)	7 (4,1)	<0,001	4 (0,5)	7 (5,5)	<0,001
Kardiovaskular (%)	5 (0,6)	8 (4,7)	<0,001	5 (0,6)	8 (6,3)	<0,001
Wunde (%)	4 (0,5)	7 (4,1)	<0,001	4 (0,5)	7 (5,5)	<0,001
Hämatologie (%)	2 (0,2)	4 (2,3)	0,007	2 (0,2)	4 (3,1)	0,001
Schmerz (%)	2 (0,2)	3 (1,8)	0,051	2 (0,2)	3 (2,4)	0,013
Neuro (%)	4 (0,5)	6 (3,5)	0,001	4 (0,5)	6 (4,7)	<0,001
n	826	171		857	127	

Patienten, welche MINS nach der perioperativen Analyse entwickelten, hatten ein 3,7-fach erhöhtes Risiko für eine postoperative Komplikation, welche mindestens eine Intervention notwendig macht (CDK ≥ 3) (OR 3,707 [2,518 - 5,525], $p < 0,001$), ein 8-faches Risiko für einen Intensivaufenthalt (CDK ≥ 4) (OR 8,045 [5,221 - 12,402]; $p < 0,001$) und ein 10,5-fach erhöhtes Risiko zu versterben (CDK = 5) (OR 10,494 [4,587 - 24,879]; $p < 0,001$) (Tab. 6.6). Entwickelten Patienten nach der postoperativen Analyse MINS, hatten sie 3,6mal häufiger schwerwiegende postoperative Komplikationen (CDK ≥ 3 : OR 3,653 [2,597 - 5,181]; $p < 0,001$), 5,8mal häufiger waren sie auf einer Intensivstation (CDK ≥ 4 : OR 5,815 [3,882 - 8,709]; $p < 0,001$) und hatten ein 7,3mal höheres Risiko zu versterben (CDK = 5: OR 7,276 [3,199 - 17,160]; $p < 0,001$) (Tab. 6.9).

Tabelle 6.9: Univariate binäre Regression der perioperativen und postoperativen MINS-Analyse für postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo Klassifikation 3 und größer.

CDK: Clavien-Dindo Klassifikation. CI: Confidence Interval. OR: Odds Ratio MINS: Myokardschädigungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen (engl. Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery).

		Postoperative Analyse			Perioperative Analyse		
		OR	CI	p-Wert	OR	CI	p-Wert
CDK ≥ 3	MINS	3,653	[2,597 - 5,181]	<0,001	3,707	[2,518 - 5,525]	<0,001
CDK ≥ 4	MINS	5,815	[3,882 - 8,709]	<0,001	8,045	[5,221 - 12,402]	<0,001
CDK = 5	MINS	7,276	[3,199 - 17,160]	<0,001	10,494	[4,587 - 24,879]	<0,001

7. Diskussion

7.1. Erkenntnisse

In dieser Studie wurden ausschließlich Hochrisikopatienten eingeschlossen. Dies umfasst Patienten mit einem ASA-Status III, einem ASA-Status IV oder einer Hochrisikoooperation mit einem kardialen Risiko > 5% (Glance et al. 2012, Kristensen et al. 2014, Doyle et al. 2020). Bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus starben insgesamt 2,4% der Patienten, 10,4% erhielten intensivmedizinische Betreuung und 25,5% erlitten eine interventionsbedürftige Komplikation im Laufe des Krankenhausaufenthalts. Insgesamt erlitten 38,8% eine relevante postoperative Komplikation (CDK \geq 3). In den großen Outcome-Studien der letzten Jahre ist die postoperative Mortalität numerisch ähnlich, jedoch ist der Unterschied in der Patientenpopulation zu suchen. In der ISOS-Studie wurden weltweit, d.h. Entwicklungsländer genauso wie Industriestaaten, alle Patienten unabhängig von ihren Vorerkrankungen und Operationen miteinbezogen. Die Mortalität nach Komplikationen betrug hier 2,8% dazu kamen 0,5% natürliche Todesfälle. Die um einiges niedrigere Komplikationsrate von 16,8% im Vergleich zu unseren Daten lässt sich durch die breitgefächerte und verhältnismäßig gesündere Population der ISOS-Studie erklären (Pearse et al. 2016). In der europäischen Subanalyse der ISOS-Studie (EuSOS) wurde die postoperative Mortalität mit 4,0% und die Aufnahme auf eine Intensivstation mit 8% angegeben. Auch hier ist die Population insgesamt gesünder mit einem Anteil von ASA I und II Patienten von 71,4% im Vergleich zu unserer Population mit 21,6% ASA I und II Patienten. Auch der Anteil an Hochrisikoeingriffe ist mit 26,1% im europäischen und 15,1% im deutschen Durchschnitt im Vergleich zu 39,9% in unserer Population vergleichsweise niedrig (Pearse et al. 2012). Ghaferi et al. haben 2009 in den USA in ihrer Population ausschließlich Patienten einbezogen, welche sich einer Operation mit einem mittleren und hohen Mortalitätsrisiko in der Allgemein- oder Gefäßchirurgie unterzogen, und beschrieben eine Mortalitätsrate von 3,5 – 6,9% (Ghaferi et al. 2009). Ein weiterer Grund für unsere vergleichsweise niedrige Mortalitätsrate könnte sein, dass die Komplikationen und somit auch die Mortalität nur bis zur Krankenhausentlassung erfasst wurde und nicht wie in den anderen erwähnten Studien über einen längeren, vorher definierten Zeitraum.

Wir konnten zeigen, dass in unserer Population bei 17,2% MINS nach der postoperativen Definition der VISION Gruppe auftrat. Dies deckt sich mit der MINS-Häufigkeit in der Hochrisikopopulation der VISION Studie, welche bei 17,9% der Patienten MINS diagnostizierte (Devereaux et al. 2017).

In dieser Studie wurde zusätzlich zur MINS-Definition der VISION Studie eine perioperative Analyse (anlehnend an die MINS-Definition von Szczeklik et al.) festgelegt, welche den postoperativen Verlauf des hsTnT in Zusammenhang mit einem präoperativen Ausgangswert setzt (Szczeklik et al. 2018). Wir definierten den präoperativen hsTnT-Wert als Basiswert. Lag dieser unter 20 ng/l, galten dieselben Kriterien wie bei der VISION Definition. Ist der präoperative hsTnT-Wert allerdings > 20 ng/l, muss ein postoperativer hsTnT-Wert im Vergleich zum präoperativen Wert um mindestens 30% ansteigen, damit MINS vorliegt. In unserer Studie entwickelten 12,9% der Patienten MINS nach der perioperativen Analyse. Die niedrigere Inzidenz der MINS-Fälle bei dieser Analyse im Vergleich zu unserer postoperativen Analyse (17,2%) und der VISION-Studie (17,9%) lässt durch das Einbeziehen des präoperativen Wertes eine höhere Spezifität vermuten. Während Patienten, welche chronisch erhöhte hsTnT-Werte haben, hier nicht als MINS bewertet werden, kann die VISION-Definition diese nicht mit Sicherheit ausschließen (Devereaux et al. 2011). Andere Studien, welche MINS als einen postoperativen hsTnT-Wert ≥ 14 ng/l mit einem relativen 30%igen Anstieg von hsTnT im Vergleich zum präoperativen Wert definierten, hatten Inzidenzen um die 25% (Szczeklik et al. 2018; Alcock et al. 2012). Diese vergleichsweise hohen Inzidenzen können durch deren speziellen Patientenkollektive erklärt werden. Während in diesen Studien vor allem Patienten mit bekanntem kardiovaskulären Risikoprofil eingeschlossen wurden, betrachteten wir alle Hochrisikopatienten unabhängig von ihrem kardiovaskulären Risikoprofil. So hatten in unserer Population fast die Hälfte der Patienten anamnestisch eine Krebserkrankung bzw. unterzogen sich aufgrund dieser einer Operation, während Szczeklik et al. ausschließlich Patienten mit einer interventionsbedürftigen pAVK einschlossen (Szczeklik et al. 2018). Auch Alcock et al. wählten, neben einer großen nicht-herzchirurgischen Operation, gezielt Patienten mit einer Thrombozytenaggregationshemmung zur Prophylaxe aus (Alcock et al. 2012). Dies spiegelt sich auch in den bereits präoperativ erhöhten hsTnT-Werten bei Szczeklik et al. wider, welche in 61,1% ≥ 14 ng/l waren, während in unserem Kollektiv 41,7 % der Patienten ein chronisch erhöhtes hsTnT ≥ 14 ng/l hatten.

In dieser Analyse konnte bestätigt werden, dass MINS nicht nur mit einer erhöhten Mortalität (Botto et al. 2014, Ekeloef et al. 2016, Smilowitz et al. 2019), sondern auch mit dem vermehrten Auftreten postoperativer Komplikationen verbunden ist (Noordzij et al. 2015, Devereaux et al. 2017, Ackland et al. 2020). MINS-Patienten hatten ein 3,6 – 3,7-fach erhöhtes Risiko postoperativ eine schwerwiegende Komplikation zu erleiden, welche mindestens eine Intervention notwendig macht. In dieser Hochrisikopopulation war MINS mit einem 5,8 – 8,0-fach erhöhten Risiko eine intensivpflichtige Komplikation und mit einem 7,3 – 10,5-fach erhöhten Risiko zu versterben verbunden.

In Bezug auf postoperative Komplikationen wurde bisher vor allem untersucht, ob MINS Auswirkungen auf die Häufigkeit von anderen kardiovaskulären Komplikationen hat. Im Rahmen dieser seit Jahren anhaltenden wissenschaftlichen Bestrebungen wurde MINS inzwischen selbst als eigene kardiovaskuläre Komplikation definiert (Devereaux et al. 2017, Devereaux und Szczeklik 2019). Nur Noordzij et al. haben im Rahmen von großen abdominalen Operationen den Zusammenhang zwischen MINS auf andere postoperative Komplikationen untersucht. Sie konnten zeigen, dass diese Patienten eine signifikant höhere Rate an Sepsis, aber auch mehr Wundinfektionen, Anastomoseninsuffizienzen und Symptome von respiratorischer Insuffizienz hatten (Noordzij et al. 2015). Durch den Vergleich der MINS-Analysearten konnte gezeigt werden, dass die perioperative Analyse durch Einbeziehen des präoperativen hsTnT-Wertes einen besseren positiv prädiktiven Wert und eine höhere Spezifität für kardiovaskuläre Komplikationen hat. Bei Betrachtung schwerer nicht-kardialer postoperativer Komplikationen (CDK ≥ 3 , entsprechend aller POMS-Domänen bis auf kardiovaskulär) war das Vorliegen von MINS, unabhängig von der Art der Analyse, nicht mit einem vermehrten oder verminderten Auftreten von postoperativen Komplikationen assoziiert. Die perioperative Analyse konnte hier tendenziell aber etwas besser zwischen postoperativen Komplikationen unterscheiden, auch wenn das Ergebnis nicht signifikant war ($p = 0,107$ vs. $p = 0,860$). Nachdem diese Promotion nur ein Zwischenergebnis der BiPoC Datenbank ist, erwarten wir, dass, wie in der Fallzahlanalyse berechnet, eine höhere Fallzahl diesen Punkt bestätigen wird.

Unter dem Gesichtspunkt, dass MINS eine relevante postoperative Komplikation mit weitreichenden Konsequenzen ist, sollte im Rahmen des perioperativen Managements vermehrt darauf geachtet werden, präoperativ Risikopatienten anhand ihrer Vorerkrankungen und der geplanten Operation zu identifizieren. Intraoperative Triggerfaktoren, wie z.B. Hypotension, Tachykardie, Anämie und Hypoxämie, sollten möglichst vermieden werden (Alcock et al. 2012, Sessler und Khanna 2018, Devereaux und Szczeklik 2019). Im unmittelbaren postoperativen Verlauf sollte eine Normalisierung der Vitalparameter mit rechtzeitiger Erkennung relevanter Nachblutung das oberste Ziel sein. Um hier eine optimierte perioperative Risikostratifizierung durchführen zu können, scheint eine großzügige präoperative und postoperative hsTnT-Bestimmung zur Identifikation von potentiellen Risikopatienten vertretbar zu sein. Aktuell gibt es für den postoperativen Verlauf im klinischen Alltag noch keinen praktikablen Ansatz für das Management von MINS-Patienten. Denkbar wäre eine optimierte medikamentöse Therapie im unmittelbaren postoperativen Verlauf, wie Studien schon dargelegt haben (Foucrier et al. 2014, Hua et al. 2016, Devereaux et al. 2018). Da aus Kapazitätsgründen nicht alle MINS-Patienten auf einer Intermediate Care Station überwacht und durch eine perioperative Analyse vor allem kardiovaskuläre Risikopatienten identifiziert werden können, wäre eine verbesserte Überwachung dieser Risikopatienten zum Beispiel mittels Telemetrie auf Normalstation eine

praktikable Lösung für den Alltag (Sharain et al. 2017, Cantillon et al. 2019). Taenzer et al. konnten zeigen, dass alleine eine kontinuierliche telemetrische Messung von Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung auf Normalstation zu einer Reduktion von stationären Notfällen und Verlegungen auf Intensivstation führen (Taenzer et al. 2010).

Insgesamt bedarf es vermehrter klinischer Anstrengungen, Risikopatienten für postoperative Komplikationen zielgerichtet zu identifizieren, um die Anzahl der „Failure to rescue“ Fälle zu reduzieren und perioperative Mortalität konsequent zu senken.

7.2. Einschränkungen

Eine Einschränkung dieser Studie ist, dass postoperative Komplikationen und Mortalität nur bis zum Ende des Krankenhausaufenthalts erfasst wurden und nicht, wie häufig üblich, bis zu einem definierten Zeitpunkt nach der Operation, z.B. 6 Monate oder 1 Jahr postoperativ. Dadurch entsteht eine Verzerrung der Komplikationsraten, da bei Patienten mit verlängerter stationärer Aufnahme erwartungsgemäß auch eine höhere Rate an Komplikationen vorliegen. Weiterhin kann die Mortalität von Patienten mit einem kurzen Krankenhausaufenthalt unterschätzt werden. Gerade bei Betrachtung von Mortalität in Bezug zu MINS kann dieser Zeitpunkt unglücklich gewählt sein. Es ist inzwischen bekannt, dass MINS mit einer erhöhten kardiovaskulären 1-Jahres-Mortalität vergesellschaftet ist. Obwohl in dem Zeitraum bis zur Krankenhausentlassung kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt und Lungenarterienembolie, im perioperativen Zeitraum gut erfasst werden, ist eine Aussage über einen längeren Zeitraum nicht valide möglich.

Eine Schwäche unserer Studie ist, dass der Endpunkt einer relevanten postoperativen Komplikation ($CDK \geq 3$) in mehreren Domänen des POMS erreicht werden kann, ohne die primäre Ursache festlegen zu müssen. Gerade wenn Patienten aufgrund einer Komplikation intensivpflichtig werden, erreichen sie in mehreren Domänen des POMS einen Schweregrad 4. Ähnliches gilt, wenn Patienten auf der Intensivstation nach einem protrahierten Verlauf versterben. So ist es möglich, beispielsweise aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz bei Zustand nach Whipple-Operation eine katecholaminpflichtige Sepsis mit Beatmungspflichtigkeit und akutem Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit zu entwickeln. Durch das folgenreiche Ausmaß der Anastomoseninsuffizienz wird diese Komplikation unter der Domäne „Wunde“ und „Gastrointestinal“ mit dem Schweregrad 4 nach CDK bewertet. Zusätzlich hat dieser Patient aber auch in den Domänen „Infektion“ aufgrund der Sepsis, „Kardiovaskulär“ aufgrund der Katecholaminpflichtigkeit, „Renal“ aufgrund der Dialysepflichtigkeit und „Pulmo“ aufgrund der Beatmungspflichtigkeit eine CDK mit dem Schweregrad 4.

7.3. **Fazit**

Perioperative hsTnT-Werte sollten für die Risikostratifizierung genutzt werden, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen zu identifizieren. Die beiden verwendeten MINS-Analysen sind in der Lage postoperative Komplikationen und Krankenhausmortalität vorherzusagen. Unsere Studie unterstützt die Notwendigkeit der hsTnT-Bestimmung im unmittelbaren postoperativen Verlauf, um das Risiko für postoperative Komplikationen bei Hochrisikopatienten abzuschätzen. Das Miteinbeziehen des präoperativen hsTnT-Wertes kann nicht zur Verbesserung der allgemeinen Risikoprognose beitragen. Es könnte aber bei der Differenzierung zwischen kardialen und nicht-kardialen Komplikationen helfen.

8. Verzeichnisse

8.1. Literaturverzeichnis

Ackland G. L., Abbott T. E. F., Jones T. F., Leuwer M. and P. R. M. (2020). "Early elevation in plasma high-sensitivity troponin T and morbidity after elective noncardiac surgery: prospective multicentre observational cohort study." Br J Anaesth **124**(5): 535-543.

Ackland G. L., Iqbal S., Paredes L. G., Toner A., Lyness C., Jenkins N., Bodger P., Karmali S., Whittle J., Reyes A., Singer M., Hamilton M., Cecconi M., Pearse R. M., Mallett S. V. and O. R. Z. (2015). "Individualised oxygen delivery targeted haemodynamic therapy in high-risk surgical patients: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, mechanistic trial." Lancet Respir Med **3**(1): 33-41.

Adogwa O., Martin J. R., Huang K., Verla T., Fatemi P., Thompson P., Cheng J., Kuchibhatla M., Lad S. P., Bagley C. A. and G. O. N. (2014). "Preoperative serum albumin level as a predictor of postoperative complication after spine fusion." Spine (Phila Pa 1976) **39**(18): 1513-1519.

Alcock R. F., Kouzios D., Naoum C., Hillis G. S. and B. D. B. (2012). "Perioperative myocardial necrosis in patients at high cardiovascular risk undergoing elective non-cardiac surgery." Heart **98**(10): 792-798.

Althoff F. C., Neb H., Herrmann E., Trentino K. M., Vernich L., Fullenbach C., Freedman J., Waters J. H., Farmer S., Leahy M. F., Zacharowski K., Meybohm P. and C. S. (2019). "Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis." Ann Surg **269**(5): 794-804.

Anetsberger A., Blobner M., Krautheim V., Umgelter K., Schmid S. and J. B. (2015). "Self-Reported, Structured Measures of Recovery to Detect Postoperative Morbidity." PLOS ONE **10**(7): e0133871.

Apple F. S., Pearce L. A., Smith S. W., Kaczmarek J. M. and M. M. M. (2009). "Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events." Clin Chem **55**(5): 930-937.

Arulkumaran N., Corredor C., Hamilton M. A., Ball J., Grounds R. M., Rhodes A. and C. M. (2014). "Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis." Br J Anaesth **112**(4): 648-659.

Ataseven B., du Bois A., Reinthaller A., Traut A., Heitz F., Aust S., Prader S., Polterauer S., Harter P. and G. C. (2015). "Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery." Gynecologic Oncology **138**(3): 560-565.

Baron, D. M., H. Hochrieser, M. Posch, B. Metnitz, A. Rhodes, R. P. Moreno, R. M. Pearse and P. Metnitz (2014). "Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients." Br J Anaesth **113**(3): 416-423.

Bennett-Guerrero, E., I. Welsby, T. J. Dunn, L. R. Young, T. A. Wahl, T. L. Diers, B. G. Phillips-Bute, M. F. Newman and M. G. Mythen (1999). "The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery." Anesth Analg **89**(2): 514-519.

Bijker, J. B., S. Persoon, L. M. Peelen, K. G. Moons, C. J. Kalkman, L. J. Kappelle and W. A. van Klei (2012). "Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study." Anesthesiology **116**(3): 658-664.

Bluth, T., P. Pelosi and M. G. de Abreu (2016). "The obese patient undergoing nonbariatric surgery." Curr Opin Anaesthesiol **29**(3): 421-429.

Boehm, O., Pfeiffer, M., Baumgarten, G. et al. (2015). "Perioperatives Risiko und Letalität nach großen chirurgischen Eingriffen." Anaesthesist **64**(11): 814–827.

Botto, F., P. Alonso-Coello, M. T. Chan, J. C. Villar, D. Xavier, S. Srinathan, G. Guyatt, P. Cruz, M. Graham, C. Y. Wang, O. Berwanger, R. M. Pearse, B. Biccadd, V. Abraham, G. Malaga, G. S. Hillis, R. Rodseth, D. Cook, C. A. Polanczyk, W. Szczeklik, D. I. Sessler, T. Sheth, G. L. Ackland, M. Leuwer, A. X. Garg, Y. Le Manach, S. Pettit, D. Heels-Ansdell, G. Lurati Buse, M. Walsh, R. Sapsford, H. J. Schünemann, A. Kurz, S. Thomas, M. Mrkobrada, L. Thabane, H. Gerstein, P. Paniagua, P. Nagele, P. Raina, S. Yusuf and P. J. Devereaux (2014). "Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes." Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists **120**(3): 564-578.

Brown, J. C., E. Samaha, S. Rao, M. A. Helwani, A. Duma, F. Brown, B. F. Gage, J. P. Miller, A. S. Jaffe, F. S. Apple, M. G. Scott and P. Nagele (2017). "High-Sensitivity Cardiac Troponin T Improves the Diagnosis of Perioperative MI." Anesth Analg **125**(5): 1455-1462.

Bundesärztkammer, V. d. (2014). "Querschnitts-Leitlinie (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten."

Buse, L. G., M. Weber, A. Luchner, M. Seeberger and C. Müller (2014). "Risk stratification by high-sensitivity troponin T and NT-proBNP prior to major noncardiac surgery: 4AP2-9." European Journal of Anaesthesiology (EJA) **31**: 56.

Cadore Stefani, L., P. W. Gamermann, A. Backof, F. Guollo, R. M. J. Borges, A. Martin, W. Caumo and E. Felix (2018). "Perioperative mortality related to anesthesia within 48 h and up to 30 days following surgery: A retrospective cohort study of 11,562 anesthetic procedures." Journal of clinical anesthesia **49**: 79-86.

Cantillon, D. J., A. Burkle, D. Kirkwood, M. Loy, R. Amuthan, S. Pengel, J. Tote, W. Morris, P. L. Houghtaling, A. C. Hamilton, M. Petre, U. N. Khot and B. D. Lindsay (2019). "Indication-specific event rates among hospitalized patients undergoing continuous cardiac monitoring." Clin Cardiol **42**(10): 952-957.

Cecconi, M., C. Corredor, N. Arulkumaran, G. Abuella, J. Ball, R. M. Grounds, M. Hamilton and A. Rhodes (2013). "Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups." Crit Care **17**(2): 209.

Charlson, M., T. P. Szatrowski, J. Peterson and J. Gold (1994). "Validation of a combined comorbidity index." J Clin Epidemiol **47**(11): 1245-1251.

Charlson, M. E., P. Pompei, K. L. Ales and C. R. MacKenzie (1987). "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation." J Chronic Dis **40**(5): 373-383.

Clavien, P. A., J. Barkun, M. L. de Oliveira, J. N. Vauthey, D. Dindo, R. D. Schulick, E. de Santibanes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi, R. Graf, R. Vonlanthen, R. Padbury, J. L. Cameron and M. Makuuchi (2009). "The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience." Ann Surg **250**(2): 187-196.

Clavien, P. A., J. R. Sanabria and S. M. Strasberg (1992). "Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy." Surgery **111**(5): 518-526.

Copeland, G. P. (2002). "The POSSUM System of Surgical Audit." JAMA Surgery **137**(1): 15-19.

Copeland, G. P., D. Jones and M. Walters (1991). "POSSUM: a scoring system for surgical audit." Br J Surg **78**(3): 355-360.

Dallal, G. (16.07.2008). "Randomization.com." from <http://www.randomization.com/>.

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) and D. G. f. C. D. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (2017). "Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen." Der Anaesthesist **66**(6): 442-458.

Devereaux, P. J., B. Biccard, A. Sigamani, D. Xavier, M. Chan, S. Srinathan, M. Walsh, V. Abraham and R. M. Pearse (2017). "Association of postoperative high-sensitivity troponin

levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery." *JAMA* **317**(16): 1642-1651.

Devereaux, P. J., D. Bradley, M. T. Chan, M. Walsh, J. C. Villar, C. A. Polanczyk, B. G. Seligman, G. H. Guyatt, P. Alonso-Coello, O. Berwanger, D. Heels-Ansdell, N. Simunovic, H. Schunemann and S. Yusuf (2011). "An international prospective cohort study evaluating major vascular complications among patients undergoing noncardiac surgery: the VISION Pilot Study." *Open Med* **5**(4): e193-200.

Devereaux, P. J., E. Duceppe, G. Guyatt, V. Tandon, R. Rodseth, B. M. Biccard, D. Xavier, W. Szczeklik, C. S. Meyhoff, J. Vincent, M. G. Franzosi, S. K. Srinathan, J. Erb, P. Magloire, J. Neary, M. Rao, P. V. Rahate, N. K. Chaudhry, B. Mayosi, M. de Nadal, P. P. Iglesias, O. Berwanger, J. C. Villar, F. Botto, J. W. Eikelboom, D. I. Sessler, C. Kearon, S. Pettit, M. Sharma, S. J. Connolly, S. I. Bangdiwala, P. Rao-Melacini, A. Hoefft and S. Yusuf (2018). "Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial." *Lancet* **391**(10137): 2325-2334.

Devereaux, P. J. and W. Szczeklik (2019). "Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management." *European Heart Journal* **41**(32): 3083-3091.

Devereaux, P. J., D. Xavier, J. Pogue, G. Guyatt, A. Sigamani, I. Garutti, K. Leslie, P. Rao-Melacini, S. Chrolavicius, H. Yang, C. Macdonald, A. Avezum, L. Lanthier, W. Hu and S. Yusuf (2011). "Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study." *Ann Intern Med* **154**(8): 523-528.

Dhatariya, K., N. Levy and G. M. Hall (2016). "The impact of glycaemic variability on the surgical patient." *Curr Opin Anaesthesiol* **29**(3): 430-437.

Dindo, D., N. Demartines and P. A. Clavien (2004). "Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey." *Ann Surg* **240**(2): 205-213.

Doyle, D. J., A. Goyal, P. Bansal and E. H. Garmon (2020). "American Society of Anesthesiologists Classification [Updated 2020 Jul 4]." (2020 Jan).

Duceppe, E., J. Parlow, P. MacDonald, K. Lyons, M. McMullen, S. Srinathan, M. Graham, V. Tandon, K. Styles, A. Bessissow, D. I. Sessler, G. Bryson and P. J. Devereaux (2017). "Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery." *Can J Cardiol* **33**(1): 17-32.

Einav, S. and Y. Wiener-Well (2017). "Anesthesia in patients with infectious disease caused by multi-drug resistant bacteria." *Curr Opin Anaesthesiol* **30**(3): 426-434.

Ekeloef, S., M. Alamili, P. J. Devereaux and I. Gogenur (2016). "Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: a systematic review and meta-analysis." Br J Anaesth **117**(5): 559-568.

Findlay, G. P., A. P. L. Goodwin, K. Protopapa, N. C. E. Smith and M. Mason (2017). Perioperative Care: Knowing the Risk (2011).

Fleisher, L. A., J. A. Beckman, K. A. Brown, H. Calkins, E. Chaikof, K. E. Fleischmann, W. K. Freeman, J. B. Froehlich, E. K. Kasper, J. R. Kersten, B. Riegel, J. F. Robb, S. C. Smith, Jr., A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, C. E. Buller, M. A. Creager, S. M. Ettinger, D. P. Faxon, V. Fuster, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. A. Hunt, B. W. Lytle, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page, B. Riegel, L. G. Tarkington and C. W. Yancy (2007). "ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery." Circulation **116**(17): 1971-1996.

Ford, M. K., W. S. Beattie and D. N. Wijeyesundera (2010). "Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index." Ann Intern Med **152**(1): 26-35.

Foucrier, A., R. Rodseth, M. Aissaoui, C. Ibanes, J. P. Goarin, P. Landais, P. Coriat and Y. Le Manach (2014). "The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery." Anesth Analg **119**(5): 1053-1063.

Friesecke, S., A. Heinrich, P. Abel and S. B. Felix (2009). "Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method." Crit Care Med **37**(1): 119-123.

Fronczek, J., K. Polok, P. J. Devereaux, J. Gorka, R. A. Archbold, B. Biccand, E. Duceppe, Y. Le Manach, D. I. Sessler, M. Duchinska and W. Szczeklik (2019). "External validation of the Revised Cardiac Risk Index and National Surgical Quality Improvement Program Myocardial

Infarction and Cardiac Arrest calculator in noncardiac vascular surgery." Br J Anaesth **123**(4): 421-429.

Garg, T., L. Y. Chen, P. H. Kim, P. T. Zhao, H. W. Herr and S. M. Donat (2014). "Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy." BJU Int **113**(6): 918-923.

Gawande, A. A., M. R. Kwaan, S. E. Regenbogen, S. A. Lipsitz and M. J. Zinner (2007). "An Apgar score for surgery." J Am Coll Surg **204**(2): 201-208.

Ghaferi, A. A., J. D. Birkmeyer and J. B. Dimick (2009). "Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery." N Engl J Med **361**(14): 1368-1375.

Ghaferi, A. A., J. D. Birkmeyer and J. B. Dimick (2011). "Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery." Med Care **49**(12): 1076-1081.

Gillmann, H. J., A. Meinders, A. Grohennig, J. Larmann, C. Bünte, S. Calmer, B. Sahlmann, S. Rustum, T. Aper, R. Lichtinghagen, A. Koch, O. E. Teebken and G. Theilmeier (2014). "Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients." Crit Care Med **42**(6): 1498-1506.

Glance, L. G., S. J. Lustik, E. L. Hannan, T. M. Osler, D. B. Mukamel, F. Qian and A. W. Dick (2012). "The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery." Ann Surg **255**(4): 696-702.

Goldstein, L. B., G. P. Samsa, D. B. Matchar and R. D. Horner (2004). "Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies." Stroke **35**(8): 1941-1945.

Grocott, M. P. W., J. P. Browne, J. Van der Meulen, C. Matejowsky, M. Mutch, M. A. Hamilton, D. Z. H. Levett, M. Emberton, F. S. Haddad and M. G. Mythen (2007). "The Postoperative Morbidity Survey was validated and used to describe morbidity after major surgery." Journal of Clinical Epidemiology **60**(9): 919-928.

Haynes, A. B., S. E. Regenbogen, T. G. Weiser, S. R. Lipsitz, G. Dziekan, W. R. Berry and A. A. Gawande (2011). "Surgical outcome measurement for a global patient population: validation of the Surgical Apgar Score in 8 countries." Surgery **149**(4): 519-524.

Hemmelgarn, B. R., B. J. Manns, H. Quan and W. A. Ghali (2003). "Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD." Am J Kidney Dis **42**(1): 125-132.

Hlatky, M. A., R. E. Boineau, M. B. Higginbotham, K. L. Lee, D. B. Mark, R. M. Califf, F. R. Cobb and D. B. Pryor (1989). "A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index)." Am J Cardiol **64**(10): 651-654.

Hua, A., H. Pattenden, M. Leung, S. Davies, D. A. George, H. Raubenheimer, Z. Niwaz and E. Lim (2016). "Early cardiology assessment and intervention reduces mortality following

myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS)." Journal of Thoracic Disease **8**(5): 920-924.

J. Devereaux, P., M. T. V. Chan, P. Alonso, M. Walsh, M. Mbbs, O. Berwanger, J. Villar, C. Y. Wang, MBChB, R. Ignacio Garutti, M. Jacka, A. Sigamani, S. Srinathan, B. Biccard, C. Chow, Mbbs, A. Valsa, M. Tiboni, S. Pettit and G. Guyatt (2012). "Association Between Postoperative Troponin Levels and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery." JAMA The Journal of the American Medical Association.

Jacobi, J., N. Bircher, J. Krinsley, M. Agus, S. S. Braithwaite, C. Deutschman, A. X. Freire, D. Geehan, B. Kohl, S. A. Nasraway, M. Rigby, K. Sands, L. Schallom, B. Taylor, G. Umpierrez, J. Mazuski and H. Schunemann (2012). "Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients." Crit Care Med **40**(12): 3251-3276.

Jammer, I., N. Wickboldt, M. Sander, A. Smith, M. J. Schultz, P. Pelosi, B. Leva, A. Rhodes, A. Hoeft, B. Walder, M. S. Chew and R. M. Pearse (2015). "Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures." Eur J Anaesthesiol **32**(2): 88-105.

Johansson, T., G. Fritsch, M. Flamm, B. Hansbauer, N. Bachofner, E. Mann, M. Bock and A. C. Sönnichsen (2013). "Effectiveness of non-cardiac preoperative testing in non-cardiac elective surgery: a systematic review." British Journal of Anaesthesia **110**(6): 926-939.

Kavsak, P. A., M. Walsh, S. Srinathan, L. Thorlacius, G. L. Buse, F. Botto, S. Pettit, M. J. McQueen, S. A. Hill, S. Thomas, M. Mrkobrada, P. Alonso-Coello, O. Berwanger, B. M. Biccard, G. Cembrowski, M. T. Chan, C. K. Chow, A. de Miguel, M. Garcia, M. M. Graham, M. J. Jacka, J. H. Kueh, S. C. Li, L. C. Lit, C. Martínez-Brú, P. Naidoo, P. Nagele, R. M. Pearse, R. N. Rodseth, D. I. Sessler, A. Sigamani, W. Szczeklik, M. Tiboni, J. C. Villar, C. Y. Wang, D. Xavier and P. J. Devereaux (2011). "High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study." Clin Biochem **44**(12): 1021-1024.

Kristensen, S. D., J. Knuuti, A. Saraste, S. Anker, H. E. Botker, S. De Hert, I. Ford, J. R. Gonzalez Juanatey, B. Gorenek, G. R. Heyndrickx, A. Hoeft, K. Huber, B. lung, K. P. Kjeldsen, D. Longrois, T. F. Luescher, L. Pierard, S. Pocock, S. Price, M. Roffi, P. A. Sirnes, M. S. Uva, V. Voudris and C. Funck-Brentano (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 J Anaesthesiol **31**(10): 517-573.

- Lam, C. M., S. T. Fan, A. W. Yuen, W. L. Law and K. Poon (2004). "Validation of POSSUM scoring systems for audit of major hepatectomy." Br J Surg **91**(4): 450-454.
- Landesberg, G., W. S. Beattie, M. Mosseri, A. S. Jaffe and J. S. Alpert (2009). "Perioperative myocardial infarction." Circulation **119**(22): 2936-2944.
- Le Manach, Y., G. Collins, R. Rodseth, C. Le Bihan-Benjamin, B. Biccard, B. Riou, P. J. Devereaux and P. Landais (2016). "Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality (POSPOM): Derivation and Validation." Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists **124**(3): 570-579.
- Lee, D. S., L. Donovan, P. C. Austin, Y. Gong, P. P. Liu, J. L. Rouleau and J. V. Tu (2005). "Comparison of coding of heart failure and comorbidities in administrative and clinical data for use in outcomes research." Med Care **43**(2): 182-188.
- Lee, T. H., E. R. Marcantonio, C. M. Mangione, E. J. Thomas, C. A. Polanczyk, E. F. Cook, D. J. Sugarbaker, M. C. Donaldson, R. Poss, K. K. Ho, L. E. Ludwig, A. Pedan and L. Goldman (1999). "Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery." Circulation **100**(10): 1043-1049.
- Ma, J., Q. Xin, X. Wang, M. Gao, Y. Wang and J. Liu (2015). "Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients." PLoS One **10**(3): e0121306.
- Maisel, A. S., V. Bhalla and E. Braunwald (2006). "Cardiac biomarkers: a contemporary status report." Nat Clin Pract Cardiovasc Med **3**(1): 24-34.
- Meersch, M., C. Schmidt and A. Zarbock (2016). "Patient with chronic renal failure undergoing surgery." Curr Opin Anaesthesiol **29**(3): 413-420.
- Monk, T. G., V. Saini, B. C. Weldon and J. C. Sigl (2005). "Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery." Anesth Analg **100**(1): 4-10.
- Myers, R. P., H. Quan, J. N. Hubbard, A. A. Shaheen and G. G. Kaplan (2009). "Predicting in-hospital mortality in patients with cirrhosis: results differ across risk adjustment methods." Hepatology **49**(2): 568-577.
- Myles, P. S., J. O. Hunt, C. E. Nightingale, H. Fletcher, T. Beh, D. Tanil, A. Nagy, A. Rubinstein and J. L. Ponsford (1999). "Development and Psychometric Testing of a Quality of Recovery Score After General Anesthesia and Surgery in Adults." Anesthesia & Analgesia **88**(1): 83-90.
- Nagele, P., F. Brown, B. F. Gage, D. W. Gibson, J. P. Miller, A. S. Jaffe, F. S. Apple and M. G. Scott (2013). "High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery." Am Heart J **166**(2): 325-332.e321.

Nelson, C. L., J. E. Herndon, D. B. Mark, D. B. Pryor, R. M. Califf and M. A. Hlatky (1991). "Relation of clinical and angiographic factors to functional capacity as measured by the Duke Activity Status Index." American Journal of Cardiology **68**(9): 973-975.

Noordzij, P., O. Geffen, I. Dijkstra, D. Boerma, A. Meinders, T. Rettig, F. Eefting, D. Van Loon, E. Garde and E. Dongen (2015). "High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery." British journal of anaesthesia **114**.

Parashar, A., S. Agarwal, A. Krishnaswamy, K. Sud, K. L. Poddar, M. Bassi, S. Ellis, E. M. Tuzcu, V. Menon and S. R. Kapadia (2016). "Percutaneous Intervention for Myocardial Infarction After Noncardiac Surgery: Patient Characteristics and Outcomes." J Am Coll Cardiol **68**(4): 329-338.

Pearse, R. M., S. Beattie, P.-A. Clavien, N. Demartines, L. A. Fleisher, M. Grocott, J. Haddow, A. Hoefft, P. Holt, R. Moreno, N. Pritchard, A. Rhodes and e. al. (2016). "Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries." Br J Anaesth **117**(5): 601-609.

Pearse, R. M., D. A. Harrison, P. James, D. Watson, C. Hinds, A. Rhodes, R. M. Grounds and E. D. Bennett (2006). "Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom." Critical Care **10**(3): R81.

Pearse, R. M., R. P. Moreno, P. Bauer, P. Pelosi, P. Metnitz, C. Spies, B. Vallet, J. L. Vincent, A. Hoefft and A. Rhodes (2012). "Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study." Lancet **380**(9847): 1059-1065.

Puelacher, C., G. Lurati Buse, D. Seeberger, L. Szgary, S. Marbot, A. Lampart, J. Espinola, C. Kindler, A. Hammerer, E. Seeberger, I. Strebel, K. Wildi, R. Twerenbold, J. du Fay de Lavallaz, L. Steiner, L. Gurke, T. Breidthardt, K. Rentsch, A. Buser, D. M. Gualandro, S. Osswald and C. Mueller (2018). "Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization." Circulation **137**(12): 1221-1232.

Quan, H., B. Li, C. M. Couris, K. Fushimi, P. Graham, P. Hider, J. M. Januel and V. Sundararajan (2011). "Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries." Am J Epidemiol **173**(6): 676-682.

Reuter, D. A., C. Huang, T. Edrich, S. K. Shernan and H. K. Eltzschig (2010). "Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives." Anesth Analg **110**(3): 799-811.

Rodseth, R. N., B. M. Biccand, Y. Le Manach, D. I. Sessler, G. A. Lurati Buse, L. Thabane, R. C. Schutt, D. Bolliger, L. Cagini, D. Cardinale, C. P. Chong, R. Chu, M. Cnotliwy, S. Di Somma, R. Fahrner, W. K. Lim, E. Mahla, R. Manikandan, F. Puma, W. B. Pyun, M. Radovic, S. Rajagopalan, S. Suttie, T. Vanniyasingam, W. J. van Gaal, M. Waliszek and P. J. Devereaux (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**(2): 170-180.

Roffi, M., C. Patrono, J. P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J. J. Bax, M. A. Borger, C. Brotons, D. P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R. F. Storey and S. Windecker (2016). "2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **37**(3): 267-315.

Ruscic, K. J., S. D. Grabitz, M. I. Rudolph and M. Eikermann (2017). "Prevention of respiratory complications of the surgical patient: actionable plan for continued process improvement." Curr Opin Anaesthesiol **30**(3): 399-408.

Schaller, S. J., K. Fuest, B. Ulm, S. Schmid, C. Bubb, R. von Eisenhart-Rothe, H. Friess, C. Kirchhoff, T. Stadlbauer, P. Lupp, M. Blobner and B. Jungwirth (2020). "Substitution of perioperative albumin deficiency disorders (SuperAdd) in adults undergoing vascular, abdominal, trauma, or orthopedic surgery: protocol for a randomized controlled trial." Trials **21**(1): 726.

Sessler, D. I. and A. K. Khanna (2018). "Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension." Intensive Care Med **44**(6): 811-822.

Sessler, D. I., C. S. Meyhoff, N. M. Zimmerman, G. Mao, K. Leslie, S. M. Vásquez, P. Balaji, J. Alvarez-Garcia, A. B. Cavalcanti, J. L. Parlow, P. V. Rahate, M. D. Seeberger, B. Gossetti, S. A. Walker, R. K. Premchand, R. M. Dahl, E. Duceppe, R. Rodseth, F. Botto and P. J. Devereaux (2018). "Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial." Anesthesiology **128**(2): 317-327.

Sessler, D. I., J. C. Sigl, S. D. Kelley, N. G. Chamoun, P. J. Manberg, L. Saager, A. Kurz and S. Greenwald (2012). "Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple

low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia." Anesthesiology **116**(6): 1195-1203.

Shander, A. and M. Javidroozi (2016). "The patient with anemia." Curr Opin Anaesthesiol **29**(3): 438-445.

Sharain, K., V. C. Vasile and A. S. Jaffe (2017). "Does cardiac rhythm monitoring in patients with elevated troponin levels lead to changes in management?" Eur Heart J Acute Cardiovasc Care **6**(6): 545-552.

Sheth, T., M. Chan, C. Butler, B. Chow, V. Tandon, P. Nagele, A. Mitha, M. Mrkobrada, W. Szczeklik, Y. Faridah, B. Biccard, L. K. Stewart, D. Heels-Ansdell and P. J. Devereaux (2015). "Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study." Bmj **350**: h1907.

Silber, J. H., S. V. Williams, H. Krakauer and J. S. Schwartz (1992). "Hospital and patient characteristics associated with death after surgery. A study of adverse occurrence and failure to rescue." Med Care **30**(7): 615-629.

Smilowitz, N. R., G. Redel-Traub, A. Hausvater, A. Armanious, J. Nicholson, C. Puelacher and J. S. Berger (2019). "Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis." Cardiol Rev **27**(6): 267-273.

Spence, J., Y. LeManach, M. Chan, C. Y. Wang, A. Sigamani, D. Xavier, R. M. Pearse, P. Alonso-Coello, I. Garutti, S. Srinathan, E. Duceppe and M. Walsh (2019). "Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery." Canadian Medical Association Journal **191**(30): E830-E837.

Starczewska, M. H., W. Mon and P. Shirley (2017). "Anaesthesia in patients with liver disease." Curr Opin Anaesthesiol **30**(3): 392-398.

Story, D. A., M. Fink, K. Leslie, P. S. Myles, S.-J. Yap, V. Beavis, R. K. Kerridge and P. L. Mcnicol (2009). "Perioperative Mortality Risk Score using Pre- and Post-operative Risk Factors in Older Patients." Anaesthesia and Intensive Care **37**(3): 392-398.

Szczeklik, W., M. Krzanowski, P. Maga, Ł. Partyka, J. Kościelniak, P. Kaczmarczyk, M. Maga, P. Pieczka, A. Suska, A. Wachsmann, J. Górka, B. Biccard and P. J. Devereaux (2018). "Myocardial injury after endovascular revascularization in critical limb ischemia predicts 1-year mortality: a prospective observational cohort study." Clin Res Cardiol **107**(4): 319-328.

Taenzer, A. H., J. B. Pyke, S. P. McGrath and G. T. Blike (2010). "Impact of pulse oximetry surveillance on rescue events and intensive care unit transfers: a before-and-after concurrence study." Anesthesiology **112**(2): 282-287.

Thygesen, K., J. S. Alpert, A. S. Jaffe, B. R. Chaitman, J. J. Bax, D. A. Morrow and H. D. White (2018). "Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)." European Heart Journal **40**(3): 237-269.

Thygesen, K., J. S. Alpert, A. S. Jaffe, M. L. Simoons, B. R. Chaitman and H. D. White (2012). "Third universal definition of myocardial infarction." European Heart Journal **33**(20): 2551-2567.

Thygesen, K., J. Mair, H. Katus, M. Plebani, P. Venge, P. Collinson, B. Lindahl, E. Giannitsis, Y. Hasin, M. Galvani, M. Tubaro, J. S. Alpert, L. M. Biasucci, W. Koenig, C. Mueller, K. Huber, C. Hamm and A. S. Jaffe (2010). "Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care†." European Heart Journal **31**(18): 2197-2204.

van Waes, J. A., H. M. Nathoe, J. C. de Graaff, H. Kemperman, G. J. de Borst, L. M. Peelen and W. A. van Klei (2013). "Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality." Circulation **127**(23): 2264-2271.

Weber, M., A. Luchner, M. Seeberger, C. Mueller, C. Liebetrau, A. Schlitt, S. Apostolovic, R. Jankovic, D. Bankovic, M. Jovic, V. Mitrovic, H. Nef, H. Mollmann and C. W. Hamm (2013). "Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery." Eur Heart J **34**(11): 853-862.

Weingarten, T. N., S. J. Venus, F. X. Whalen, B. J. Lyne, H. A. Tempel, S. A. Wilczewski, B. J. Narr, D. P. Martin, D. R. Schroeder and J. Sprung (2012). "Postoperative Emergency Response Team Activation at a Large Tertiary Medical Center." Mayo Clinic Proceedings **87**(1): 41-49.

Weiser, T. G., A. B. Haynes, G. Molina, S. R. Lipsitz, M. M. Esquivel, T. Uribe-Leitz, R. Fu, T. Azad, T. E. Chao, W. R. Berry and A. A. Gawande (2016). "Size and distribution of the global volume of surgery in 2012." Bull World Health Organ **94**(3): 201-209f.

Wijeysundera, D. N., W. S. Beattie, G. S. Hillis, T. E. F. Abbott, M. A. Shulman, G. L. Ackland, C. D. Mazer, P. S. Myles, R. M. Pearse, B. H. Cuthbertson, P. S. Myles, M. A. Shulman, S. Wallace, C. Farrington, B. Thompson, M. Ellis, B. Borg, R. K. Kerridge, J. Douglas, J. Brannan, J. Pretto, M. G. Godsall, N. Beauchamp, S. Allen, A. Kennedy, E. Wright, J. Malherbe, H. Ismail, B. Riedel, A. Melville, H. Sivakumar, A. Murmane, K. Kenchington, Y. Kirabiyik, U. Gurunathan, C. Stonell, K. Brunello, K. Steele, O. Tronstad, P. Masel, A. Dent, E. Smith, A. Bodger, M. Abolfathi, P. Sivalingam, A. Hall, T. W. Painter, S. Macklin, A. Elliott, A. M. Carrera, N. C. S. Terblanche, S. Pitt, J. Samuels, C. Wilde, K. Leslie, A. MacCormick, D. Bramley, A. M. Southcott, J. Grant, H. Taylor, S. Bates, M. Towns, A. Tippett, F. Marshall, C. D. Mazer, J.

Kunasingam, A. Yagnik, C. Crescini, S. Yagnik, C. J. L. McCartney, S. Choi, P. Somascanthan, K. Flores, D. N. Wijeyesundera, W. S. Beattie, K. Karkouti, H. A. Clarke, A. Jerath, S. A. McCluskey, M. Wasowicz, J. T. Granton, L. Day, J. Pazmino-Canizares, P. Oh, R. Belliard, L. Lee, K. Dobson, V. Chan, R. Brull, N. Ami, M. Stanbrook, K. Hagen, D. Campbell, T. Short, J. Van Der Westhuizen, K. Higgle, H. Lindsay, R. Jang, C. Wong, D. McAllister, M. Ali, J. Kumar, E. Waymouth, C. Kim, J. Dimech, M. Lorimer, J. Tai, R. Miller, R. Sara, A. Collingwood, S. Olliff, S. Gabriel, H. Houston, P. Dalley, S. Hurford, A. Hunt, L. Andrews, L. Navarra, A. Jason-Smith, H. Thompson, N. McMillan, G. Back, B. L. Croal, M. Lum, D. Martin, S. James, H. Filipe, M. Pinto, S. Kynaston, R. M. Pearse, T. E. F. Abbott, M. Phull, C. Beilstein, P. Bodger, K. Everingham, Y. Hu, E. Niebrzegowska, C. Corriea, T. Creary, M. Januszewska, T. Ahmad, J. Whalley, R. Haslop, J. McNeil, A. Brown, N. MacDonald, M. Pakats, K. Greaves, S. Jhanji, R. Raobaikady, E. Black, M. Rooms, H. Lawrence, M. Koutra, K. Pirie, M. Gertsman, S. Jack, M. Celinski, D. Levett, M. Edwards, K. Salmon, C. Bolger, L. Loughney, L. Seaward, H. Collins, B. Tyrell, N. Tantony, K. Golder, G. L. Ackland, R. C. M. Stephens, L. Gallego-Paredes, A. Reyes, A. Gutierrez Del Arroyo, A. Raj and R. Lifford (2020). "Integration of the Duke Activity Status Index into preoperative risk evaluation: a multicentre prospective cohort study." Br J Anaesth **124**(3): 261-270.

Wijeyesundera, D. N., R. M. Pearse, M. A. Shulman, T. E. F. Abbott, E. Torres, A. Ambosta, B. L. Croal, J. T. Granton, K. E. Thorpe, M. P. W. Grocott, C. Farrington, P. S. Myles and B. H. Cuthbertson (2018). "Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study." Lancet **391**(10140): 2631-2640.

Wolters, U., T. Wolf, H. Stutzer, T. Schroder and H. Pichlmaier (1997). "Risk factors, complications, and outcome in surgery: a multivariate analysis." Eur J Surg **163**(8): 563-568.

8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Akut symptomatische Herzerkrankung („active cardiac condition“ nach Fleisher, Beckmann et.al. 2007 (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) and Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 2017))	11
Tabelle 3.2: Berechnung des originalen, des an das Alter angepassten („age-adjusted“) und des aktualisierten („Updated“) Charlson Comorbidity Index (CCI).....	13
Tabelle 3.3: Gewichtung patientenbasierter Risikofaktoren des Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality Regression (nach Le Manach, Collins et al. 2016)	14
Tabelle 3.4: Berechnung des „Surgical Apgar Score“ (nach Gawande, Kwaan et al. 2007 (Haynes, Regenbogen et al. 2011)	16
Tabelle 3.5: Die neun Domänen des Postoperative Morbidity Survey (nach Bennett-Guerrero, Welsby et al. 1999).....	22
Tabelle 3.6: Die Graduierung der Clavien-Dindo Klassifikation (nach Clavien, Barkun et al. 2009).....	23
Tabelle 5.1: ASA-Klassifikation zur Beurteilung des Operationsrisikos (Doyle D.J. 2020)	25
Tabelle 5.2: Einschlusskriterien SUPERADD-Studie (Schaller, Fuest et al. 2020)	26
Tabelle 5.3: Ausschlusskriterien SUPERADD-Studie (Schaller, Fuest et al. 2020)	27
Tabelle 5.4: Bezeichnung der Laborparameter in Abhängigkeit zum Entnahmezeitpunkt.....	30
Tabelle 6.1: allgemeine Parameter der Studienpatienten	33
Tabelle 6.2: Gesamtaufstellung der postoperativen Komplikationen graduiert nach der Clavien-Dindo Klassifikation (CDK) unabhängig von den Domänen des Postoperative Morbidity Survey.....	34
Tabelle 6.3: MINS-Inzidenz bei der postoperativen und perioperativen Analyse	35
Tabelle 6.4: MINS-Häufigkeit bei Patienten mit postoperativen Komplikationen aufgeschlüsselt nach der Clavien-Dindo Klassifikation (CDK).....	37
Tabelle 6.5: MINS-Häufigkeit bei Patienten mit postoperativen Komplikationen des Schweregrades ≥ 3 nach der Clavien-Dindo Klassifikation (CDK) in den neun Domänen des Postoperative Morbidity Survey (POMS)	38
Tabelle 6.6: Vergleich der zwei MINS-Analysen bezüglich Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Wertes für postoperative Komplikationen mit dem Schweregrad ≥ 3 nach der Clavien-Dindo Klassifikation in der POMS-Domäne kardiovaskular.....	38

Tabelle 6.7: MINS-Häufigkeit bei Patienten mit postoperativen Komplikationen des Schweregrades ≥ 4 nach Clavien-Dindo Klassifikation (CDK) in den neun Domänen des POMS	39
Tabelle 6.8: MINS-Häufigkeit bei Patienten mit postoperativen Komplikationen des Schweregrades 5 nach Clavien-Dindo Klassifikation (CDK) in den neun Domänen des POMS	40
Tabelle 6.9: Univariate binäre Regression der perioperativen und postoperativen MINS-Analyse für postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo Klassifikation 3 und größer. 41	

8.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Anteile aller Komplikationen, schwerer Komplikationen und des "Failure to Rescue" an der Krankenhaussterblichkeit (Modifiziert nach Ghaferi, Birkmeyer et.al. 2011) (Boehm 2015).....	8
Abbildung 3.2: Kaplan-Meier-Kurven für die 30-Tages-Mortalität bei Auftreten von schwerer Blutung, Sepsis und MINS (Spence, LeManach et al. 2019)	9
Abbildung 3.3: Zeitliches Auftreten von postoperativen Komplikationen (Weingarten, Venus et.al. 2012).....	9
Abbildung 3.4: Verteilung der POSPOM (Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality) -Werte in Bezug zur Gesamtkrankenhausmortalität (Le Manach, Collins et al. 2016).....	15
Abbildung 3.5: Kaplan-Meier-Kurven für die 30-Tage Mortalität anhand der maximalen postoperativen hoch-sensitiven Troponin T Werte (Devereaux, Bicccard et al. 2017)	18
Abbildung 3.6: Pathophysiologie von Myokardverletzungen nach nicht-herzchirurgischen Operationen (MINS) (nach Devereaux and Szczeklik 2019)	19

8.4. Formelverzeichnis

Formel 5.1: Definition postoperative MINS-Analyse.....	31
Formel 5.2: Definition perioperative MINS-Analyse	31

8.5. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACCI	Altersangepasster Charlson Comorbidity Index (engl. Age-adjusted Charlson Comorbidity Index)
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (engl. Angiotensin-converting Enzyme)
AIDS	engl. Acquired Immunodeficiency Syndrome
AMG	Arzneimittelgesetz
AÖF	Aortenöffnungsfläche
ASA	American Society of Anesthesiologist
AV	atrioventrikular
AWR	Aufwachraum
BÄK	Bundesärztekammer
BiPoC	Evaluation of Biomarkers for POstoperative Complications in Non-cardiac Surgery Patients
BIS	Bispektraler Index
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BW	Basiswert
bzw.	beziehungsweise
CCI	Charlson Comorbidity Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CDK / CDC	Clavien-Dindo Klassifikation (engl. Clavien-Dindo classification)
CI	Konfidenzintervall (engl. Confidence Intervall)
CKD	Chronische Nierenerkrankung (engl. Chronic kidney disease)
CPAP	unterstützende Spontanatmung (engl. continuous positive airway pressure)
CRF	Prüfbogen (engl. Case Report Form)
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie
DM	Diabetes mellitus
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ESA	European Society of Anaesthesiology
FFP	Plasmakonzentrate (engl. Fresh frozen plasma)
GCH	Gefäßchirurgie
hsTnT	Hoch-sensitives Troponin T (engl. High-sensitive Troponin T)
IMC	Intermediate Care
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcomes
MACE	schwere kardiovaskuläre Komplikationen (engl. Major adverse cardiac events)
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck

MET	Metabolisches Äquivalent (engl. metabolic equivalent)
MICA	Myocardial Infarction and Cardiac Arrest
MINS	Myokardschädigung nach nicht-herzchirurgischer Operation (engl. Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery)
MW	Mittelwert
NSQIP	National Surgical Quality Improvement Program
NTproBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
PACU	Aufwachraum (engl. Postanaesthesia care unit)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PiCCO	Pulskontur-Herzeitvolumen (engl. Pulse Contour Cardiac Output)
PKIS	Patienteninformationssystem
PMI	Perioperativer Myokardinfarkt
POMS	Postoperative Morbidity Survey
POSPOM	Preoperative Score to Predict Postoperative Mortai
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity
PPSB	Prothrombinkonzentrat
OP	Operation
OR	Odds Ratio
QoR-9	Quality of Recovery Score 9
RCRI	Revised Cardiac Risk Index
SD	Standardabweichung
SUPERADD	Substitution of PERioperative Albumin Deficiency Disorders
Tab.	Tabelle
TCH	Thoraxchirurgie
UCH	Unfallchirurgie
VCH	Viszeralchirurgie
VHF	Vorhofflimmern
Vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Anhang

Ethikkommissionsvotum

Technische Universität München · Fakultät für Medizin · Ethikkommission
Ismaninger Str. 22 · 81675 München · Germany

Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums rechts der Isar der
Technischen Universität München
Prof. Dr. med. Manfred Blobner
Ismaningerstrasse 22
81675 München

München, 14.09.2016/Bearbeiter: S

cc:
BfArM

Unser Zeichen: **359/16 Af** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Antrag auf zustimmende Bewertung einer klinischen Prüfung gemäß § 42 (1) AMG

EudraCT: **2016-001313-24**
Prüfplan: SUPERADD
Studientitel: Einfluss der Therapie einer perioperativen
Hypoalbuminämie auf postoperative Komplikationen
Sponsor: Technische Universität München (TUM), Fakultät für Medizin, vertreten durch, Prof.
Dr. med. Peter Henningsen, Ismaningerstr. 22, 81675 München
Antragsteller: Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums rechts der Isar der, Technischen Universität
München, Prof. Dr. med. Manfred Blobner, Ismaningerstrasse 22, 81675 München
Prüfer: Prof. Dr. med. Manfred Blobner, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität
München, Klinik für Anästhesiologie, Ismaninger Str. 22, 81675 München

Sehr geehrter Herr Professor Blobner,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag vom 13.07.2016 zur o.g. Studie in der Sitzung am 26.07.2016
beraten. Zusätzliche Informationen/revidierte Unterlagen lagen am 05.09.2016 vor.

Die Ethikkommission erteilt eine zustimmende Bewertung.

Versagungsgründe gemäß § 42 Abs. 1 AMG liegen nicht vor.

Die Bewertung erfolgt auf der Basis der vorgelegten Unterlagen und ist für die folgende Prüfstelle
gültig:

Prof. Dr. med. Manfred Blobner (Prüfer), Dr. med. Stefan Schaller (Stellvertreter)
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik für Anästhesiologie, Ismaninger Str.
22, , 81675 München

Anmerkung: Die Bescheinigungen über die Teilnahme des für den 22.09. und 29.09.2016 geplanten
Prüfarztkurs sind der Ethikkommission zeitnah vorzulegen.

Die Bewertung erfolgt auf der Basis der in Anhang 1 gelisteten Unterlagen.

An der Abstimmung haben die in Anhang 2 aufgeführten Kommissionsmitglieder teilgenommen.



Technische Universität München



Fakultät für Medizin
Ethikkommission

Prof. Dr.
Georg Schmidt
Vorsitzender

Prof. Dr.
Kurt Ulm
Stellvertretender Vorsitzender

Ismaninger Str. 22
81675 München
Germany

Tel +49 89 4140 4371
Fax +49 89 4140 4199

ethikkommission@mri.tum.de
www.ek.med.tum.de

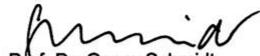
Allgemeine Hinweise:

Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser klinischen Prüfung verbleibt beim Sponsor, bei der Leiterin/dem Leiter der klinischen Prüfung und bei den Prüferinnen/Prüfern.

Zusammensetzung und Arbeitsweise der Ethik-Kommission entsprechen nationalen Gesetzen, Vorschriften und den ICH-GCP-Leitlinien in der jeweils gültigen Fassung. Folglich waren keine Mitglieder der Ethik-Kommission, die ggf. an der o.g. klinischen Prüfung beteiligt sind, an der Beschlussfassung beteiligt.

Gegen die vorliegende Stellungnahme kann innerhalb von einem Monat nach Bekanntmachung Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist schriftlich oder zur Niederschrift bei der Geschäftsstelle (Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München) der federführenden Kommission einzureichen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Georg Schmidt
Vorsitzender der Ethikkommission

Anhang 1

Anschreiben mit Rechnungsanschrift 13.07.2016
Liste der eingereichten Unterlagen 13.07.2016
Vollmacht des Sponsors 12.07.2016
Modul 1
Modul 2 13.07.2016
Informationen f. Patienten 03 14.09.09
Einwilligung f. Patienten
Protokoll (Unterschrift vom Sponsor und LKP) 13.07.2016
CRF
Zusammenfassung in deutscher Sprache 13.07.2016
Fachinformation April 2015
Qualifikationsnachweis Prüfstellen/Prüfer/Stellvertreter/Prüfgruppe (für Prüfer und Stellvertreter: CV)
Stellungnahme Klinikdirektor/Interessenkonflikt/Begleitschreiben des Prüfarztes 13.07.2016 /1.00
Stellungnahme Versicherung 13.07.2016
Erklärungen (nach GCP-V) 13.07.2016

Initial unvollständig - nachgereichte Unterlagen vom 21.07.2016; Eingang 21.07.2016

E-Mail Bestätigung EudraCT-Nummer 24.03.2016
Modul 1 inkl. Unterschrift und x-ml File 21.07.2016
Protokoll 20.07.2016
CV Schaller 21.07.2016
Qualifikationsnachweis Prüfstelle 21.07.2016
Anmeldebestätigung Prüferkurs Blobner und Schaller 22.07.2016

revidierte Unterlagen vom 01.09.2016; Eingang 05.09.2016

Annex 1
Patienteninformation Version 01 24.08.2016
Einwilligungserklärung Version 2.3 30.08.2016
Prüfplan Version 2.3 30.08.2016 inkl. Unterschriften
Sponsorvereinbarung
Vollmacht für Dr. Schaller 26.08.2016

Anlage 2

An der Abstimmung haben folgende Kommissionsmitglieder teilgenommen:

Prof. Dr. Georg Schmidt
Prof. Dr. Kurt Ulm
Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt
Prof. Dr. Hans-Henning Eckstein
Dr. Daniel Lahne
Prof. Dr. Christian Peschel
PD Dr. Vanadin Seifert-Klaus
Prof. Dr. Dr. Reingard Senekowitsch-Schmidtke

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Prüfstelle: Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Ismaningerstr. 22
81675 München
Telefon: 089-4140-4291

Prüfarzte: Prof. Dr. Manfred Blobner, Prof. Dr. Bettina Jungwirth, Dr. Kristina Fuest, Dr. Sebastian Schmid, Dr. Stefan Schaller, Catherina Bubb

EUDRACT-Nr.: 2016-001313-24

Patienteninformation Einfluss der Therapie einer perioperativen Hypoalbuminämie auf postoperative Komplikationen (SUPERADD)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Bei jeder größeren Operation kann es entweder schon während der Operation oder später bei der Überwachung im Aufwachraum zu Eiweißmangelzuständen kommen. Diese sind entweder durch eine schwere Krankheit wie eine Krebserkrankung oder Mangelernährung verursacht oder entstehen durch die Operation selbst. Es wird diskutiert ob dieser Eiweißmangel Komplikationen nach der Operation begünstigen kann und damit die Erholungszeit nach einer großen Operation verlängern kann. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können noch keine Empfehlungen ausgesprochen werden, wie diese Eiweißmangelzustände sicher zu vermeiden oder zu behandeln sind. Es wird aber vermutet, dass eine gezielte Gabe von Eiweißpräparaten während der Narkose von entscheidender Bedeutung ist, wenn man Eiweißmangel verhindern will.

Das wichtigste Eiweiß im Körper ist Albumin. Dieses gibt es als Infusionslösung (Humanalbumin). In dieser Infusion ist eine große Menge von Eiweiß enthalten, die den Mangel im Körper schnell wieder ausgleichen kann.

Mit dieser Untersuchung wollen wir zeigen, dass bei Patienten die Behandlung eines Eiweißmangels durch Albumin die durch die Operation verursachten Komplikationen verhindern kann.

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird die Behandlung eines Eiweißmangels mit der Nicht-Behandlung verglichen. Insgesamt sollen 600 Patienten aufgenommen werden, d.h. 300 Patienten werden die eiweißhaltige Infusionslösung erhalten und 300 werden diese nicht erhalten.

Zur objektiven Gewinnung von Studiendaten ist es notwendig, dass weder Sie noch Ihr Prüfarzt wissen, ob Sie das Medikament erhalten haben. Sollte es aus Sicherheitsgründen notwendig sein, kann unverzüglich festgestellt werden, ob Sie in der Behandlungsgruppe gewesen sind.

3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Die Studie beginnt mit der Vorbesprechung, in der Sie über die Teilnahme, den Ablauf und die möglichen Risiken dieser Untersuchung aufgeklärt werden. Hier bewerten wir anhand Ihrer Vorerkrankungen und der Schwere der Operation, der Sie sich unterziehen müssen, ob das Risiko einen Eiweißmangel zu bekommen, für Sie sehr wahrscheinlich ist. Sollte dies so sein, wird vor Beginn der Narkose durch eine Blutabnahme Ihr persönlicher Eiweißwert (Albumin) bestimmt. Diese Blutabnahme erfolgt über die Infusionsnadel, die wir Ihnen ohnehin für die Narkose legen müssen, es ist also keine zusätzliche Punktion einer Vene nötig. Besteht bei Ihnen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Operation ein Eiweißmangel, werden Sie zufällig einer von zwei Gruppen zugeteilt. In der einen Gruppe erhalten sie die eiweißhaltige Infusionslösung in der andern nicht. Durch die Studie wird ihr Aufenthalt im Krankenhaus nicht verlängert. Ihre Studienteilnahme endet mit dem Verlassen des Aufwachraumes.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie haben einen persönlichen individuellen Nutzen aus der Teilnahme an der Studie. Zur Einhaltung des Studienprotokolls ist zeitweise ein zusätzlicher Anästhesist/Narkosearzt während der Narkose anwesend. Dies bedeutet eine zusätzliche Sicherheit für sie.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die eiweißhaltige Infusionslösung ist ein Medikament, das es schon seit langem in Deutschland gibt und mit dem umfassende Erfahrungen bestehen. Zurzeit besteht kein Hinweis darauf, dass diese Flüssigkeit mit anderen Medikamenten, die Sie vielleicht einnehmen müssen, Wechselwirkungen eingeht. Weiterhin bestehen keine Nebenwirkungen, die Ihnen oder Ihren Organen körperlichen Schaden zufügen können. In seltenen Fällen ist eine allergische Reaktion beschrieben, die – wie auch bei allen anderen Medikamenten oder Substanzen – in unterschiedlichen Schweregraden auftreten kann. Es besteht die Möglichkeit einer Hautrötung und Juckreiz als Zeichen einer leichten allergischen Reaktion sowie in Einzelfällen das Risiko einer schweren sogenannten Anaphylaxie. In diesem Fall bekommen Sie von Ihrem betreuenden Narkosearzt unmittelbar Medikamente gegen diese allergische Reaktion verabreicht.

Es ergeben sich für Sie bei der Teilnahme an der Studie keine weiteren Risiken im Vergleich zu anderen Patienten mit einem ähnlichen operativen Eingriff. Die für die Narkose verwendeten Medikamente und Katheter werden in unserer Klinik täglich im Routinebetrieb eingesetzt.

Durch die Studie ergibt sich lediglich eine zusätzliche Blutabnahme zu Beginn der Narkose über die liegende Infusionsnadel. Dafür ist nur eine kleine Blutmenge nötig, die mit keinen weiteren Risiken verbunden ist. Die weiteren Laborkontrollen, die wir im Rahmen dieser Studie untersuchen, werden routinemäßig abgenommen, genau wie bei Patienten, die nicht an dieser Studie teilnehmen.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Falls Sie an extremen Untergewicht leiden, ist zu überlegen, ob Sie vor der Operation bereits eiweißhaltige Getränke zu sich nehmen.

7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor kurzem teilgenommen haben.

Schwangere und stillende **Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**. Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Frauen, die eine Schwangerschaft nicht sicher ausschließen können, einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erhalten Sie KEINE Aufwandsentschädigung.

9. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

10. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Prüfung abgebrochen.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

11. Was geschieht mit meinen Daten?

In dieser Studie ist die Medizinische Fakultät der Technischen Universität München vertreten durch den Dekan (Ismaningerstrasse 22, 81675 München, Tel: 089/4140-4022, Email: dekanat.medizin@tum.de) für die Datenverarbeitung der Teilnehmer am Klinikum rechts der Isar verantwortlich.

Zu den verwendeten Daten gehören personenidentifizierende Daten wie Name, Anschrift und sensible personenbezogene Gesundheitsdaten. Alle unmittelbar Ihre Person identifizierenden Daten (z.B. Name, Geburtsdatum und Anschrift) werden durch einen Identifizierungscode ersetzt (pseudonymisiert) und nicht weitergegeben. Dies schließt eine Identifizierung Ihrer Person durch Unbefugte weitgehend aus.

Ihre Daten werden am Klinikum rechts der Isar, der Technischen Universität München, dem Leibniz Rechenzentrum und Münchner Studienzentrum gespeichert. Zu organisatorischen Zwecken können Ihre Kontaktdaten (ohne Gesundheitsdaten) temporär auch durch berechtigte Mitarbeiter in analoger Form oder mittels verschlüsselter End-zu-End Kommunikation verwendet sowie auf Endgeräten gespeichert werden. Eine anderweitige Weitergabe von Daten ist lediglich in anonymisierter Form (d.h. ohne jegliche personenbezogenen Daten und ohne Identifizierungscode) zulässig. Eine Löschung Ihrer Daten erfolgt gemäß der gesetzlichen Löschfristen.

Die Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer Daten ist freiwillig, Sie können jederzeit die Einwilligung ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Sie widerrufen.

Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie betreffenden Daten zu erhalten, auch in Form einer unentgeltlichen Kopie. Darüber hinaus können Sie die Berichtigung oder Löschung Ihrer Daten verlangen, solange diesem Anliegen nicht andere Vorschriften entgegenstehen. Wenden Sie sich in diesen Fällen an das Studienteam (Tel: 089/4140-5761).

Im Falle einer Beschwerde wenden Sie sich an

Behördlicher Datenschutzbeauftragter, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München
E-Mail: datenschutz@mri.tum.de

oder an

Bayerischer Landesbeauftragten für den Datenschutz, Postanschrift: Postfach 22 12 19, 80502 München, Hausanschrift: Wagnmüllerstr. 1, 80538 München
E-Mail: poststelle@datenschutz-bayern.de

Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

12. Bevollmächtigung Abfrage Personenstandsregister

Wir ersuchen Sie uns ebenfalls zu ermächtigen, Auskunft bei den Personenstandsregistern einzuholen. Diese Erlaubnis nutzen wir nur, wenn wir sie nach 6 Monaten telefonisch nicht erreichen, um ihr Langzeitergebnis zu erfragen.

13. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**Beratungsgespräche an der Prüfstelle**

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

089/4140 5761

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Referat Klinische Prüfung
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Telefon: 06103/77 1810 Fax: 06103/77 1277
e-mail: klinpruefung@pei.de

Prüfstelle: Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Ismaningerstrasse 22
81675 München
Telefon: 089-4140-4291

Prüfarzte: Prof. Dr. Manfred Blobner, Prof. Dr. Bettina Jungwirth, Dr. Kristina Fuest, Dr. Sebastian Schmid, Dr. Stefan Schaller, Catherina Bubb

EUDRACT-Nr.: 2016-001313-24

Einfluss der Therapie einer perioperativen Hypoalbuminämie auf postoperative Komplikationen (SUPERADD)

Einwilligungserklärung

Patientenetikett

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über das Prüfmedikament und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern am Klinikum rechts der Isar aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an die Technische Universität München, den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
 - b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an die Technische Universität München, den Sponsor, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Prüfungsunterlagen zu genügen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
6. Ich bin damit einverstanden, dass die für die Studie notwendigen Daten pseudonymisiert am Klinikum rechts der Isar, dem Münchner Studienzentrum, der Technischen Universität München sowie dem Leibniz Rechenzentrum gespeichert und ausgewertet werden. Mir ist bewusst, dass eine temporäre Verwendung und Speicherung der Kontaktdaten in analoger Form, mittels verschlüsselter End-zu-End Kommunikation oder auf Endgeräten von Studienmitarbeitern erfolgen kann.
7. Ich bin damit einverstanden, dass meine pseudonymisierten Daten für weitere wissenschaftliche Auswertungen von den Prüfarzten verwendet werden dürfen.

Bevollmächtigung Abfrage Personenstandsregister

Ich bevollmächtige mit meiner Unterschrift die Prüfarzte der SuperAdd Studie Abfragen an die Personenstandsregister zu meiner Person zu stellen.

 Zustimmung Ablehnung

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Prüfung
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

Patientenetikett

Datum

Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferärztin**

SUPERADD

EudraCT: 2016-001313-24

Screeningkriterien und Ausschlusskriterien prüfen! Einschluss möglich? Bitte ankreuzen:

	NEIN
	JA

Wenn JA angekreuzt:

- Aufklärung des Patienten
- SUPERADD- Haken im Q-Care System setzen / auf Prämed-Bogen schreiben
- QoR 9 ausfüllen

Procedere:

- Patienteninfo → Patienten
- Quality of Recovery 9 Score (QoR9)
- Original Einwilligungserklärung für SUPERADD → Prämed: spezielle Schütte ("SUPERADD)
- CRF 1
- Laborzettel (vorausgefüllt mit Profil 5) → Patientenakte, angeheftet an Prämedbogen

POSPOM Bewertungspunkte

	Risikoanpassung für postoperative Letalität		
	OR	CI 95%	POSPOM Punkte
Alter (pro 5 Jahre)	1,36	[1,35 – 1,36]	+1
Ischämische Herzerkrankung	1,27	[1,22 – 1,33]	+1
Signifikante Arrhythmien oder AV-Block	1,24	[1,18 – 1,30]	+1
Chronische Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie	3,08	[3,02 – 3,14]	+4
Periphere Vaskuläre Verschlusskrankheit	1,23	[1,14 – 1,32]	+1
Demenz	1,81	[1,73 – 1,89]	+2
Cerebrovaskuläre Erkrankung	1,23	[1,10 – 1,36]	+1
Hemiplegie	3,08	[2,98 – 3,18]	+4
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1,31	[1,24 – 1,39]	+1
Chronische Lungenversagen	2,20	[2,11 – 2,29]	+3
Chronischer Alkoholabusus	3,84	[3,76 – 3,93]	+4
Krebserkrankung	2,92	[2,86 – 2,98]	+4
Diabetes mellitus	1,21	[1,16 – 1,26]	+1
Zustand nach Organtransplantation	1,63	[1,39 – 1,87]	+2
Präoperative Dialysepflichtigkeit	1,84	[1,77 – 1,92]	+1
Chronische Nierenerkrankung	1,45	[1,32 – 1,57]	+2

OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval; POSPOM: PreOperative Score to predict PostOperative Mortality; AV: atrioventricular

Alter	POSPOM Punkte	Alter	POSPOM Punkte	Alter	POSPOM Punkte
Alter 18 – 20	+ 0	Alter 46 – 50	+ 6	Alter 76 – 80	+ 12
Alter 21 – 25	+ 1	Alter 51 – 55	+ 7	Alter 81 – 85	+ 13
Alter 26 – 30	+ 2	Alter 56 – 60	+ 8	Alter 86 – 90	+ 14
Alter 31 – 35	+ 3	Alter 61 – 65	+ 9	Alter 91 – 95	+ 15
Alter 36 – 40	+ 4	Alter 66 – 70	+ 10	Alter > 95	+ 16
Alter 41 – 45	+ 5	Alter 71 – 75	+ 11		

Operation	Anzahl [N]	Beobachtete Mortalität [%]	Anteil an Gesamt- mortalität [%]	OR	POSPOM Punkte
Endoskopie des GI-Traktes	664 043	0,01	0,46	0,01	+ 0
Augenheilkunde	18 872	0,02	0,03	0,01	+ 0
Gynäkologisch	234 988	0,06	1,06	0,05	+ 6
Sonstige Orthopädie	535 139	0,07	2,85	0,06	+ 6
Interventionelle Kardio- /Rhythmologie	34 024	0,64	1,70	0,09	+ 8
Gelenke und Wirbelsäulen	143 993	0,26	2,96	0,10	+ 9
Hals-Nasen-Ohren	175 134	0,10	1,35	0,11	+ 9
Kleinere Urologisch	120 526	0,36	3,38	0,12	+ 9
Plastische Chirurgie	139 729	0,26	2,87	0,12	+ 9
Größere Urologisch	24 480	0,83	1,59	0,26	+ 12
Sonstige Chirurgie	108 595	0,63	5,32	0,32	+ 12
Kleinere Hepatochirurgie	57 049	0,64	2,86	0,33	+ 12
Kleinere Viszeralchirurgie	194 260	0,61	9,26	0,35	+ 13
Nierentransplantation	1 108	1,08	0,09	0,37	+ 13
Kleinere Gefäßchirurgie	85 800	1,09	7,34	0,43	+ 13
Orthopädisch / Trauma	46 004	3,46	12,46	0,48	+ 14
Größere Hepatochirurgie	3 364	4,67	1,23	0,82	+ 15
Thoraxchirurgisch	14 126	3,90	4,31	0,84	+ 15
Neurochirurgisch	39 709	2,33	7,24	0,85	+ 15
Größere Gefäßchirurgie	14 673	4,20	4,82	0,97	+ 16
Größere Viszeralchirurgie	40 713	5,28	16,80	1,00	+ 16
Interventionelle Neuroradiologie	2 926	2,53	0,58	1,19	+ 17
Kardiochirurgisch	16 279	6,11	7,78	1,38	+ 17
Transplantation	461	15,62	0,56	5,73	+ 22
Polytrauma	1 907	7,39	1,1	5,88	+ 22

OR: Odds Ratio; GI: Gastrointestinal; POSPOM: PreOperative Score to predict PostOperative Mortality