

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl



**Risikofaktoren der periprozeduralen Blutung und deren Einfluss auf das  
Langzeitergebnis nach isolierter Koronarchirurgie unter Berücksichtigung der  
„Universal Definition of Perioperative Bleeding“ (UDPB-) Klassifikation**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franka Petra Schwarzbart

aus Speyer

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gerd Juchem

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Conzen

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dominik Joskowiak

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2021

## **Inhaltsverzeichnis:**

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Tabellenverzeichnis:.....</b>	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis:.....</b>	<b>xii</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Medizinischer Hintergrund .....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Pathophysiologischer Hintergrund.....	2
1.1.2 Therapiemöglichkeiten der KHK.....	3
1.1.3 Indikationen zur Bypass-OP.....	3
1.1.4 Hämostase und Ansatzpunkte der Gerinnungshemmer .....	4
<i>1.1.4.1 Primäre Hämostase und Thrombozytenaggregationshemmer</i> .....	5
<i>1.1.4.2 Sekundäre Hämostase und Antikoagulantien .....</i>	6
1.1.5 UDPB-Klassifikation .....	7
1.1.6 Blutbestandteile und Transfusionen .....	7
<i>1.1.6.1 Erythrozytenkonzentrat .....</i>	8
<i>1.1.6.2 Thrombozytenkonzentrat.....</i>	8
<i>1.1.6.3 Fresh Frozen Plasma.....</i>	9
<i>1.1.6.4 ProThrombinkonzentrat.....</i>	9
<i>1.1.6.5 Fibrinogen .....</i>	9
<i>1.1.6.6 Faktoren-Konzentrate .....</i>	10
<b>1.2 Fragestellung und Zielsetzung.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Studiendesign .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Datenerfassung .....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 Software und internetbasierte Datenbanken .....</b>	<b>14</b>

<b>2.4 Erhobene Parameter .....</b>	<b>15</b>
2.4.1 Präoperative Parameter .....	15
2.4.2 Operative Parameter .....	17
2.4.3 Postoperative Parameter .....	20
2.4.4 Langzeit-Follow-Up .....	22
<b>2.5 Statistische Methoden .....</b>	<b>22</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 Anamnesedaten und präoperative Parameter .....</b>	<b>24</b>
3.1.1 Kardiales Risikoprofil .....	27
3.1.2 Zusammenfassung der präoperativen Parameter.....	28
<b>3.2 Operative Parameter .....</b>	<b>28</b>
3.2.1 OP-Verfahren .....	29
3.2.2 Intraoperative Medikation und Transfusionen .....	31
3.2.3 Zusammenfassung der operativen Parameter.....	33
<b>3.3 Postoperative Parameter.....</b>	<b>33</b>
3.3.1 Postoperativer Verlauf und Komplikationen.....	33
3.3.2 Postoperative Transfusionen .....	37
3.3.3 Stationäre Verweildauer und Follow-Up .....	38
3.3.4 Zusammenfassung der postoperativen Parameter .....	40
<b>3.4 Kardiale Reinterventionen .....</b>	<b>41</b>
<b>3.5 Binär logistische Regressionsanalyse zur Testung der Prädiktoren für eine erhöhte Blutungsmenge.....</b>	<b>41</b>
<b>3.6 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Testung der Risikofaktoren für einen längeren ICU-Aufenthalt .....</b>	<b>43</b>
<b>3.7 Binär logistische Regressionsanalyse zur Testung der Risikofaktoren für eine erhöhte Langzeit-Mortalität .....</b>	<b>44</b>
<b>3.8 Beantwortung der Fragestellung anhand der eigenen Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>

<b>4. Diskussion.....</b>	<b>48</b>
<b>4.1 Diskussion des Materials und der Methoden .....</b>	<b>48</b>
<b>4.2 Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>49</b>
4.2.1 Diskussion der 1. Fragestellung .....	49
4.2.2 Diskussion der 2. Fragestellung .....	52
4.2.3 Diskussion der 3. und 4. Fragestellung .....	57
4.2.4 Diskussion der 5. Fragestellung .....	61
<b>4.3 Limitationen der vorliegenden Studie .....</b>	<b>62</b>
<b>5. Schlussfolgerung und Ausblick .....</b>	<b>63</b>
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>64</b>
<b>Literatur:.....</b>	<b>66</b>
<b>Anhang: .....</b>	<b>79</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>102</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>103</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung: .....</b>	<b>105</b>

## **Abbildungsverzeichnis:**

Abbildung 1: Exogene und endogene Aktivierung der Blutgerinnung (Silbernagl et al., 2013, S. 67) [30].....	6
Abbildung 2: Therapiepyramide bei Koagulopathie (Görlinger et al., 2013, S. 27) [9]	11
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung und Anzahl der UDPB-Class 0-4 .....	24
Abbildung 4: Anzahl und prozentuale Verteilung der präoperativen gruppierten Antikoagulation aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2 .....	27
Abbildung 5: Anzahl und prozentuale Verteilung der OP-Dringlichkeit, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2 .....	29
Abbildung 6: Anzahl und prozentuale Verteilung der gesetzten Bypässe, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2 .....	30
Abbildung 7: Mittelwert und Standardabweichung der Beatmungsdauer in Stunden, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2 .....	34
Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutung innerhalb von weniger als 12h postoperativ und zwischen 12-24h postoperativ, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2 .....	35
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der postoperativen Komplikationen, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2 .....	36
Abbildung 10: Mittelwert und Standardabweichung der gesamten stationären Verweildauer und der ICU-Verweildauer, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2.....	38
Abbildung 11: Langzeit-Follow-Up, angegeben für Gruppe 1 und 2 .....	39
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2 .....	40

Abbildung 13: Ergebnisse der Einfaktoriellen Varianzanalyse mit Korrektur nach Bonferroni der intraoperativen EKs in Abhängigkeit vom Faktor präoperativer Medikation ( $p=0,003$ ) (Signifikanzen: \*1:  $p=0,003$ ; \*2:  $p=0,009$ ) ..... 93

Abbildung 14: Ergebnisse der Einfaktoriellen Varianzanalyse mit Korrektur nach Bonferroni der intraoperativen TKs in Abhängigkeit vom Faktor präoperativer Medikation ( $p<0,000$ ) (Signifikanzen: \*1:  $p<0,000$ ; \*2:  $p<0,000$ ; \*3:  $p=0,037$ ; \*\*1:  $p<0,000$ ; \*\*2:  $p<0,000$ ; \*\*3:  $p<0,000$ ; \*\*\*1:  $p<0,000$ ) ..... 93

Abbildung 15: Ergebnisse der Einfaktoriellen Varianzanalyse mit Korrektur nach Bonferroni der intraoperativen PPSBs in Abhängigkeit vom Faktor präoperativer Medikation ( $p=0,001$ ) (Signifikanzen: \*1:  $p=0,05$ ; \*2:  $p=0,04$ ) ..... 94

## **Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1: Demographische Daten, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung, Anzahl und Prozentangabe für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf zwei Nachkommastellen gerundet).....	25
Tabelle 2: Statistisch signifikante Anamnesedaten angegeben in Mittelwert und Standardabweichung, Anzahl und Prozentangabe für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf zwei Nachkommastellen gerundet).....	26
Tabelle 3: Intraoperative chirurgische Maßnahmen (Teil 1) angegeben in Anzahl und Prozentangabe für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen.....	31
Tabelle 4: Intraoperativ transfundierte Blutprodukte, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen.....	32
Tabelle 5: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalysen.....	37
Tabelle 6: Auswahlvariablen für die binäre logistische Regressionsanalyse .....	42
Tabelle 7: Ergebnisse der signifikant getesteten Variablen der binär logistischen Regressionsanalyse.....	42
Tabelle 8: Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsanalyse für die ICU-Verweildauer .....	44
Tabelle 9: Einteilungskriterien der UDPB-Class (angelehnt an Dyke et al. [7]) .....	80
Tabelle 10: Anamnesedaten angegeben in Mittelwert und Standardabweichung, Anzahl, Prozentangabe und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf zwei Nachkommastellen gerundet) .....	81
Tabelle 11: Präoperative Medikation angegeben in Anzahl, Prozentangabe und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen.....	83

Tabelle 12: Präoperatives Labor angegeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf zwei Nachkommastellen gerundet).....	85
Tabelle 13: Präoperative KHK-Einteilung und Klappenvitien angegeben in Anzahl, Prozentangabe und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen .....	86
Tabelle 14: OP-Zeiten angeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen.....	86
Tabelle 15: Intraoperative Parameter angegeben in Anzahl, Prozentangabe, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen .....	87
Tabelle 16: Intraoperativ verwendetes Bypassmaterial angegeben in Anzahl, Prozentangabe und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen .....	88
Tabelle 17: Weitere intraoperative chirurgische Maßnahmen (Teil 2) angegeben in Anzahl und Prozentangabe für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen .....	89
Tabelle 18: Intraoperative Medikation pro kgKG angegeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen .....	89
Tabelle 19: Intraoperativ verabreichte Transfusionen angegeben in Anzahl und Prozentangabe für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen.....	90
Tabelle 20: Intraoperativ verabreichte Transfusionen angegeben in Mittelwert und Standardabweichung, Median und 25. - 75.Quartile, aufgeteilt nach der präoperativen Antikoagulation .....	92
Tabelle 21: ACT angegeben in Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf eine Nachkommastelle gerundet)...	94

Tabelle 22: Follow-Up angegeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf eine Nachkommastelle gerundet).....	95
Tabelle 23: Postoperative Blutungsmengen angegeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf eine Nachkommastelle gerundet).....	95
Tabelle 24: Auflistung der Indikationen und Prozeduren bei Revisionen nach mehr als 24h postoperativ .....	96
Tabelle 25: Postoperative Komplikationen angegeben in Anzahl und Prozent für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen .....	96
Tabelle 26: Postoperative Transfusionen angegeben in Anzahl, Prozent, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen .....	97
Tabelle 27: Todesursachen angegeben in Anzahl und Prozent für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen.....	98
Tabelle 28: Auflistung der OP-Indikationen der Re-Operationen.....	98
Tabelle 29: Postoperative PTCAs angegeben in Anzahl und Prozent für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen .....	99
Tabelle 30: Gesamtzahl postoperativ gesetzter Stents angegeben in Anzahl und Prozent für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen .....	99
Tabelle 31: Zeitraum in Monaten zwischen OP-Datum und erster Re-PTCA angegeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen .....	100
Tabelle 32: Pearson-Korrelation der Variablen für die Regressionsanalyse der ICU-Aufenthaltsdauer.....	100

Tabelle 33: Ergebnisse Kollinearitätsstatistik ICU-Aufenthaltsdauer .....	101
Tabelle 34: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse für die abhängige Variable Langzeit-Follow-Up.....	101

## Abkürzungsverzeichnis:

<	kleiner/weniger
>	größer/mehr
≥	größer/gleich
μl	Mikroliter

### **A**

ACS	Akutes Koronarsyndrom
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASD	Atriumseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure

### **B**

BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare-metal Stent
bzw	beziehungsweise

### **C**

CABG	Aortokoronare Bypassoperation
COX	Cyclooxygenase

### **D**

Defi	Defibrillator
DES	Drug-eluting Stent
dl	Deziliter

### **E**

ECMO	Extrakorporaler Membranoxygenator
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPO	Erythropoetin

### **F**

FFP	Fresh Frozen Plasma
-----	---------------------

## **G**

g	Gramm
ggfs	gegebenenfalls

## **H**

h	Stunde
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Hb	Hämoglobin

## **I**

I.E.	Internationale Einheiten
ICU	Intensiv Care-Unit/Intensivstation
INR	International Normalized Ratio
iv	intravenös

## **K**

kgKG	Kilogramm/Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung

## **L**

l	Liter
LAAE	Left atrial appendage/Verschluss des linken Vorhofohrs
LCO	Low Cardiac Output
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion

## **M**

min	Minute
-----	--------

## **N**

n. a.	nicht anwendbar
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Infarkt
NYHA	New-York-Heart-Association

## **O**

OP	Operation
----	-----------

OR	Odds Ratio
<b>P</b>	
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PC	Personal Computer
PPSB	ProThrombinkomplexkonzentrat
PTCA	perkutane transluminale Angioplastie
<b>S</b>	
SIRS	systemischen inflammatorisches Response-Syndrom
SM	Herzschrittmacher
STEMI	ST-Hebungs-Infarkt
<b>T</b>	
TEA	Thrombendarterieektomie
TK	Thrombozytenkonzentrat
<b>U</b>	
u.a.	und andere
u.v.a.m.	und viele andere mehr
UDPB	Universal Definition of Perioperative Bleeding
<b>V</b>	
VIF	Varianzinflationsfaktor
vs	versus
vWF	von-Willebrand-Faktor
<b>Z</b>	
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

## 1. Einleitung

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) sowie ihre Folgeerkrankungen sind in Deutschland und weltweit die häufigsten Todesursachen.[1][2] Etwa die Hälfte dieser herzkreislaufbedingten Todesfälle waren im Jahr 2017 durch einen akuten Myokardinfarkt oder eine ischämische Herzerkrankung bedingt.[1] Aufgrund besserer Präventions- und Therapiemöglichkeiten ist die Inzidenz und die Mortalität dieser Erkrankungen in den letzten Jahren rückläufig. Trotzdem verursacht die Behandlung dieser Patienten die höchsten Kosten für das deutsche Gesundheitssystem.[3][4]

Gängige Therapiemöglichkeiten der KHK, sind neben der medikamentösen Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren, die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit Stentimplantation und die aortokoronare Bypassoperation (CABG). Auch wenn in den letzten Jahren ein leichter Rückgang der Anzahl an Bypassoperationen zugunsten der PTCA zu verzeichnen ist, macht die CABG-OP, mit weit über 40.000 Operationen im Jahr 2017, etwa 50% aller herzchirurgischen Operationen aus und gilt daher als herzchirurgischer Standardeingriff.[5] Häufig erfolgt die Operation nach vorausgegangener PTCA mit Stenting, oder bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und medikamentöser Antikoagulation. Dadurch ist die CABG-Operation immer noch mit einem gewissen Operationsrisiko behaftet ist, vor allem im Hinblick auf relevante intra- und postoperative Blutungen. Gerade in der Ära potenter Plättchenaggregationshemmer, sowie neuer oraler Antikoagulantien (NOAK), gewinnt das Thema des Blutungsmanagements zunehmend an Bedeutung. In der täglichen herzchirurgischen Patientenversorgung stellt die Therapie der erworbenen Koagulopathie die Ärzte vor teils große Herausforderungen. Die richtige Einschätzung des Blutungsrisikos kann entscheidend dazu beitragen, die perioperative Morbidität und Mortalität eines Patienten zu senken.[6][7][8][9] Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem periprozeduralen Blutungsrisiko und die richtige Interpretation der verschiedenen Studienergebnissen wird durch das Fehlen einer einheitlichen Definition erschwert. Für die meisten Komplikationen nach einem herzchirurgischen Eingriff, wie das akute Nierenversagen, der akute Myokardinfarkt oder neurologische Komplikationen wurden standardisierte und wissenschaftlich fundierte Definitionen erarbeitet, nicht jedoch für die Blutungskomplikationen. Zur besseren Vergleichbarkeit klinischer Studien hinsichtlich der perioperativen Blutungskomplikationen entwickelte daher Dyke et al. 2014 die „Universal Definition of Perioperative Bleeding“ (UDPB)-Klassifikation. Sie ermöglicht, anhand einfach zu erhebender intra- und postoperativer Parameter, einen

Patienten in eine UDPB-Class 0 bis UDPB-Class 4 einzuordnen. Die UDPB-Class 0 indiziert die Gruppe mit dem geringsten, die UDPB-Class 4 die Gruppe mit dem höchsten Risiko für eine erhöhte Morbidität und Mortalität als unmittelbare Konsequenz der perioperativen Blutung.[7]

Die klinische Anwendbarkeit der UDPB-Klassifikation wurde gegenwärtig nur von wenigen Arbeitsgruppen nach isolierter CABG überprüft und soll anhand eines selektionierten herzchirurgischen Patientenkollektivs des Klinikums Großhadern evaluiert werden. Dabei soll primär der Einfluss einer erhöhten perioperativen Blutungsneigung auf die Morbidität und Mortalität der Patienten untersucht werden. Gleichzeitig soll die Frage beantwortet werden, inwieweit die UDPB-Klassifikation dazu geeignet ist, das Risiko für postoperative Komplikationen, oder gar das Versterben statistisch signifikant vorherzusagen.

## **1.1 Medizinischer Hintergrund**

### **1.1.1 Pathophysiologischer Hintergrund**

Die KHK entsteht auf Grund von Atherosklerose. [10] Die Entstehung der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen ist ein komplexer Prozess und zieht sich über viele Jahre hin. Beeinflusst wird die Entstehung durch das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil eines Patienten. Faktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum, Alter, männliches Geschlecht, familiäre Disposition u.a. haben einen negativen Einfluss auf die Entstehung der Atherosklerose.[11][12][13] Inflammatorische Prozesse und das Zusammenspiel der Risikofaktoren führen zu einem Endothelschaden der (Koronar-) Gefäße und zur endothelialen Dysfunktion, dem Anfangsstadium der Atherosklerose.[11][14]

Durch weitere entzündliche Prozesse, die Aufnahme von Lipiden und Monozyten aus dem Blut kommt es zur Ausbildung von Plaques. Rupturiert eine solche Plaque und kommt mit dem Blut in Kontakt, kommt es zur Thrombozytenaktivierung (wie in Kapitel 1.1.4 näher beschrieben wird). Folge ist eine Thrombose im Gefäß und im Falle einer Ruptur im Koronarsystem die Entstehung eines akuten Koronarsyndroms (ACS). Des Weiteren kann das alleinige Größenwachstum der Plaques, mit der dadurch entstehenden Koronarstenose, zu einer relevanten Sauerstoffminderversorgung des Myokards, mit der typischen Angina pectoris-Symptomatik, führen.[15]

Das ACS wird je nachdem, ob im EKG ST-Streckenhebungen auftreten oder nicht, als (Nicht-) ST-Hebungsinfarkt ((N-)STEMI) bezeichnet. Für diese Arbeit ist von besonderer Bedeutung, dass die Basistherapie beim STEMI, als auch beim NSTEMI eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem ADP-Antagonisten beinhaltet.[16][17] Außerdem wird der Patient antikoaguliert. Bei einem NSTEMI wird bevorzugt Fondaparinux, bei einem STEMI bevorzugt unfractioniertes Heparin oder Enoxaparin zur Antikoagulation verabreicht.[18][16][17] Somit wird meist schon präklinisch die Blutgerinnung massiv beeinflusst, was insbesondere für die notfallmäßige Bypass-OP bei ACS wichtig ist.

### **1.1.2 Therapiemöglichkeiten der KHK**

Generell sollte jeder Patient mit kardialer Vorerkrankung eine ärztliche Beratung und Aufklärung bezüglich seiner kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten.[19][20] Zusätzlich kann eine medikamentöse Therapie zur Prognose- und Symptombesserung indiziert sein.[19] Wichtig ist, dass sowohl die medikamentöse Therapie der stabilen KHK, als auch die Sekundärprophylaxe nach Stentimplantation eine Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern vorsieht. ASS 100 mg/d gehört in allen Fällen zur lebenslänglichen Standardtherapie.[18][19][21] Zusätzlich zu ASS sollen Patienten nach Stentimplantation eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit einem ADP-Antagonisten erhalten - nach Einsatz eines Bare-metal Stent (BMS) für mindestens 4 Wochen, nach Drug-eluting Stent (DES) für 6-12 Monate.[19][21] Diese Therapie ist für den Herzchirurgen relevant, wenn Patienten nach Stentimplantation herzchirurgisch operiert werden müssen.

### **1.1.3 Indikationen zur Bypass-OP**

Ist eine Revaskularisationstherapie indiziert, muss entschieden werden, ob diese mittels PTCA und Stenteinlage oder CABG erfolgen soll. Grundsätzlich sollte die Entscheidung im Einklang des Patientenwunsches erfolgen und bei komplexen klinischen Befunden durch das Heart Team getroffen werden.[19][22]

Die folgenden Parameter indizieren eine Bypass-OP bei stabiler Mehrgefäß-KHK mit oder ohne Hauptstammstenose. Klinische Parameter, wie Diabetes mellitus, eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) oder eine Stent-Restenose, führen

zur Favorisierung der Bypass-OP.[22][23] Die anatomische Komplexität des Koronarbefundes wird anhand des SYNTAX-Scores abgeschätzt. Ab SYNTAX-Werten  $\geq 23$  ist eine Bypass-OP primär indiziert.[22] Bisher galt die Diagnose Hauptstammstenose immer als klare Indikation zur Bypass-OP. In aktuellen Studien konnte bei Vorliegen einer Hauptstammstenose und niedrigen SYNTAX-Scorewerten kein Vorteil der Bypass-OP auf die Langzeitmortalität gezeigt werden.[24][25] Zum jetzigen Zeitpunkt sind deshalb beide Therapiemöglichkeiten bei genannter Konstellation empfohlen.[22] Jedoch sollte immer jenes Therapieverfahren gewählt werden, das zu einer möglichst kompletten Revaskularisation führt. Diese verbessert signifikant die Überlebenschancen. Durch eine Bypass-OP können insgesamt mehr komplette Revaskularisationen erreicht werden.[26] Etwas anders sehen die Empfehlungen bei ACS mit NSTEMI oder STEMI aus. Bei einem NSTEMI sollte primär eine invasive Diagnostik mittels PTCA und schnellstmöglicher Rekanalisation erfolgen. Aufgrund fehlender Studienergebnisse kann keine klare Therapieempfehlung für eine bestimmte Revaskularisationstechnik gegeben werden. Aktuell empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Patienten mit NSTEMI nach den Kriterien der stabilen KHK zu beurteilen.[16]

Auch Patienten mit STEMI sollten schnellstmöglich in ein Krankenhaus mit Herzkatheterlabor gebracht werden, um dort primär eine Revaskularisation mittels PTCA und Einsatz Zweitgenerations-DES zu erhalten.[17][22] Indikationen für eine notfallmäßige Bypass-OP bei Patienten mit ACS sind z.B. eine für eine PTCA ungeeignete Anatomie der Herzkranzgefäße und ein großes Infarktgebiet, oder eine kardiovaskuläre Instabilität bis zum kardiogenen Schock.[17]

#### **1.1.4 Hämostase und Ansatzpunkte der Gerinnungshemmer**

Wie in Abschnitt 1.1.1 beschrieben, kommt es z.B. durch eine Plaqueruptur bei Atherosklerose zur Thrombozytenaktivierung und zur Aktivierung der Gerinnungskaskade. Im physiologischen Prozess der Blutgerinnung sind viele verschiedene Gerinnungsfaktoren beteiligt. Sie stehen untereinander in Beziehung und beeinflussen sich gegenseitig durch aktivierende oder hemmende Interaktionen. Durch die Thrombozytenaktivierung wird der erste Teil, die sogenannte primäre Hämostase, mit Ausbildung eines weißen Thrombus eingeleitet. Anschließend erfolgt die weitere Thrombusstabilisation durch die sekundäre Hämostase.[27]

#### 1.1.4.1 Primäre Hämostase und Thrombozytenaggregationshemmer

Aufgrund eines Gefäßdefekts kommen die subendothelial gelegenen Kollagenfasern mit dem Blut in Kontakt. Diese Kollagenfasern bilden physiologisch den von-Willebrand-Faktor (vWF). Durch die Läsion können die Thrombozyten mit ihrem von-Willebrand-Rezeptor an den vWF binden und sich sofort an die Läsion anlagern. Es findet die sogenannte Thrombozytenadhäsion statt.[28] Die Adhäsion führt gleichzeitig zur Thrombozytenaktivierung. Die aktivierten Thrombozyten geben gerinnungsfördernde und vasokonstriktorische Substanzen, wie z.B. Thromboxan A<sub>2</sub> und ADP, aus ihren Granula ab. Thromboxan A<sub>2</sub> vermindert durch Kontraktion der Gefäßmuskulatur den Blutfluss im Gefäß und fördert die Aktivierung weiterer Thrombozyten.[27] Hier setzt der Thrombozytenaggregationshemmer ASS an. ASS hemmt die Cyclooxygenase (COX) irreversibel. Diese wird für die thrombozytäre Thromboxan A<sub>2</sub>-Synthese benötigt, welche somit gehemmt ist und die Thrombozytenaktivierung verhindert.[29]

Auch ADP fördert die Aktivierung weiterer Thrombozyten. Es bindet an den ADP-Rezeptor der Thrombozyten und führt so zu deren Aktivierung. Mit der Aktivierung verändern die Thrombozyten ihre Form und bilden lange Fortsätze, sogenannte Pseudopodien, aus, die eine gute Vernetzung der einzelnen Thrombozyten erlauben.[27] Ansatzpunkt der potenteren Thrombozytenaggregationshemmer ist der ADP-Rezeptor. Die ADP-Rezeptorantagonisten (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) verhindern so irreversibel (Clopidogrel, Prasugrel) und reversibel (Ticagrelor) die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung.[29]

Oberflächenproteine wie das Glykoprotein IIb/IIIa werden durch die Formveränderung der Thrombozyten auf deren Oberfläche exponiert. An sie bindet z.B. Fibrinogen an und vernetzt so die aktivierten Thrombozyten untereinander.[27][28] Ansatzpunkt der potentesten Thrombozytenaggregationshemmer Abciximab und Tirofiban ist das Glykoprotein IIb/IIIa. Sie wirken als IIb/IIIa-Antagonisten und verhindern die Thrombozytenaggregation. Auch können sie frische arterielle Thromben durch eine Verstärkung des endogenen Lysepotenzials auflösen.[29] Läuft die Hämostase ungehindert ab, ist nach Thrombozytenadhäsion, -aktivierung und -aggregation die Gefäßläsion durch einen thrombozytenhaltigen, weißen Thrombus primär abgedichtet.

### 1.1.4.2 Sekundäre Hämostase und Antikoagulantien

Die eigentliche Blutgerinnung erfolgt mit der sekundären Hämostase. Man unterscheidet zwischen einem exogenen und einem endogenen Aktivierungsweg. Beide Aktivierungswege münden in einer gemeinsamen Endstrecke. Durch das Zusammenspiel und die gegenseitige Beeinflussung der Gerinnungsfaktoren wird die Blutgerinnung moduliert (siehe Abb. 1).[28] In dieses komplizierte Zusammenspiel der Gerinnungsfaktoren greifen die Antikoagulantien ein. Die oral verfügbaren Cumarine Phenprocoumon und Warfarin führen durch kompetitive Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und Vitamin-K-Chinon-Reduktase zu einer Synthesehemmung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X.[29] Die neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) wirken selektiv an einzelnen Gerinnungsfaktoren. Die Wirkstoffe Abixaban, Edoxaban und Rivaroxaban wirken als selektive, direkte Faktor Xa-Inhibitoren. Der Wirkstoff Dabigatran ist ein selektiver, reversibler Thrombininhibitor. Zur Antagonisierung der gerinnungshemmenden Wirkung steht für Dabigatran der monoklonale Antikörper Idarucizumab zur Verfügung. Auch die parenteral und iv. verfügbaren Heparine greifen in die sekundäre Hämostase ein. Je nach Medikament hemmen sie die Thrombin- und/oder Faktor Xa-Wirkung.[28][29]

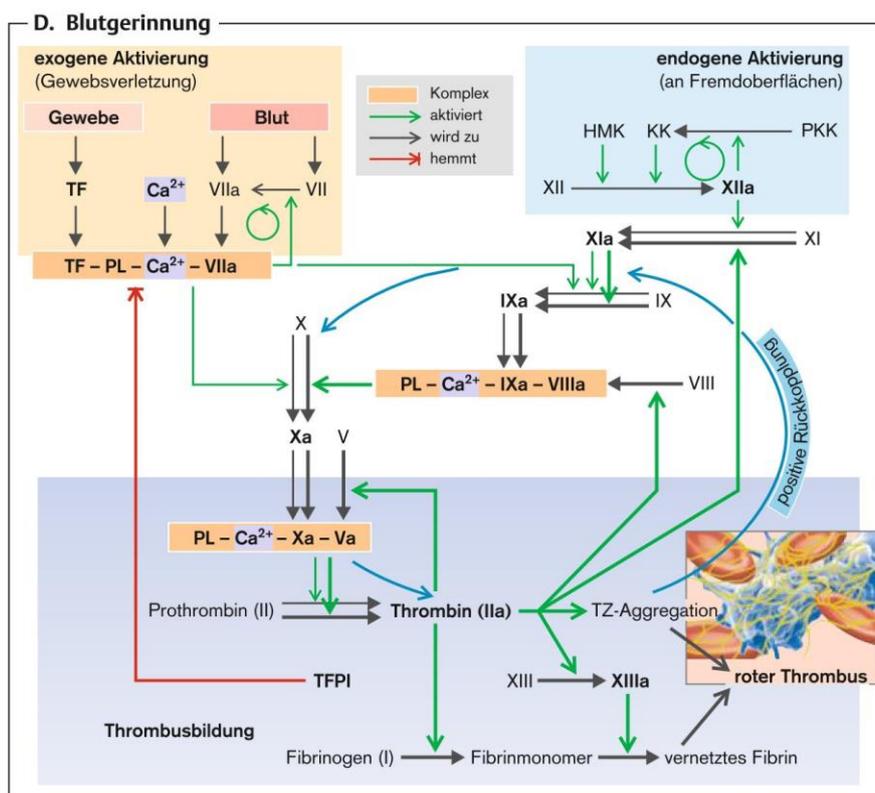


Abbildung 1: Exogene und endogene Aktivierung der Blutgerinnung (Silbernagl et al., 2013, S. 67) [30]

### **1.1.5 UDPB-Klassifikation**

Wie bereits in Kapitel 1 erwähnt, entwickelten Dyke et al. 2014 die UDPB-Klassifikation und testeten die klinische Anwendbarkeit an 1144 herzchirurgischen Patienten. Anhand neun prä- und postoperativer Parameter wird der Patient in eine UDPB-Class 0 bis UDPB-Class 4 eingeordnet (siehe Tabelle 9 im Anhang). In die Klassifikation fließen die Parameter verzögerter postoperativer Thoraxverschluss, postoperative Drainagenfördermenge in ml in den ersten 12h nach der OP, Anzahl innerhalb der ersten 24h postoperativ transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EKs), Fresh Frozen Plasma (FFPs), Thrombozytenkonzentrate (TKs), ProThrombinkonzentrate (PPSBs), Kryopräzipitaten, Faktor VIIa-Transfusionen und die Notwendigkeit einer Rethorakotomie bzw. eine Tamponade ein. Die einzelnen Parameter können nicht alle eine Einteilung in eine UDPB-Class 0-4 bedingen. So kann die Transfusion von TKs maximal eine UDPB-Class 2 indizieren. Aus diesem Grund sind, wenn der Parameter nicht alle Einteilungen bedingt, die Spalten der höheren UDPB-Klassen mit „nicht anwendbar“ (n. a.) gekennzeichnet. Indizieren die Parameter unterschiedliche UDPB-Klassen, so ist immer die höchste Klassifizierung die auszuwählende Klasse.[7]

Dyke et al. identifizieren den Euroscore, den präoperativen Hämatokrit und die kardiopulmonale Bypasszeit als unabhängige Risikofaktoren für eine höhere UDPB-Class. Gleichzeitig identifizieren sie die UDPB-Class als unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte kurzfristige Mortalität. Laut Dyke et al. verdoppelt sich das relative Mortalitätsrisiko pro Anstieg um eine UDPB-Klasse.[7]

### **1.1.6 Blutbestandteile und Transfusionen**

Zentraler Bestandteil dieser Arbeit ist die Therapie chirurgisch oder koagulopathisch bedingter Blutungskomplikationen. Physiologisch besteht das Blut im menschlichen Körper aus Plasma und Blutzellen. Die Blutzellen machen etwa 40-50% des Blutvolumens aus und bestehen aus Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Das Blutplasma macht 50-60% des Blutvolumens aus und besteht aus Serum und Fibrin/Fibrinogen. Das Serum besteht aus Proteinen (auch Gerinnungsfaktoren), Elektrolyten, niedermolekularen Nichtelektrolyten und zum größten Teil aus Wasser.[30]

### **1.1.6.1 Erythrozytenkonzentrat**

Physiologisch sollten mindestens 13g/dl Erythrozyten beim Mann und 12g/dl bei der Frau nachweisbar sein, sonst spricht man von einer Anämie.[31] Präoperativ diagnostizierte Anämien sollten vor einer CABG mit Erythrozytenkonzentraten (EKs), oder mittels iv.-Eisensubstitution ggfs. in Kombination mit Erythropoetin (EPO) therapiert werden.[32][33][34][35] EKs dienen außerdem der Vermeidung von hypoxischen Anämien und sind z.B. bei akutem Blutverlust indiziert. Dabei gilt, dass die Indikation zur EK-Transfusion nicht allein abhängig vom Hb-Wert getroffen wird. Die Indikationsstellung erfolgt anhand von physiologischen Reaktionen des Patienten auf den Sauerstoffmangel, die z.B. durch Tachykardie, Blutdruckabfall und Dyspnoe gekennzeichnet werden.[36] Bei hämodynamisch stabilen, kardiovaskulär vorerkrankten Patienten und Bypasspatienten gilt eine restriktive Indikationsstellung. Bei Hb-Werten zwischen 8-10 g/dl konnte kein Vorteil für Morbidität und Mortalität gezeigt werden. Erst ab Hb-Werten <7 g/dl steigt die Morbidität und Mortalität signifikant an und ergibt so eine Indikation zur EK-Transfusion.[32][36] Allgemein gilt, dass ein EK-Konzentrat den Hb um etwa 1 g/dl anheben kann, so lange kein gesteigerter Umsatz oder eine aktive Blutung vorliegt.[36]

### **1.1.6.2 Thrombozytenkonzentrat**

Thrombozytenkonzentrate (TKs) beinhalten etwa  $240 - 360 \times 10^9$  Thrombozyten und dienen der Therapie von Thrombozytopenien und -pathien.[36] Bei weniger als 150.000 Thrombozyten/ $\mu$ l Blut spricht man von einer Thrombozytopenie.[30] Bei regelrechter Thrombozytenfunktion ist ab einer Thrombozytopenie <50.000/ $\mu$ l Blut eine Transfusion indiziert. Nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist eine Transfusion bei <20.000/ $\mu$ l Blut indiziert. Beim Vorliegen einer Thrombozytopathie, z.B. durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und ADP-Antagonist, kann im Notfall eine Normalisierung der Thrombozytenfunktion mittels TKs erreicht werden. Zu beachten ist das weitere Medikamente die Thrombozytenfunktion einschränken. Zur Therapie einer akuten, lebensbedrohlichen Blutung sollten Thrombozytenkonzentrationen >100.000/ $\mu$ l Blut erreicht werden.[36]

### **1.1.6.3 Fresh Frozen Plasma**

Fresh Frozen Plasma (FFP) beinhaltet alle Gerinnungsfaktoren, wobei es deutliche Schwankungen in der Konzentration und Aktivität geben kann. Die Indikation zur Transfusion von FFPs besteht bei Verbrauchs- oder Verdünnungskoagulopathien durch eine akute Blutung. Parameter, die eine Transfusion indizieren, sind ein Quick  $<50\%$ , aPTT  $>45\text{sec}$  und/oder Fibrinogen  $<1\text{ g/l}$ . Des Weiteren indiziert ein anhaltender Blutverlust und die Notwendigkeit von bestimmten Mengen an EKs die FFP-Transfusion. Die Herausgeber der Querschnittleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten heben explizit hervor, dass bei Bypass-Patienten keine prophylaktische postoperative FFP-Transfusion stattfinden sollte.[36]

### **1.1.6.4 ProThrombinkonzentrat**

ProThrombinkonzentrate (PPSBs) enthalten die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X, die gerinnungshemmenden Faktoren Protein C und Protein S, sowie den Gerinnungsmodulator Protein Z. Im Gegensatz zu FFPs enthalten sie nicht die Faktoren V, VIII, XI, XIII und Fibrinogen. PPSBs dienen somit selektiv der Substitution der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Indiziert ist eine PPSB-Transfusion z.B. zur Antagonisierung der Cumarinwirkung und bei Therapie mit NOAKs vor einer notfallmäßigen OP, oder bei starker Blutung.[29][36] Außerdem kann bei einer Verlust- oder Verbrauchskoagulopathie, trotz Therapie mit FFPs, die PPSB-Transfusion indiziert sein. Zur Indikationsstellung und dem Therapiemonitoring dienen ebenfalls die Laborparameter Quick, INR und aPTT.[36]

### **1.1.6.5 Fibrinogen**

Ein erworbener Fibrinogenmangel entsteht durch Verlust-, Verbrauchs- und Verdünnungskoagulopathien oder durch Hyperfibrinolyse. Bei Fibrinogenspiegeln  $<1\text{ g/l}$  Blut liegt eine kritisch niedrige Konzentration vor. Laborchemisch kann man die Fibrinogenspiegel entweder direkt bestimmen, oder die Thromboplastinzeit oder PTT zur indirekten Bestimmung heranziehen. Indiziert ist die Fibrinogensubstitution bei akuter Blutungsgefahr sowie nachgewiesenem Fibrinogenmangel. Nach Fibrinogensubstitution sollte die minimale Plasmakonzentration mindestens  $1\text{ g/l}$  betragen.[36] Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass niedrige präoperative Fibrinogenkonzentrationen, auch wenn

sie noch im normwertigen Bereich lagen, ein unabhängiger Risikofaktor für erhöhte postoperative Blutungen sind.[37]

#### **1.1.6.6 Faktoren-Konzentrate**

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden die Einzelfaktoren VIIa, VIII, VIII mit von-Willebrand-Faktor und XIII transfundiert, deshalb werden diese genauer erläutert. Einzelfaktoren können aufgrund genetischer Defekte (Faktor VIII-Mangel bei Hämophilie A [38]) oder aufgrund akuter Blutungen transfundiert werden. Voraussetzung zur Indikation einer Faktor VIIa-Transfusion sind Fibrinogenwerte  $\geq 1$  g/l, Thrombozyten  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  und ein pH-Wert  $\geq 7,2$ . [36] Vor allem bei unkontrollierbaren Blutungen nach herzchirurgischen Operationen zeigte sich ein Therapieerfolg mit der Transfusion. [39] Transfusionen von Faktor VIII ggfs. in Kombination mit von-Willebrand-Faktor dienen hauptsächlich Patienten mit angeborener Blutungsstörung. Je nach Restaktivität der Faktoren, Blutungsanamnese und Größe der OP, wird die Transfusionsmenge bestimmt. [36] Auch Faktor XIII kann bei angeborenem oder erworbenem Mangel transfundiert werden. Grundsätzlich sollte bei Verdacht auf einen Faktor XIII-Mangel die Konzentration des Faktors im Blut direkt bestimmt werden. Ist dies aufgrund der klinischen Situation des Patienten nicht möglich, kann eine prophylaktische Gabe erwogen werden. [36] Mit Faktor XIII-Transfusionen kann die postoperative Blutungsmenge deutlich gesenkt werden. [40]

Görlinger et al. entwickelten eine Pyramide, die in Abbildung 2 zu sehen ist. Mithilfe dieser Pyramide sollte laut Görlinger et al. die Therapie herzchirurgischer Patienten bei akuter Blutung eskaliert werden, um einen bestmöglichen Therapieerfolg zu erreichen und möglichst wenige Transfusionen zu benötigen. Zudem merken die Autoren an, dass das Gerinnungsmanagement herzchirurgischer Patienten immer anhand des Point-of-Care Prinzips, am besten mittels einer Thrombelastometriemessung (ROTEM®) erfolgen sollte. [9]

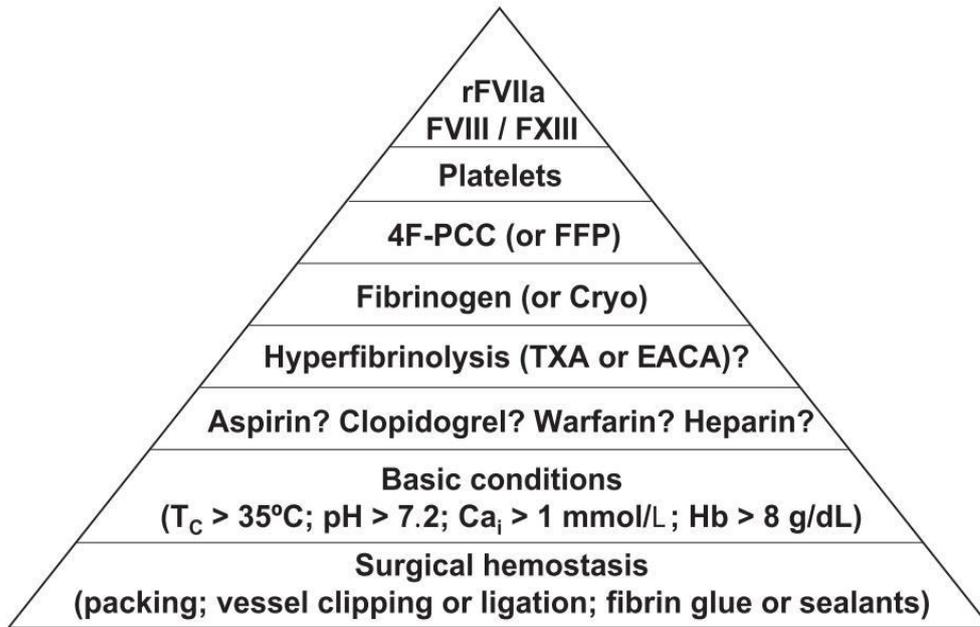


Abbildung 2: Therapiepyramide bei Koagulopathie (Görlinger et al., 2013, S. 27) [9]

## 1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Die UDPB-Klassifikation ist eine relativ neue Klassifikation, die auf das Bypasspatientenkollektiv bisher nur wenig geprüft wurde. Ziel dieser Arbeit ist es, an einem ausgewählten Bypasspatientenkollektiv der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der LMU München, die klinische Anwendbarkeit der UDPB-Klassifikation zu überprüfen. Des Weiteren sollen anhand der Daten die aus der Literatur bekannten Risikofaktoren für eine erhöhte Blutung überprüft werden und der Einfluss einer erhöhten Blutung auf das Patientenoutcome getestet werden. Es ergeben sich somit folgende Fragen, die im weiteren Verlauf beantwortet werden sollen:

1. Wie beeinflusst eine präoperative Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation das perioperative Blutungsmanagement und die Blutungsmenge?
2. Welche Faktoren führen zu einer erhöhten Blutungsmenge? Entsprechen sie den aus der Literatur bekannten Risikofaktoren?
3. Beeinflusst eine erhöhte Blutungsrate das Patientenoutcome?
4. Hat die Einteilung in eine höhere UDPB-Class Einfluss auf die Mortalität? Welche sonstigen Faktoren haben Einfluss auf die Mortalität?
5. Ist die UDPB-Klassifikation ein geeignetes Instrument, um das perioperative Blutungsrisiko bei Bypasspatienten abzuschätzen?

## 2. Material und Methoden

Im nachfolgenden Abschnitt werden die für die Studie verwendeten Materialien und Methoden erläutert.

### 2.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden präoperative, intraoperative und postoperative Patientendaten, sowie Follow-Up-Daten erhoben.

#### Einschlusskriterien:

- Aortokoronare Bypass-Operation im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2014 in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, an den Standorten Großhadern und Herzklinik am Augustinum
- Patienten, die neben der Bypass-Operation folgende weitere chirurgische Interventionen, ggfs. in Folge einer intraoperativen Komplikation, in der gleichen OP erhielten, wurden ebenfalls in die Studie miteingeschlossen:
  - A. carotis interna Thrombendarterieektomie (TEA) und Patchplastik
  - Thymektomie
  - Ventrale Patchplastik der Aorta ascendens mittels Perikardpatch
  - Thrombendarterieektomie und Venenpatchplastik der RIVA
  - Inspektion und Entkalkung des rechtskoronaren Aortensegels
- Patienten, die aufgrund eines Vorhofflimmerns eine Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenzablation erhielten
- Patienten, die aufgrund eines Vorhofflimmerns eine Thromboembolieprophylaxe mittels Verschlusses des linken Vorhofohrs erhielten (LAAE-Verfahren)
- Patienten, die aufgrund eines intraoperativen LCO folgende mechanische Kreislaufunterstützungssysteme implantiert bekommen haben:
  - IABP-Implantation
  - Veno-arterielle- (va-) ECMO-Implantation

Ausschlusskriterien:

- Unvollständige oder fehlende Patientenakten
- Herzchirurgischer Kombinationseingriff mit zusätzlicher Herzklappenchirurgie, Ventrikulaneurysmaversorgung nach Dor, ASD-Verschluss, Fibroelastomentfernung, Tumorresektion

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Daten von insgesamt 410 Patienten in dieser Studie ausgewertet werden.

## **2.2 Datenerfassung**

Zur Datenakquirierung dienten die Patientenakten inklusive Patientenbriefe der zuweisenden Kliniken, OP-Berichte, Anästhesieprotokolle, Überwachungskurven der Intensivstationen und Entlassbriefe der Herzchirurgie. Andere Daten, wie etwa Laborwerte, wurden aus dem klinikinternen Patientendokumentationssystem „KAS“ erhoben. Weitere operative Informationen wie die OP-Dauer, Bypasszeit, Körpertemperatur und die Aortenklemmzeit stammen aus dem OP-Bericht des PC-Programms „KardioSoft“. Das Langzeit-Outcome und etwaige Reinterventionen wurden durch Telefonate mit den Patienten und behandelnden Hausärzten ermittelt.

## **2.3 Software und internetbasierte Datenbanken**

Folgende Datenbanken und Softwareprogramme wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation verwendet:

- Adobe Acrobat DC
- Citavi Version 5.7.1.0.
- IBM® SPSS Statistics Version 22.0
- Kardiosoft Version 2.45.1.1719
- Microsoft Office 2016
- PubMed: Onlinezugang über das Universitätsnetzwerk:  
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/emedien.ub.uni-muenchen.de/pubmed?otool=idebvlib>)
- KAS (Klinisches Arbeitsplatzsystem am KUM)
- Euroscore II Online Rechner:  
(<http://www.euroscore.org/calc.html>) [41]

## 2.4 Erhobene Parameter

Im folgenden Abschnitt sind die erhobenen Parameter stichpunktartig aufgeführt.

### 2.4.1 Präoperative Parameter

Folgende anamnestische, patientenspezifische Daten wurden anhand der Patientenakte und des klinikinternen Patientendokumentationsprogrammes erfasst:

- Geburtsdatum
- Körpergröße
- Körpergewicht
- präoperative Medikation
- präoperatives Labor

Die erfasste präoperative Medikation beinhaltete die Therapie mit:

- ASS
- Clopidogrel
- Ticagrelor
- Prasugrel
- Phenprocoumon (Marcumar)
- Pradaxa (Dabigatran)
- Xarelto (Rivaroxaban)
- Eliquis (Apixaban)
- Weiteren Gerinnungshemmern: Abciximab, Tirofiban, Argatroban

Sobald ein Patient präoperativ mit einem der genannten Medikamente therapiert wurde und es in der Akte keinen Hinweis auf das fristgerechte Absetzen eines Medikamentes gab, wurde davon ausgegangen, dass das Medikament ohne ausreichende präoperative Pause verabreicht worden ist. Bei ADP-Antagonisten (Ticagrelor, Prasugrel, Clopidogrel) war die angestrebte präoperative Pause 5 Tage und bei Phenprocoumon 2 Tage. Auch ASS wurde teilweise präoperativ pausiert. Jedoch wurden diese Patienten in die Gruppe der Patienten „Therapie mit ASS“ eingeschlossen, da die maximale präoperative Pause 6 Tage betrug und somit von einer Restwirkung von ASS ausgegangen werden konnte.[18] Zur besseren statistischen Vergleichbarkeit der präoperativen Medikation, wurden die einzelnen Medikamente in einer weiteren Variablen zusammengefasst. In dieser Variablen wurden fünf verschiedene Kategorien gebildet, diese bestehen aus: keine präoperative Antikoagulation (wenn der Patient nicht

antikoagulatorisch therapiert wurde oder alle Medikamente fristgerecht abgesetzt wurden), Antikoagulation mit ASS, Antikoagulation mit ASS und einem ADP-Antagonisten, Antikoagulation mit ASS und einem weiterem Medikament (Abciximab, Tirofiban, Argatroban oder Xarelto), Antikoagulation ohne ASS. Hierfür wurden alle Medikamente gezählt, die präoperativ verabreicht wurden, oder für die es keinen Hinweis auf das fristgerechte Absetzen gab.

Aus dem präoperativen Labor wurden folgende Werte erfasst:

- INR
- Quick
- aPTT
- Thrombozytenzahl
- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Kreatinin

Mit Hilfe des Kreatinin-Wertes, des Geschlechtes, des Alters und des Gewichts wurde mittels Cockcroft-Gault Formel auf der Internetseite des Euroscore-Rechners die Clearance berechnet.[41]

Des Weiteren wurden folgende andere Risikofaktoren und Anamnesedaten erhoben:

- BMI, errechnet aus dem Körpergewicht und der Größe des Patienten
- Nierenfunktion
  - Normal
  - Kompensiert eingeschränkt
  - Chronisch dialysepflichtig
  - Nierentransplantiert
- Präoperative Dialyse
- Clearance (Berechnung siehe oben)
- Atherosklerose der
  - Peripheren Gefäße
  - Hirngefäße
  - Sonstiger Gefäße
- Neurologische Vorerkrankung
- Pulmologische Vorerkrankung
- Anzahl herzchirurgischer Vor-OPs

- Präoperative Infektionen
  - Bakteriämie/Sepsis
  - Broncho/Pulmonal
  - Peritonitis
  - Oberflächliche Thoraxwundinfektion
  - Tiefe Thoraxwundinfektion
- Präoperative Endokarditis
- Präoperative Reanimation inkl. Zeitpunkt der Reanimation präoperativ
- Präoperative Beatmung
- Präoperative medikamentöse Kreislaufunterstützung
- Präoperative maschinelle Kreislaufunterstützung
- Präoperativer Diabetes Mellitus inkl. Therapieschema
  - Diätisch therapiert
  - Orale Antidiabetikatherapie
  - Insulintherapie
- Präoperatives NYHA-Stadium
- Präoperatives CCS-Stadium
- Präoperative LVEF in %
- Präoperativer Myokardinfarkt und Zeitpunkt des Myokardinfarktes
- Anzahl der präoperativen Myokardinfarkte
- Präoperative pulmonale Hypertonie

#### **2.4.2 Operative Parameter**

Folgende Parameter wurden anhand der Patientenakte, des OP-Berichts und des klinikinternen Patientendokumentationssystems erfasst:

- OP-Ort
- OP-Datum
- OP-Dauer
- Bypasszeit in min
- niedrigste Körpertemperatur in °C
- Aortenklemmzeit (X-Clamp) in min
- KHK-Grad nach beteiligter Gefäßzahl
- Hauptstammstenose

- Klappenvitien
- Dringlichkeit der OP
- Notfall-OP
- OP mit Herz-Lungen-Maschine
- OP in OPCAB-Technik
- Gesamt gesetzte Bypasszahl
- Art und Anzahl der verwendeten Gefäße (LIMA, RIMA, A. radialis, Vene)
- sonstige intraoperative Eingriffe
- chirurgische Vorhofflimmern- (VHF) Therapie: Pulmonalvenenisolation mittels epikardialer, bipolarer Radiofrequenzablation
- Thromboembolieprophylaxe bei VHF durch Verschluss des linken Vorhofohres (LAAE-Verfahren)
- intraoperative Reanimation

Die Dringlichkeit der OP wurde in drei Kategorien eingeteilt: 1. Elektiv, 2. Dringlich, 3. Notfall. Eine notfallmäßige Dringlichkeit bedingt eine sofortige OP ohne Aufschub. Eine dringliche OP sollte innerhalb von 48h erfolgen und eine elektive OP ist eine geplante, zeitlich unabhängige OP. Diese Einteilungskriterien wurden auch bei Patienten mit ACS angewendet und die OP-Indikation abhängig vom Aufnahmetag und OP-Tag ermittelt.

Anhand präoperativer und intraoperativer Parameter wurde für jeden Patienten der logistische (log) Euroscore II berechnet. Dazu wurde ein interaktiver Onlinekalkulator verwendet.[41] In die Berechnung des logEuroscore II fließen folgende Parameter ein:

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Nierenfunktion eingeteilt in 3 Gruppen: leicht eingeschränkte Nierenfunktion mit GFR 50-85ml/min, stark eingeschränkter Nierenfunktion mit GFR <50ml/min und dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Extrakardiale Atherosklerose wie pAVK, Carotisstenose
- Eingeschränkte Mobilität aufgrund neurologischer oder muskuloskelettaler Vorerkrankungen
- Chronische Lungenerkrankung mit Langzeiteinnahme von Bronchodilatoren oder Glukokortikoiden
- Aktive Endokarditis zum OP-Zeitpunkt

- Kritischer präoperativer Patientenzustand bei Z.n. präoperativer ventikulärer Tachykardie, präoperativer Reanimation, präoperativer Beatmung, präoperative Inotropikatherapie, präoperative Einlage einer IABP, präoperatives Nierenversagen mit Anurie oder Oligurie <10ml/h
- Diabetes Mellitus unter Insulintherapie
- NYHA-Klasse
- CCS-Klasse 4
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF): eingeteilt in >50%, zwischen 31-50% und <30%
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage präoperativ
- Pulmonale Hypertonie
- OP-Dringlichkeit aufgeteilt in elektive, dringliche, notfallmäßige und Ultima Ratio-Indikation
- Größe des Eingriffs, differenziert in isolierte Bypassoperation oder Bypassoperation kombiniert mit MAZE-Operation, Herzklappenoperation, Aortenoperation, Operation eines strukturellen Defektes oder Entfernung eines Tumors
- Operation an der thorakalen Aorta

Die genannten Parameter konnten online in die Berechnungsmaske eingespeist werden und für jeden Patienten der logistische Euroscore II errechnet werden. Der Euroscore II dient zur Abschätzung des 30-Tage-Mortalitätsrisikos nach herzchirurgischer Operation und wurde aus dem 1999 veröffentlichten Euroscore I entwickelt.[42]

Folgende Informationen zu den intraoperativ verabreichten Transfusionen stammen aus dem operativen Anästhesieprotokoll:

- Anzahl Erythrozytenkonzentrate à 300ml
- Menge Fibrinogen in g
- Anzahl ProThrombinkonzentrate in I.E.
- Anzahl Fresh Frozen Plasma Konzentrate à 250ml
- Anzahl Thrombozytenkonzentrate à 300ml
- Menge Faktor XIII in I.E.
- Menge Faktor VIIa in 1000I.E.
- Menge Faktor VIII in I.E.

Aus dem operativen Anästhesieprotokoll stammen zusätzlich folgende Informationen zu intraoperativ verabreichten Medikamenten:

- Heparin in I.E.
- Protamin in I.E.
- ACT vor und während der Heparinisierung und nach Antagonisierung der Heparinwirkung durch Protamin

### **2.4.3 Postoperative Parameter**

Folgende Parameter wurden aus den intensivmedizinischen Überwachungsbögen erfasst:

- Blutungsmenge in ml nach 12 h und 24h postoperativ
- Blutungsmenge in ml bis zur Revision, falls die Revision innerhalb der ersten 12 postoperativen Stunden stattfand

Die Intensivpflegekräfte bestimmen stündlich die Blutmenge in den intraoperativ eingebrachten Thoraxdrainagen. Bei stattgefundenener Revision wurde der Revisionszeitpunkt in h postoperativ ermittelt und es wurde nach Möglichkeit differenziert, ob es sich um eine chirurgische oder koagulopathische Blutungskomplikation handelte.

Folgende Parameter wurden aus den intensivmedizinischen Überwachungsbögen erfasst:

- die Anzahl von postoperativ verabreichten Transfusionen an:
  - Erythrozytenkonzentraten à 300ml
  - Menge Fibrinogen in g
  - ProThrombinkonzentraten in I.E.
  - Fresh Frozen Plasma Konzentraten à 250ml
  - Thrombozytenkonzentraten à 300ml
  - Faktor XIII in I.E.
  - Faktor VIIa in 1000I.E.innerhalb der ersten 24h nach der OP und innerhalb des gesamten Intensivaufenthaltes.
- sowie die postoperative Intubationszeit in h

Die Differenzierung zwischen Transfusion innerhalb der ersten 24h postoperativ und allgemein postoperativ wurde nur vorgenommen, wenn die Menge der Transfusionen das ausschlaggebende Kriterium für die Einteilung in die entsprechende UDPB-Class war.

War dies nicht der Fall, wurden nur die Transfusionen insgesamt notiert und für den Zeitraum der ersten 24h als fehlend/unbekannt deklariert.

Wenn eine Revision stattgefunden hat, wurden die dabei eventuell intraoperativ transfundierten Blutprodukte erfasst und zu den postoperativ verabreichten Transfusionen, abhängig vom Revisionszeitpunkt, addiert.

Die Einteilung in die jeweilige UDPB-Class erfolgte gemäß den in Kapitel 1.1.5 erläuterten Einteilungskriterien. Die Berechnung erfolgte durch Anwendung der Booleschen Logik für jedes Kriterium in Excel. Anschließend wurde unter zur Hilfenahme der Booleschen Logik die höchste UDPB-Class ermittelt und der Patient in diese eingeteilt. Zur weiteren statistischen Bearbeitung der Daten erfolgte eine Gruppierung in zwei Gruppen. Patienten in UDPB-Class 0-2 wurden als Gruppe 1 mit nicht-signifikant erhöhter Blutungsmenge zusammengefasst. Patienten in UDPB-Class 3-4 wurden als Gruppe 2 mit signifikant erhöhter Blutungsmenge klassifiziert.

Folgende Parameter wurden teilweise aus den intensivmedizinischen Überwachungsbögen, teils aus den Intensivstationverlegungsbriefen oder Entlassbriefen der Herzchirurgie entnommen:

- Anzahl der Tage auf der Intensivstation
- Gesamte stationäre Verweildauer in Tagen
- Datum des Entlasstages
- postoperative Komplikationen wie offener Thorax, Mediastinitis, Low Cardiac Output, Myokardinfarkt, Reanimation, Apoplex, arterielle Gefäßkomplikation und Dialyse
- Herzrhythmus bei Entlassung
- Vorhandensein eines Schrittmachers (SM) oder Defibrillators (Defi)
- 30-Tage-Mortalität

Bei Verlegung auf eine Intensivstation bzw. auf eine Normalstation eines externen Krankenhauses, wurde der Entlasstag aus unserer Klinik dokumentiert. In diesen Fällen wurde nicht der endgültige Entlasstag des Patienten aus der zuverlegten Klinik ermittelt.

#### **2.4.4 Langzeit-Follow-Up**

Zur Erfassung des Langzeit-Follow-Up/Outcomes - inklusive etwaiger kardialer Re-Operationen oder PTCAs - dienten Telefonate mit den Patienten oder engen Angehörigen, sowie den Hausärzten. Im Todesfall wurde versucht, durch das Gespräch mit den Angehörigen den genauen Todestag und die Todesursache zu ermitteln. Wenn das Sterbedatum nicht exakt zu eruieren war, sondern nur der Monat, wurde zur statistischen Berechnung der Überlebenszeiten, die Monatsmitte, sprich der 15. des Monats als Sterbedatum angenommen. In die Analyse wurden alle Sterbefälle, unabhängig der Todesursache, aufgenommen.

#### **2.5 Statistische Methoden**

Die statistischen Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS Statistics Version 22.0 für Microsoft Windows erhoben. Der Datensatz wurde einmal für das gesamte Patientenkollektiv ausgewertet. Dann erfolgte eine Dichotomisierung der Daten anhand der Einteilung in die UDPB-Class. Dafür wurden die Patientendaten anhand ihrer Einteilung in die UDPB-Class gruppiert. UDPB-Class 0-2 und 3-4 wurden in jeweils eine Gruppe zusammengefasst. Die Aufteilung der Daten anhand dieser Einteilung erfolgte aus mehreren Gründen:

1. Weil die einzelnen UDPB-Classes deutlich unterschiedlich repräsentiert sind (185 Patienten in UDPB-Class 0, 10 Patienten in UDPB-Class 4). Durch die Zusammenlegung, vor allem bei den wenig repräsentierten hohen Blutungsklassen, wird eine statistische Signifikanz der Ergebnisse wahrscheinlicher.
2. Weil bereits aus anderen Studien bekannt ist, dass schwere Blutungskomplikationen mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind. Die UDPB-Klassen stehen somit als primäre Endpunkte in der Analyse der Ursachen für schwere Blutungskomplikationen im Vordergrund. Durch den statistischen Vergleich der beiden Gruppen, lassen sich zudem die Unterschiede der Gruppen hervorarbeiten.
3. Weil in der Vergleichsstudie von Kinnunen et al. analog vorgegangen wurde.[43]

Die Ergebnisse der einzelnen Variablen werden mittels Anzahl und Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Die statistische Signifikanz zwischen den gebildeten

Gruppen wurde bei Häufigkeitsausprägungen mittels  $\chi^2$ -Test ermittelt. Zur weiteren Abschätzung eines möglicherweise vorhandenen statistischen Zusammenhangs wurde, bei nicht signifikant getesteten Variablen durch den  $\chi^2$ -Test, der Linear-zu-linear Trendtest zur Hilfe genommen. Dieser kann einen statistisch signifikanten Zusammenhang bei primär nicht signifikantem  $\chi^2$ -Test darstellen. Bei rangskalierten Parametern wurde zur Berechnung der statistischen Signifikanz der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Um Mittelwerte auf ihre statistische Signifikanz zu testen wurde der T-Test angewendet. Um statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppierungsvariablen einer Variablen zu testen, erfolgten einfaktorielle Varianzanalysen mit Korrektur nach Bonferroni.

Zur Testung der Effektstärken unabhängiger Variablen auf eine abhängige Variable erfolgten Regressionsanalysen. Für die untersuchten dichotomen abhängigen Variablen UDPB-Class 0-2 = nicht erhöhte Blutungsmenge/UDPB-Class 3-4 = erhöhte Blutungsmenge und das Langzeit-Follow-Up wurden binär logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Parameter für die Regressionsanalyse der Blutung wurde anhand der 10er-Regel ermittelt.[44] Die kleinere Testgruppe, Gruppe 2, enthält 56 Patienten. Laut der 10er-Regel - müssen in der kleineren Testgruppe, pro ins Modell einfließenden Parameter, mindestens 10 Fälle vorliegen. Deshalb wurde die maximale Parameterzahl auf 5 Faktoren beschränkt. Um die Effektstärke auf die metrische abhängige Variable „Anzahl der Tage auf der ICU“ zu berechnen, erfolgte eine multiple lineare Regressionsanalyse. Um den Einfluss der erhöhten Blutung auf die abhängigen Variablen der postoperativen Komplikationen zu testen, erfolgten einfache lineare Regressionsanalysen. Die Berechnung der Überlebenszeiten wurde anhand der UDPB-Klassen gruppiert, mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und mittels Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Zur Berechnung des Follow-Up-Zeitraums wurde die Mitte des Zeitraums, in dem die Patientenanrufe stattfanden, festgelegt (1.12.2018). Als Signifikanzniveau wird für alle Tests das 95%-Signifikanzniveau mit  $p$ -Wert  $<0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Datenauswertung beschrieben. Zunächst wird das Gesamtkollektiv beschrieben. Dann werden die signifikanten Unterschiede der Vergleichsgruppen beschrieben.

#### 3.1 Anamnesedaten und präoperative Parameter

Die 410 Patienten wurden anhand ihrer Daten in eine UDPB-Class eingeteilt. Insgesamt wurden 185 Patienten in UDPB-Class 0, 74 Patienten in UDPB-Class 1, 95 Patienten in UDPB-Class 2, 46 Patienten in UDPB-Class 3 und 10 Patienten in UDPB-Class 4 geteilt (siehe Abb. 3). Dann wurden die Daten anhand der UDPB-Klassen in zwei Gruppen eingeteilt. Die Patienten aus UDPB-Class 0-2 wurden zur Gruppe 1 zusammengefasst und beinhalten 354 (86,3% des Gesamtkollektivs) Patienten. In Gruppe 2 wurden die Patienten aus UDPB-Class 3-4 zusammengefasst. Sie beinhaltet 56 (13,7% des Gesamtkollektivs) Patienten.

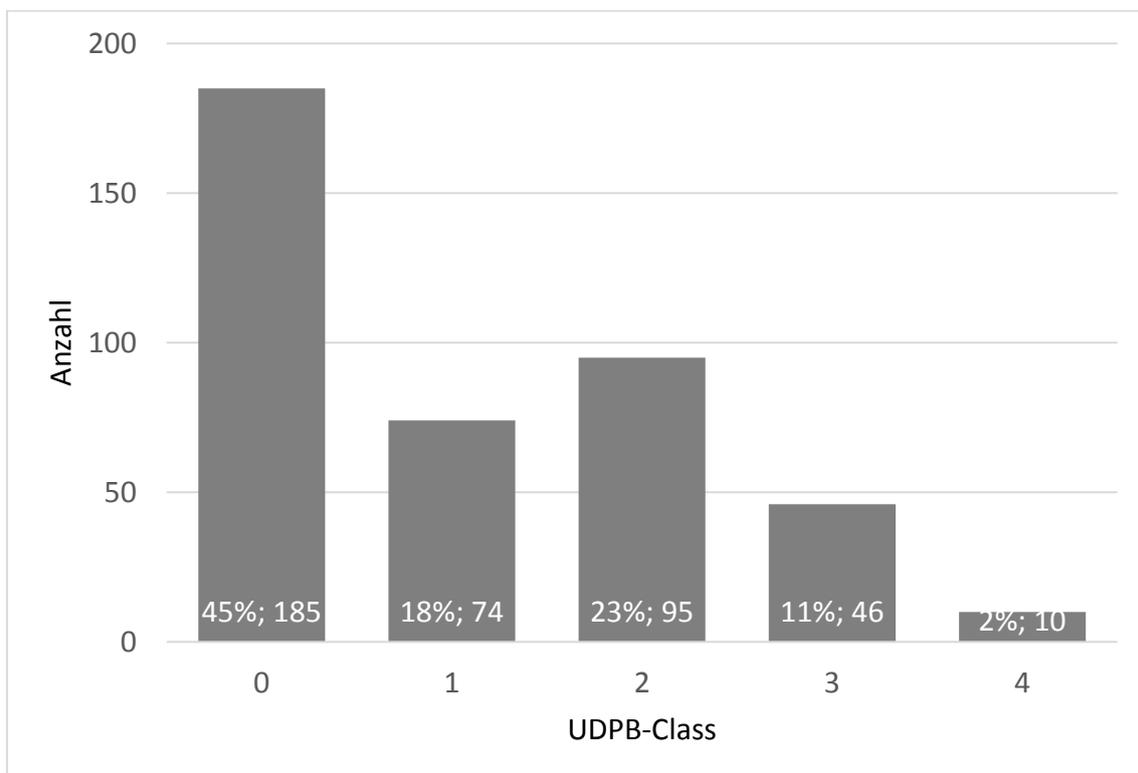


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung und Anzahl der UDPB-Class 0-4

Insgesamt sind 332 (81%) Patienten männlich und 78 (19%) weiblich. In der Gruppe 1 sind 285 (80,5%) Männer und 69 (19,5%) Frauen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Geschlechtsunterschied innerhalb der Gruppen. In Gruppe 2 sind mit 9 (16,1%) weiblichen Patienten knapp 3% weniger Frauen als in Gruppe 1. Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs beträgt  $67,38 \pm 9,38$  Jahre. Innerhalb der Vergleichsgruppen finden sich eine annähernd gleiche Altersverteilung und keine signifikanten Unterschiede. Signifikante Unterschiede zeigen sich im geschlechtsspezifischen Altersunterschied ( $p=0,001$ ). Frauen sind mit  $70,4 \pm 8,9$  Jahren zum OP-Zeitpunkt deutlich älter als die Männer mit  $66,7 \pm 9,3$  Jahren.

*Tabelle 1: Demographische Daten, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung, Anzahl und Prozentangabe für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf zwei Nachkommastellen gerundet)*

	<b>Gesamt (n=410)</b>	<b>UDPB-Class 0-2 (n=354)</b>	<b>UDPB-Class 3-4 (n=56)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter in Jahren</b>	67,38 ± 9,38	67,23 ± 9,46	68,34 ± 8,88	0,412
<b>Geschlecht</b>				0,545
- <i>Männlich</i>	332 (81,0%)	285 (80,5%)	47 (83,9%)	
- <i>Weiblich</i>	78 (19,0%)	69 (19,5%)	9 (16,1%)	

Die größten anamnestischen Unterschiede zeigen sich in der Nierenfunktion (siehe Tabelle 2). Insgesamt haben 41 Patienten (10%) eine kompensierte Niereninsuffizienz. 31 (8,8%) der Patienten finden sich in der Gruppe 1 und 10 (17,9%) in der Gruppe 2 wieder. 3 Patienten (0,8%) der Gruppe 1 und 1 Patient (1,8%) der Gruppe 2 haben eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Der Parameter Nierenfunktion zeigt einen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen ( $p=0,026$ ). Bei weiterer Betrachtung der nierenspezifischen Parameter präoperativer Dialyse, Kreatinin in ml/dl präoperativ und Kreatinin-Clearance in ml/min zeigt nur die Clearance eine Signifikanz ( $p=0,013$ ). Der Euroscore weist, ebenso wie die meisten Parameter, aus denen er berechnet wird, keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen auf. Tendenziell lassen sich in Gruppe 2 jedoch höhere Euroscore-Werte feststellen. Ebenfalls finden sich prozentual mit 8,9%, gegenüber 7,6% in Gruppe 1, etwas mehr Patienten mit einem Euroscore größer 5% in Gruppe 2. Weitere Anamnesedaten zeigen Unterschiede in der prozentualen Verteilung innerhalb der Gruppen, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede. Diese Daten sind in Tabelle 10 im Anhang finden.

Tabelle 2: Statistisch signifikante Anamnesedaten angegeben in Mittelwert und Standardabweichung, Anzahl und Prozentangabe für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf zwei Nachkommastellen gerundet)

	<b>Gesamt (n=410)</b>	<b>UDPB-Class 0-2 (n=354)</b>	<b>UDPB-Class 3-4 (n=56)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>BMI</b>	27,82±4,11	28,06±4,19	26,26±3,17	< 0,001
<b>Nierenfunktion</b>				0,026
- <i>Normal</i>	365 (89%)	320 (90,4%)	45 (80,4%)	
- <i>Kompensiert</i>	41 (10%)	31 (8,8%)	10 (17,9%)	
- <i>Chronisch dialysepflichtig</i>	4 (1%)	3 (0,8%)	1 (1,8%)	
<b>Clearance in ml/min präoperativ</b>	81,53±26,70	82,83±26,38	73,30±27,46	0,013
<b>Euroscore in %</b>	2,21±2,58	2,07±2,13	3,11±4,38	0,085

Die Auswertung der präoperativen medikamentösen Therapie mit Antikoagulanzen zeigt, bis auf einen Ausreißer, keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen (siehe Tabelle 11 im Anhang). Lediglich bei der präoperativen Therapie mit Xarelto zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,007$ ). Insgesamt wurden präoperativ nur 3 Patienten mit Xarelto therapiert. Ein Patient (0,3%) findet sich in Gruppe 1, die beiden anderen in Gruppe 2 (3,6%). Wie im Methodenteil beschrieben, wurde die präoperative medikamentöse Therapie zur besseren Vergleichbarkeit gruppiert. Hierbei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Anzumerken bleibt, dass sich in Gruppe 2 6% mehr Patienten ( $n= 12$ , 22%) mit ASS und ADP-Antagonist oder einem bzw. mehreren weiteren Antikoagulantien therapiert wurden als in Gruppe 1 ( $n= 58$ , 16%; siehe auch Abb. 4).

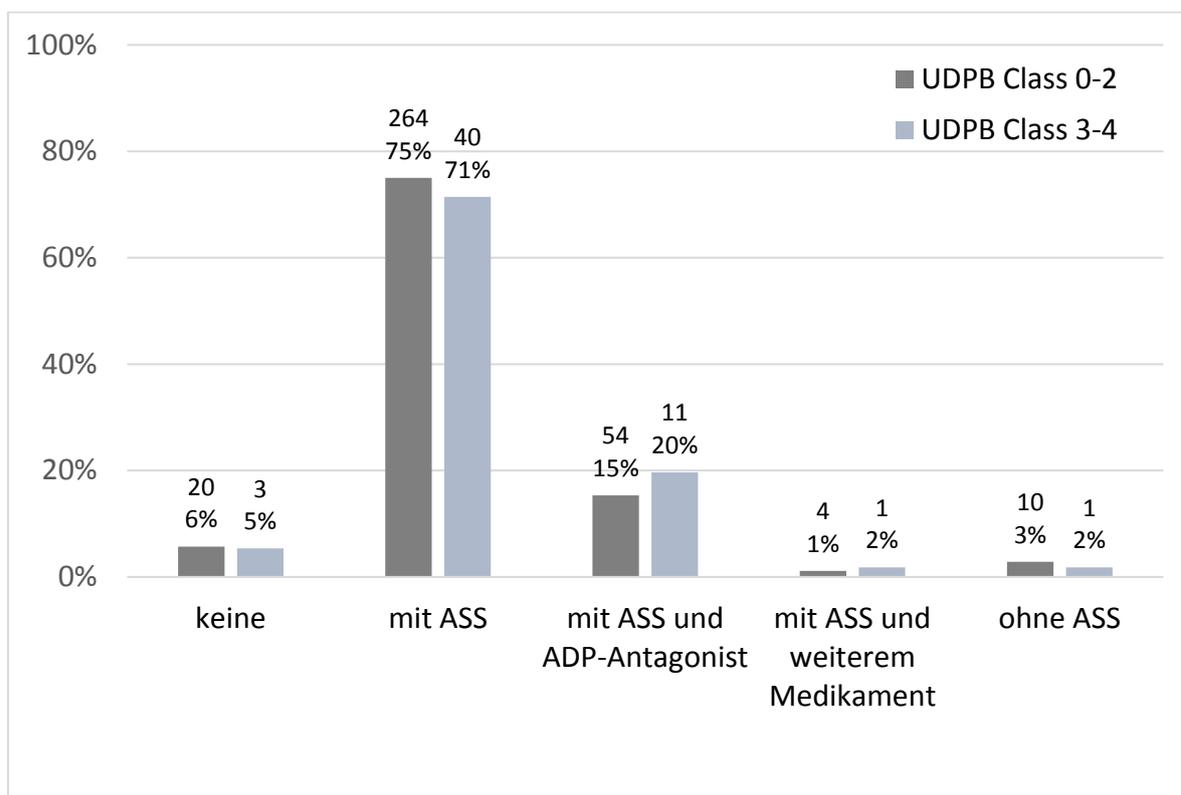


Abbildung 4: Anzahl und prozentuale Verteilung der präoperativen gruppierten Antikoagulation aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2

Die präoperativen Laborparameter zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 (siehe Tabelle 12 im Anhang). Anhand des Hämoglobinwertes wurde bestimmt ob eine präoperative Anämie vorlag. 87 Patienten (24,6%) aus Gruppe 1 und 18 Patienten (32,2%) aus Gruppe 2 haben präoperativ eine Anämie. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,28$ ).

### 3.1.1 Kardiales Risikoprofil

Bei der Ausprägung der KHK und dem Anteil der Patienten mit Hauptstammstenose gibt es innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 13 im Anhang). Im Gesamtkollektiv hat 1 Patient (0,2%) keine KHK (es lag eine Koronaranomalie mit Einengung der Koronararterie vor), 9 (2,2%) eine 1-Gefäß-KHK, 63 (15,2%) eine 2-Gefäß-KHK und der Großteil, 336 (82%) Patienten haben eine 3-Gefäß-KHK. In Gruppe 1 entspricht die Verteilung weitestgehend dem Gesamtkollektiv. In Gruppe 2 finden sich prozentual etwas mehr Patienten mit einer 2 Gefäß-KHK (11 Patienten (19,6%)) und dafür weniger Patienten mit einer 3-Gefäß-KHK (43 Patienten (76,8%)). 37,1% aller Patienten haben eine Hauptstammstenose.

132 (37,3%) Patienten mit Hauptstammstenose finden sich in Gruppe 1, 20 (35,7%) in Gruppe 2 wieder. Leichte Unterschiede zeigen sich bei der Verteilung der Patienten mit einer Mitralinsuffizienz. Insgesamt haben 37 Patienten (9%) eine präoperativ nachgewiesene Mitralinsuffizienz. In Gruppe 1 finden sich 29 (8,2%) dieser Patienten, in Gruppe 2 sind mit 8 (14,3%) prozentual deutlich mehr Patienten mit einer Mitralinsuffizienz. Dieser Unterschied zeigt sich nicht signifikant. Insgesamt sind 7 Patienten (1,7%) bereits herzchirurgisch voroperiert. 5 Patienten (1,4%) finden sich in Gruppe 1 wieder, 2 Patienten (3,6%) in Gruppe 2.

### **3.1.2 Zusammenfassung der präoperativen Parameter**

Zusammenfassend kann man festhalten, dass sich in Zusammenschau aller präoperativen Daten, des kardiovaskulären Risikoprofils und der präoperativen gerinnungshemmenden Therapie wenig signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 zeigen. Deshalb kann man die Patientenkollektive aus Gruppe 1 und 2 präoperativ als homogen und somit als gut vergleichbar bezeichnen.

### **3.2 Operative Parameter**

Die Mehrzahl aller Operationen (n= 235, 57,3%) fand am Standort Augustinum statt. In Großhadern wurden 175 (42,7%) Patienten operiert.

Die mittlere OP-Zeit des Gesamtkollektivs beträgt  $229,87 \pm 57,65$  min. In Gruppe 1 beträgt die mittlere OP-Zeit  $228,98 \pm 56,19$  min. Die mittlere OP-Zeit in Gruppe 2 ist mit  $235,58 \pm 66,55$  min nicht signifikant länger. Auch bei der Bypass-Zeit und der Aortenklammzeit zeigen sich homogene Verteilungen (siehe Tabelle 14 im Anhang).

Deutliche Unterschiede zeigen sich bei der OP-Dringlichkeit. In Gruppe 2 wurden signifikant mehr Patienten (n=7, 12,5%) notfallmäßig operiert (Gruppe 1: n=16, 4,5%; p=0,016; siehe Abb. 5 und Tabelle 15 im Anhang).

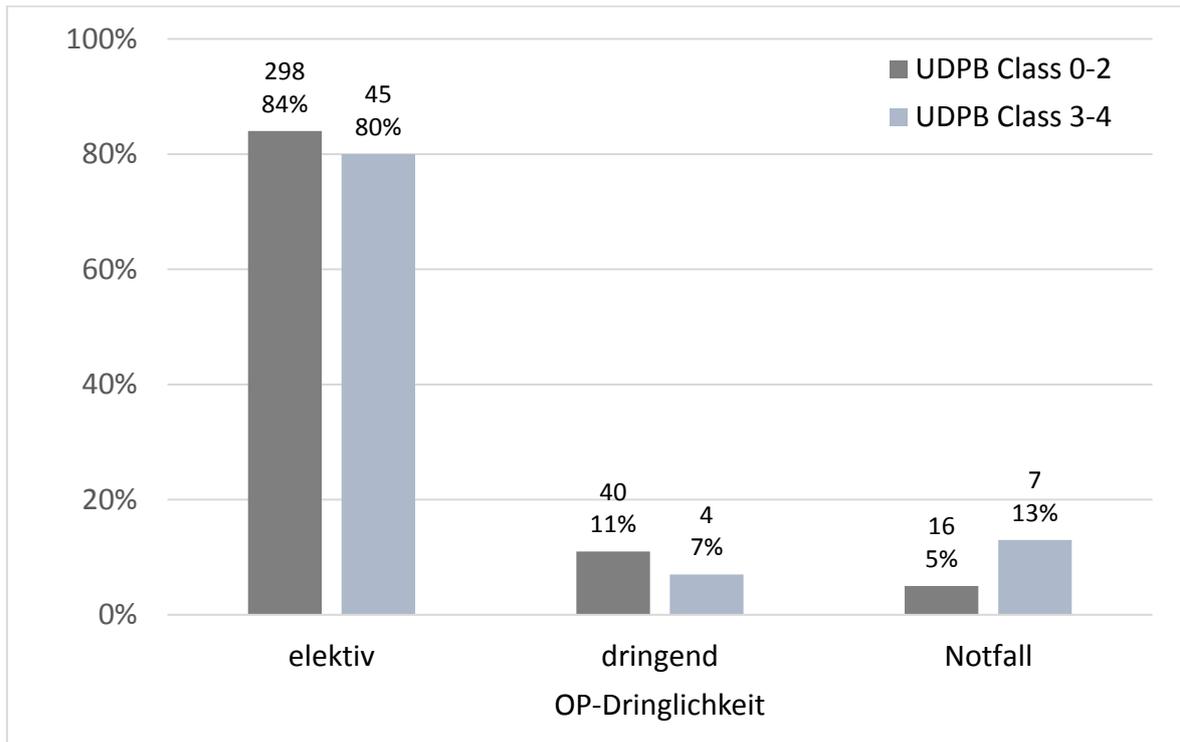


Abbildung 5: Anzahl und prozentuale Verteilung der OP-Dringlichkeit, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2

Im Gesamtkollektiv wurden 391 (95,4%) der Patienten unter Gebrauch der HLM operiert. 17 (4,1%) Patienten wurden ohne HLM, sprich in OPCAB-Technik operiert. 1 (0,2%) Patient wurde unter Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation, aber in on-pump-Technik, also am schlagenden Herzen operiert. In Gruppe 1 wurden 339 (95,8%) der Patienten mit HLM operiert, 14 (4,0%) in OPCAB-Technik. In Gruppe 2 wurden mehr Patienten in OPCAB-Technik operiert (3 Patienten (5,4%)). Auch findet sich der Patient mit extrakorporaler Zirkulation mit on-pump-Verfahren in Gruppe 2 wieder. Diese Unterschiede in der Verwendung der HLM sind mit  $p=0,037$  statistisch signifikant. Nur in einem Fall erfolgte eine Konversion vom OPCAB-Verfahren zur HLM (0,2%). Weitere nicht signifikante intraoperative Parameter siehe Tabelle 15 im Anhang.

### 3.2.1 OP-Verfahren

Intraoperativ wurden zwischen 1 und 5 Bypässen angelegt. Die Mehrzahl der Patienten bekamen 2 (118 Patienten (28,8%)) oder 3 Bypässe (217 Patienten (52,9%)). Deutlich seltener wurden 1 (21 Patienten (5,1%)), 4 (39 Patienten (9,5%)) und 5 Bypässe (14 Patienten (3,4%)) gesetzt. Innerhalb der Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede in der prozentualen Verteilung der Bypassanzahl (siehe Abb. 6 und Tabelle 16 im

Anhang). Bei Betrachtung des Bypassmaterials gibt es keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen. In über 90% der Fälle wurde mindestens ein Bypass aus der LIMA gebildet. In 7,8% der Fälle wurden einfache oder sequenzielle Bypässe aus der RIMA gebildet. Die Mehrzahl der weiteren Bypässe wurden aus Venen gebildet (insgesamt erhielten 17,1% der Patienten keinen Venenbypass). Arterielle Bypässe aus der A. radialis wurden in 32% der Fälle benutzt.

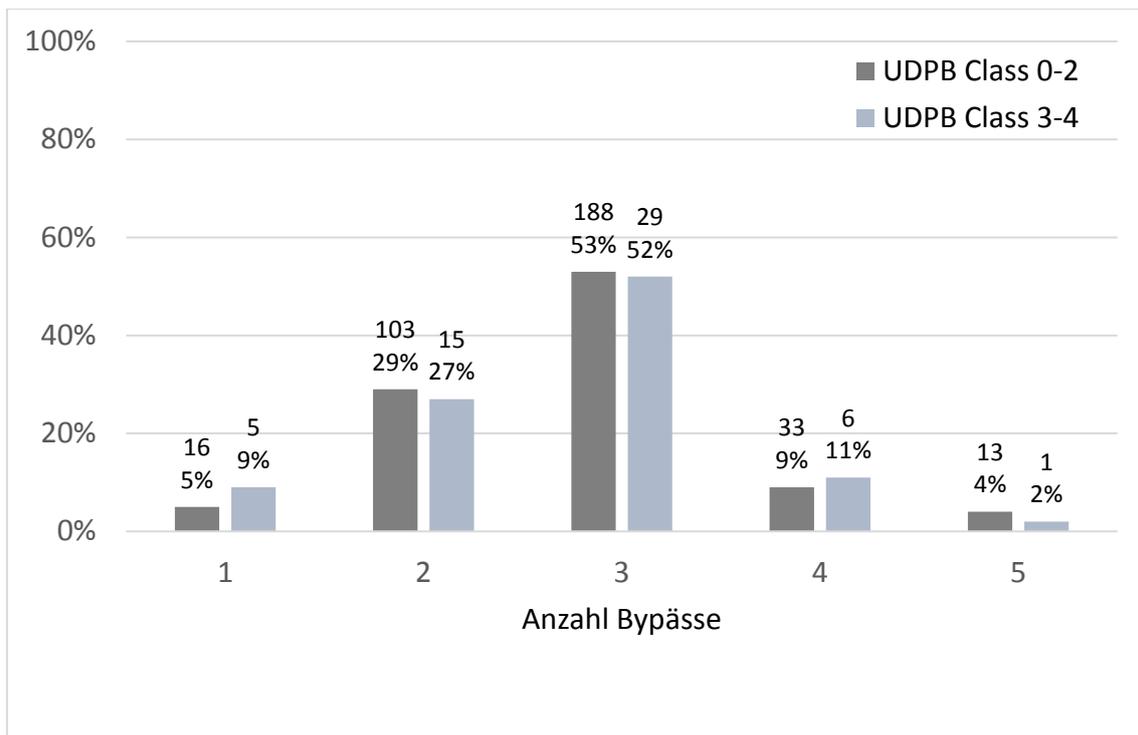


Abbildung 6: Anzahl und prozentuale Verteilung der gesetzten Bypässe, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2

Bei Betrachtung der weiteren intraoperativen chirurgischen Maßnahmen zeigen sich deutliche Unterschiede innerhalb der Gruppen. Ein besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der kreislaufunterstützenden bzw. ersetzenden Therapie mittels IABP- oder va-ECMO-Implantation. Die va-ECMO-Implantation zeigt sich zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ( $p=0,034$ ; siehe Tabelle 3). Es bekamen insgesamt 4 Patienten intraoperativ eine va-ECMO implantiert. In 3 Fällen erfolgte eine zentrale veno-arterielle, in einem Fall eine periphere veno-arterielle ECMO-Implantation. Des Weiteren bekamen sehr signifikant mehr Patienten aus Gruppe 2 intraoperativ eine kreislaufunterstützende Therapie mittels IABP-Implantation ( $p=<0,001$ ). Nimmt man die IABP- und va-ECMO-Implantationen zusammen, bekommen insgesamt 11 Patienten (3,1%) aus Gruppe 1 eine solche Therapie. In Gruppe 2 sind es mit 9 Patienten (16,1%) deutlich mehr

Patienten. Des Weiteren zeigt sich die Pulmonalvenenisolation mittels epikardialer, bipolarer Radiofrequenzablation statistisch signifikant häufiger in Gruppe 2 ( $p=0,02$ ). Der Verschluss des linken Vorhofohres (LAAE-Verschluss) zur Thromboembolieprophylaxe bei VHF zeigt keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen ( $p=0,134$ ). Bei Patienten aus Gruppe 2 wird die Bypassoperation statistisch signifikant häufiger noch durch weitere chirurgische Maßnahmen inkl. Therapien intraoperativer Komplikationen ergänzt ( $p=0,004$ ; genaue Auflistung siehe Tabelle 17 im Anhang).

*Tabelle 3: Intraoperative chirurgische Maßnahmen (Teil 1) angegeben in Anzahl und Prozentangabe für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen*

	<b>Gesamt (n=410)</b>	<b>UDPB-Class 0-2 (n=354)</b>	<b>UDPB-Class 3-4 (n=56)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>IABP-Implantation intraoperativ</b>	16 (3,9%)	9 (2,5%)	7 (12,5%)	<0,001
<b>va-ECMO- Implantation intraoperativ</b>	4 (0,9%)	2 (0,6%)	2 (3,6%)	0,034
<b>Ablation Pulmonalvenenisolation</b>	19 (4,6%)	13 (3,7%)	6 (10,7%)	0,02
<b>LAAE-Verschluss</b>	31 (7,6%)	24 (6,8%)	7 (12,5%)	0,134
<b>Weitere chir. Maßnahmen (gemäß Tabelle 17)</b>	11 (2,4%)	7 (2%)	4 (7,2%)	0,004

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sowohl die OP-Dringlichkeit Notfall als auch die Komplexität der Operation, evtl. verbunden mit weiteren Eingriffen und der Notwendigkeit einer kreislaufunterstützenden Therapie signifikant häufiger in der Blutungsgruppe (Gruppe 2) auftreten.

### **3.2.2 Intraoperative Medikation und Transfusionen**

Das Gesamtkollektiv erhielt intraoperativ im Mittel  $35,08 \pm 10,14 \times 1000$  I.E. Heparin. Zur Antagonisierung der Heparinwirkung wurden im Mittel  $42,95 \pm 12,29 \times 1000$  I.E. Protamin verabreicht. Hierbei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen. Bei der Berechnung der Heparin- und Protaminmengen auf das Körpergewicht ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 18 im Anhang).

Intraoperativ wurden bis zu maximal 10 Erythrozytenkonzentrate transfundiert (genaue Auflistung der Anzahl transfundierter Blutprodukte siehe Tabelle 19 im Anhang). Zur besseren statistischen Vergleichbarkeit wird im Weiteren auf die aus den Daten ermittelten Mittelwerte und Standardabweichungen eingegangen. Es zeigt sich, dass in Gruppe 2 statistisch signifikant ( $p=0,049$ ) mehr EKs transfundiert wurden (siehe auch Tabelle 4). Nicht signifikant unterschiedlich ist die Menge an transfundiertem Fibrinogen, PPSBs und TKs. Statistisch hoch signifikant ist der Unterschied in der Menge transfundierter FFPs innerhalb der Gruppen ( $p=<0,001$ ). Dabei fällt auf, dass in Gruppe 1 mit 177 Patienten (50%) genau die Hälfte überhaupt keine FFP-Transfusion erhalten hat. Dieser Anteil ist in Gruppe 2 mit nur 15 Patienten (26,8%) deutlich geringer. Einzelne Gerinnungsfaktoren wurden im untersuchten Patientenkollektiv kaum verwendet, deshalb wird auf eine Angabe von Mittelwerten und Standardabweichung verzichtet und auf die Auflistung in Tabelle 19 im Anhang verwiesen. Lediglich zwei Patienten erhielten eine Substitution von Faktor XIII, wobei sich in beiden Gruppen jeweils ein Patient wiederfindet. Faktor VIII wurde in einem Fall substituiert, Faktor VII wurde nicht substituiert.

*Tabelle 4: Intraoperativ transfundierte Blutprodukte, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen*

	<b>Gesamt (n=410)</b>	<b>UDPB-Class 0-2 (n=354)</b>	<b>UDPB-Class 3-4 (n=56)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Anzahl EKs à 300ml intraoperativ</b>	0,86 ± 1,33	0,79±1,22	1,3±1,85	0,049
<b>Fibrinogen in g intraoperativ</b>	1,36±1,78	1,37±1,75	1,25±1,97	0,632
<b>ProThrombinkon- zentrat in I.E. intraoperativ</b>	865,85 ± 1305,15	899,15± 1288,64	655,36±1398,95	0,194
<b>Anzahl FFPs à 250ml intraoperativ</b>	2,39±2,56	2,19±2,47	3,61±2,82	<0,001
<b>Anzahl TKs à 300ml intraoperativ</b>	0,67±0,98	0,66±0,98	0,75±0,99	0,516

Tabelle 20 im Anhang zeigt die Mediane und Mittelwerte der intraoperativen Transfusionen, aufgeteilt nach der präoperativen Medikation. Es fällt auf, dass Patienten mit präoperativ potenterer antiaggregatorischer Therapie (z.B. doppelter Thrombozytenaggregationshemmung), vermehrt transfundiert wurden. In der durchgeführten einfaktoriellen Varianzanalyse mit Korrektur nach Bonferroni zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen für die Transfusionen von EKs, TKs und PPSBs (siehe Abbildung 13 bis 15 im Anhang).

Die Mittelwerte der ACT sind in Tabelle 21 im Anhang aufgeführt. Innerhalb der Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede in der ACT. Bei der postoperativ bestimmten ACT zeigen sich mit  $p=0,059$  knapp nicht-signifikant längere ACT-Zeiten in Gruppe 2.

### **3.2.3 Zusammenfassung der operativen Parameter**

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass statistisch signifikant mehr Patienten in Gruppe 2 notfallmäßig operiert wurden. Auch erhielten Patienten aus Gruppe 2 signifikant häufiger eine Pulmonalvenenisolation und benötigten eine kreislaufunterstützende bzw. -ersetzende mechanische Therapie. In Abhängigkeit von der präoperativen Antikoagulation lässt sich eine Transfusionszunahme bei Patienten mit potenterer Plättchenaggregationshemmung nachweisen. Insgesamt wurden Patienten aus Gruppe 2 intraoperativ signifikant mehr transfundiert.

### **3.3 Postoperative Parameter**

Die größten Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen zeigen sich im postoperativen Verlauf der Patienten und werden im folgenden Abschnitt genauer erläutert.

#### **3.3.1 Postoperativer Verlauf und Komplikationen**

Die mittlere postoperative Beatmungszeit zeigt sich innerhalb der beiden Gruppen als statistisch signifikant unterschiedlich ( $p=0,036$ ), sie beträgt in Gruppe 1  $11\pm 13$  h, in Gruppe 2  $25\pm 45$  h (siehe Abb. 7). Des Weiteren wurden insgesamt 4 Patienten intubiert verlegt. 3 Patienten befinden sich in Gruppe 1 (0,8%) und 1 Patient in Gruppe 2 (1,8%). Ein Patient wurde postoperativ tracheotomiert, dieser befindet sich ebenfalls in Gruppe 2.

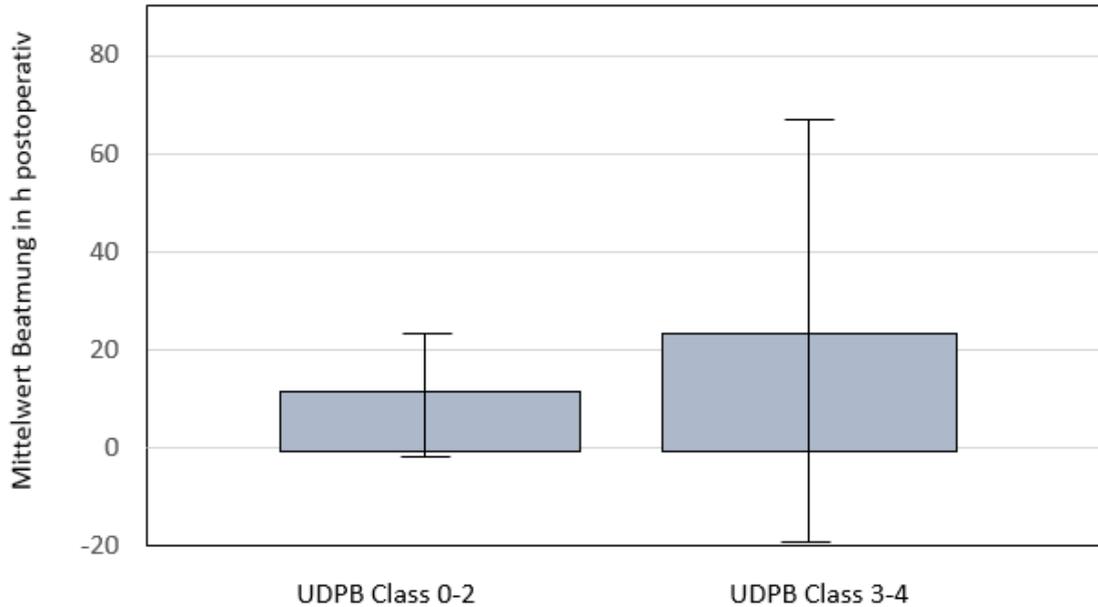


Abbildung 7: Mittelwert und Standardabweichung der Beatmungsdauer in Stunden, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2

Die postoperative Blutungsmengen unterscheiden sich, entsprechend der Klassifikation in UDPB-Class 0-4 eindeutig voneinander und der Unterschied ist erwartungsgemäß statistisch hoch signifikant ( $p = <0,001$ ). Im Gesamtkollektiv beträgt die mittlere Blutungsmenge in den ersten 12 postoperativen Stunden  $570 \pm 311$  ml. In Gruppe 1 liegt sie darunter und in Gruppe 2 ist sie mehr als doppelt so groß (siehe Abbildung 8 und Tabelle 23 im Anhang). Bei insgesamt 7 Patienten fand innerhalb der ersten 12 postoperativen Stunden eine Revision mit Rethorakotomie statt. Diese 7 Patienten sind anhand der UDPB-Kriterien automatisch in UDPB-Class 3 und somit in Gruppe 2 eingeteilt. Die mittlere Blutungsmenge dieser Patienten bis zum Revisionszeitpunkt beträgt  $911 \pm 375$  ml. Im Zeitraum zwischen 12-24h postoperativ, der nicht mehr in die Berechnung der UDPB-Klassen einfließt, weist Gruppe 2 eine sehr signifikant ( $p = 0,002$ ) höhere Blutungsmenge auf. In diesem Zeitraum beträgt die mittlere Blutungsmenge in Gruppe 1  $269 \pm 153$  ml und in Gruppe 2  $557 \pm 596$  ml. Neben den 7 Patienten, die innerhalb der ersten 12 postoperativen Stunden eine Revisions-OP hatten, hatten 8 weitere Patienten eine Revision innerhalb der ersten 12-24 postoperativen Stunden.

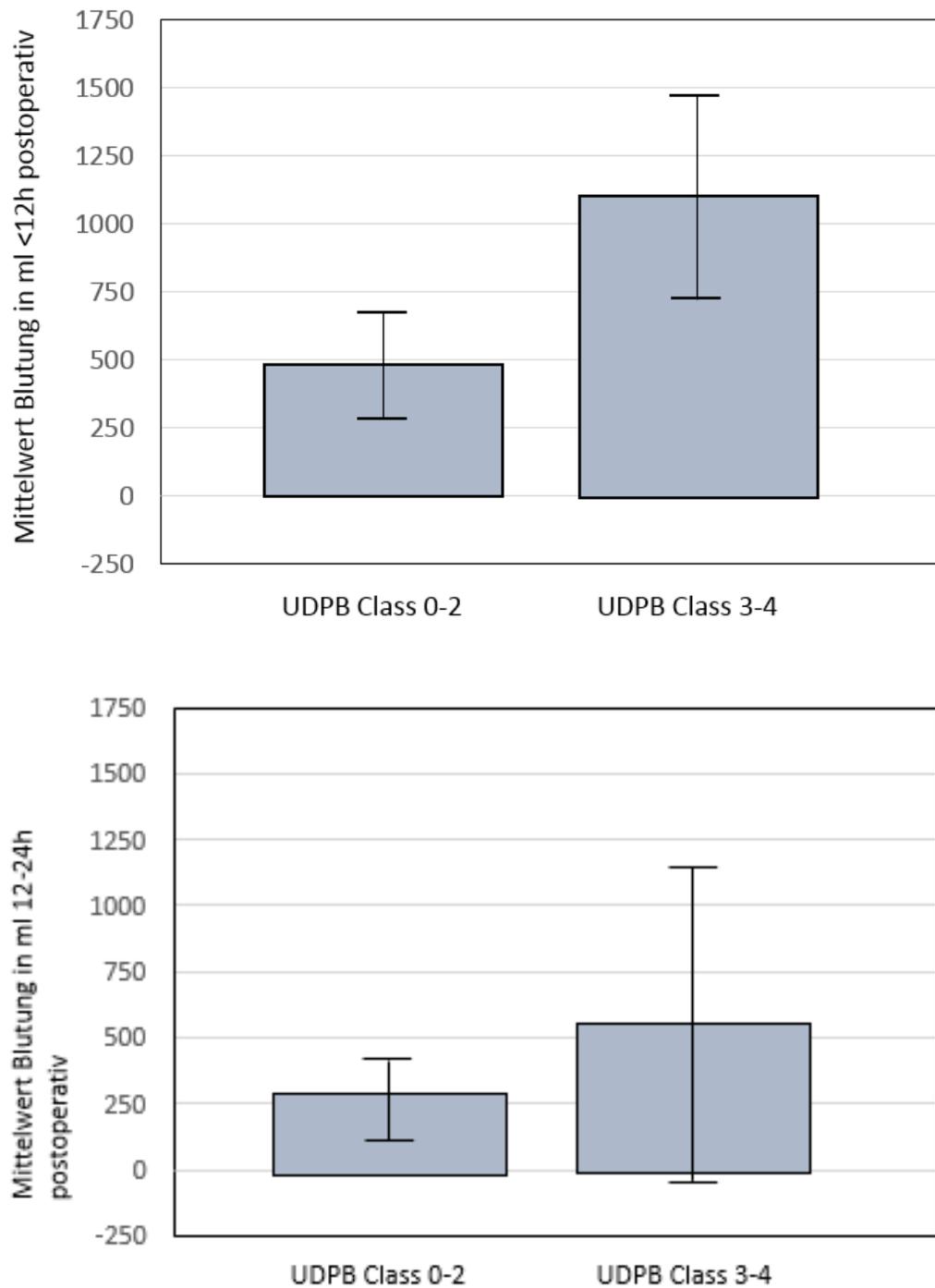


Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutung innerhalb von weniger als 12h postoperativ und zwischen 12-24h postoperativ, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2

Diese Patienten wurden zur Gruppe 2 gezählt, sodass innerhalb der ersten 24h insgesamt 15 Patienten (26,8%) in Gruppe 2 revidiert wurden (siehe Tabelle 23 im Anhang). Nach mehr als 24h wurden noch insgesamt 14 Patienten (3,4%) revidiert. 9 Patienten (2,5%) aus Gruppe 1, 5 (8,9%) aus Gruppe 2. Bei den späten Revisionen führten andere Ursachen

als die Nachblutung zur Revisionsindikation (Auflistung der Revisionsindikationen siehe Tabelle 24 im Anhang).

Ein weiterer Klassifikationsparameter für die Einteilung in eine UDPB-Class ist der verzögerte Thoraxverschluss. Insgesamt 2 Patienten verließen den OP-Saal mit offenem Thorax, diese wurden gemäß Klassifikationskriterien in UDPB-Class 3 und somit in Gruppe 2 eingeteilt. Der Unterschied zeigt sich erwartungsgemäß als signifikant ( $p=0,002$ ). Die postoperativen Komplikationen Mediastinitis, Myokardinfarkt, zerebrales/zerebrovaskuläres Ereignis, SM/Defi bei Entlassung ergeben keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Trotzdem sind die Patienten aus Gruppe 2, mit Ausnahme von zerebralen/zerebrovaskulären Ereignissen, deutlich häufiger von diesen Komplikationen betroffen (siehe Abb. 9 und Tabelle 25 im Anhang). Der Parameter postoperative Reanimation zeigt sich sehr signifikant ( $p=0,002$ ). 4 Patienten (1,2%) aus Gruppe 1 und 4 Patienten (7,2%) aus Gruppe 2 sind zu einem beliebigen postoperativen Zeitpunkt reanimationspflichtig. Die postoperativen Komplikationen Low Cardiac Output und Dialyse sind beide statistisch hoch signifikant ( $p= <0,001$ ) unterschiedlich. Patienten aus Gruppe 2 haben für beide Parameter ein stark erhöhtes Risiko. Es haben 8 Patienten (14,3%) aus Gruppe 2 ein Low Cardiac Output, in Gruppe 1 sind es nur 11 (3,1%) Patienten. Postoperativ dialysepflichtig sind 7 Patienten (2,0%) aus Gruppe 1 und 7 (12,5%) Patienten aus Gruppe 2.

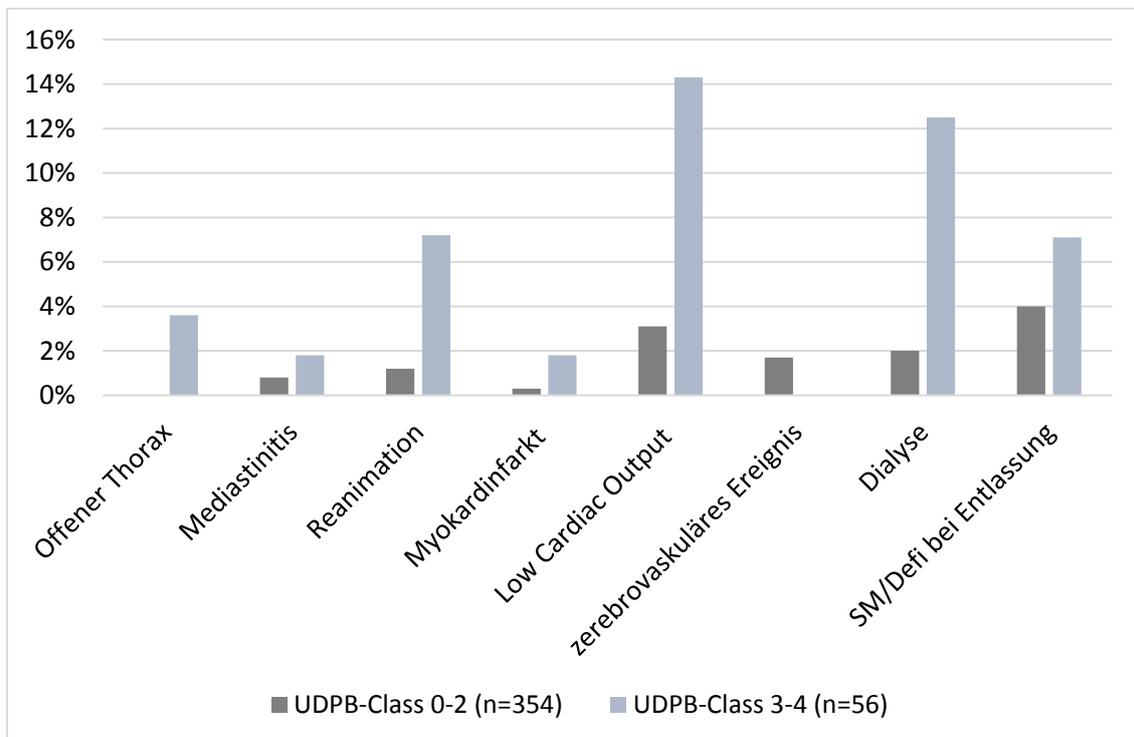


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der postoperativen Komplikationen, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2

Um die Einflussstärke der unabhängigen Variable UDPB-Class 0-2/3-4 auf die abhängigen Variablen der postoperative Komplikationen zu testen, erfolgen binär logistische Regressionsanalysen für die signifikant getesteten Variablen der postoperativen Komplikationen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Es zeigt sich, dass die unabhängige Variable UDPB-Class, außer bei der Variablen offener Thorax, einen starken Einfluss hat und das Risiko für eine postoperative Komplikation erhöht. Die kleinen R-Quadratwerte zeigen jedoch, dass die Modelle nur einen Bruchteil der Ergebnisse erklären können.

*Tabelle 5: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalysen*

<b>Unabhängige Variable: UDPB-Class 0-2/3-4</b>				
<b>Abhängige Variable</b>	<b>p-Wert</b>	<b>R-Quadrat</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%- Konfidenzintervall (Untergrenze/Obergrenze)</b>
- <b>Offener Thorax</b>	0,993			
- <b>Reanimation</b>	0,008	0,086	6,712	1,628/27,661
- <b>Low Cardiac Output</b>	0,001	0,076	5,167	1,979/13,487
- <b>Dialyse</b>	<0,000	0,103	7,041	2,368/20,932

### 3.3.2 Postoperative Transfusionen

Vorab ist an dieser Stelle anzumerken, dass die Ergebnisse innerhalb der Gruppen in diesem Kapitel grundsätzlich unterschiedlich ausfallen, da die Parameter wie bereits beschrieben, Einfluss auf die Einteilung in die jeweilige UDPB-Class haben. Die dadurch entstehenden statistischen Signifikanzen sind im Anhang in Tabelle 26 aufgeführt, es wird an dieser Stelle jedoch nicht näher auf diese eingegangen, da sie nicht zu einem Informationsgewinn beitragen.

Auch soll an dieser Stelle noch einmal auf die, bereits in Kapitel 2.4.3 erläuterten Differenzierungskriterien zwischen allgemeinen und innerhalb von 24h postoperativ erfolgten Transfusionen, hingewiesen werden. Festzuhalten bleibt, dass Patienten aus Gruppe 2, über alle Blutprodukte hinweg, deutlich häufiger und verstärkt transfundiert wurden.

### 3.3.3 Stationäre Verweildauer und Follow-Up

Die durchschnittliche stationäre Verweildauer beträgt in Gruppe 1  $13 \pm 7$  Tage und in Gruppe 2  $15 \pm 11$  Tage ( $p=0,349$ ; siehe Abb. 10 und Tabelle 22 im Anhang). Davon sind Patienten aus Gruppe 1 im Mittel  $3 \pm 3$  Tage auf der ICU, Patienten aus Gruppe 2 mit  $6 \pm 10$  Tag. Der Unterschied zeigt sich als statistisch signifikant ( $p=0,033$ ).

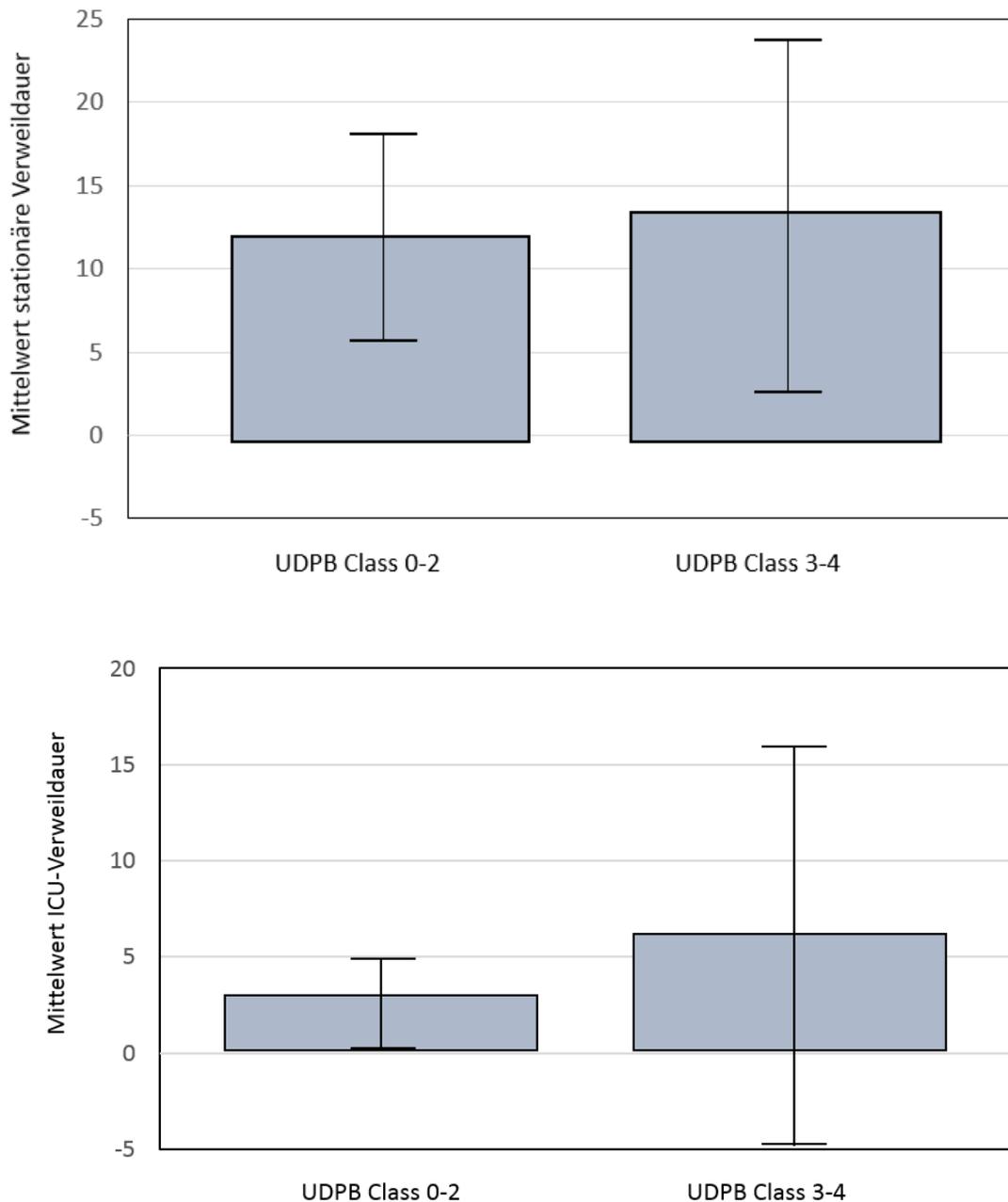


Abbildung 10: Mittelwert und Standardabweichung der gesamten stationären Verweildauer und der ICU-Verweildauer, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2

Die 30-Tage-Mortalität zeigt sich nicht statistisch signifikant. Festzuhalten bleibt, dass in beiden Gruppen jeweils ein Patient verstorben ist (0,3% vs. 1,8%; siehe Tab. 22 im Anhang). Bei diesen beiden Patienten handelt es sich um Frauen. So ergibt sich eine geschlechtsspezifische 30-Tagesmortalität von 2,6% für Frauen und 0% für Männer. Dieser Unterschied zeigt sich mit  $p=0,058$  knapp nicht signifikant. In Gruppe 2 befinden sich prozentual deutlich mehr Patienten noch, oder wieder auf der Intensivstation (0,6% vs. 5,4%).

Der mediane Follow-Up-Zeitraum beträgt  $52\pm 11,5$  Monate für das Gesamtkollektiv ( $52\pm 10,4$  für Gruppe 1,  $50\pm 16,7$  für Gruppe 2). Im Langzeit-Follow-Up schneiden die Patienten aus Gruppe 2 signifikant schlechter ab ( $p=0,043$ ). Für insgesamt 324 Patienten liegen Informationen zum Langzeitüberleben vor (79% des Gesamtkollektivs). Von diesen 324 Patienten sind 37 verstorben (9,0% des Gesamtkollektivs und 11,4% des Follow-Up-Kollektivs). In Gruppe 1 sind 28 Patienten (7,9%), in Gruppe 2 sind 9 Patienten (16,1%) verstorben. Lässt man die fehlenden Daten von insgesamt 86 Patienten in der Analyse unberücksichtigt (Gruppe 1: 74 Patienten (20,9%), Gruppe 2: 12 Patienten (21,4%)), sind in Gruppe 2 doppelt so viele Patienten verstorben (Gruppe 1: 10%; Gruppe 2: 20,5%, siehe Abb. 11). Im Langzeit-Follow-Up lassen sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede nachweisen. Es sind jeweils 9% der Männer, als auch 9% Frauen verstorben ( $p=0,864$ ). Die genauen Todesursachen (soweit zu eruieren) sind in Tabelle 27 im Anhang zu sehen.

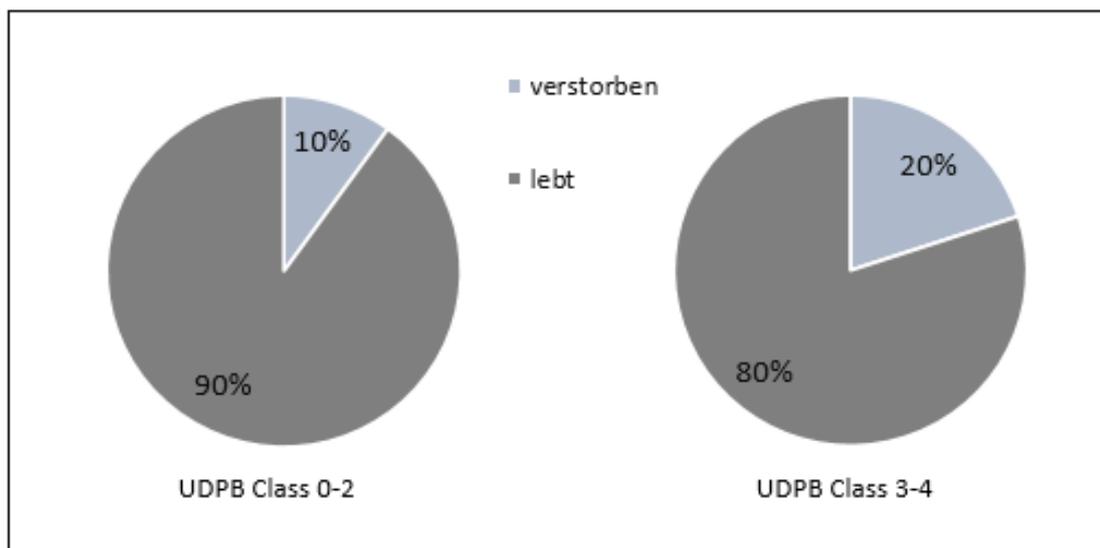


Abbildung 11: Langzeit-Follow-Up, angegeben für Gruppe 1 und 2

In Abb. 12 ist die Überlebensfunktion mittels Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt. Der Log-Rank-Test der Kaplan-Meier-Kurve zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppen ( $p=0,024$ ).

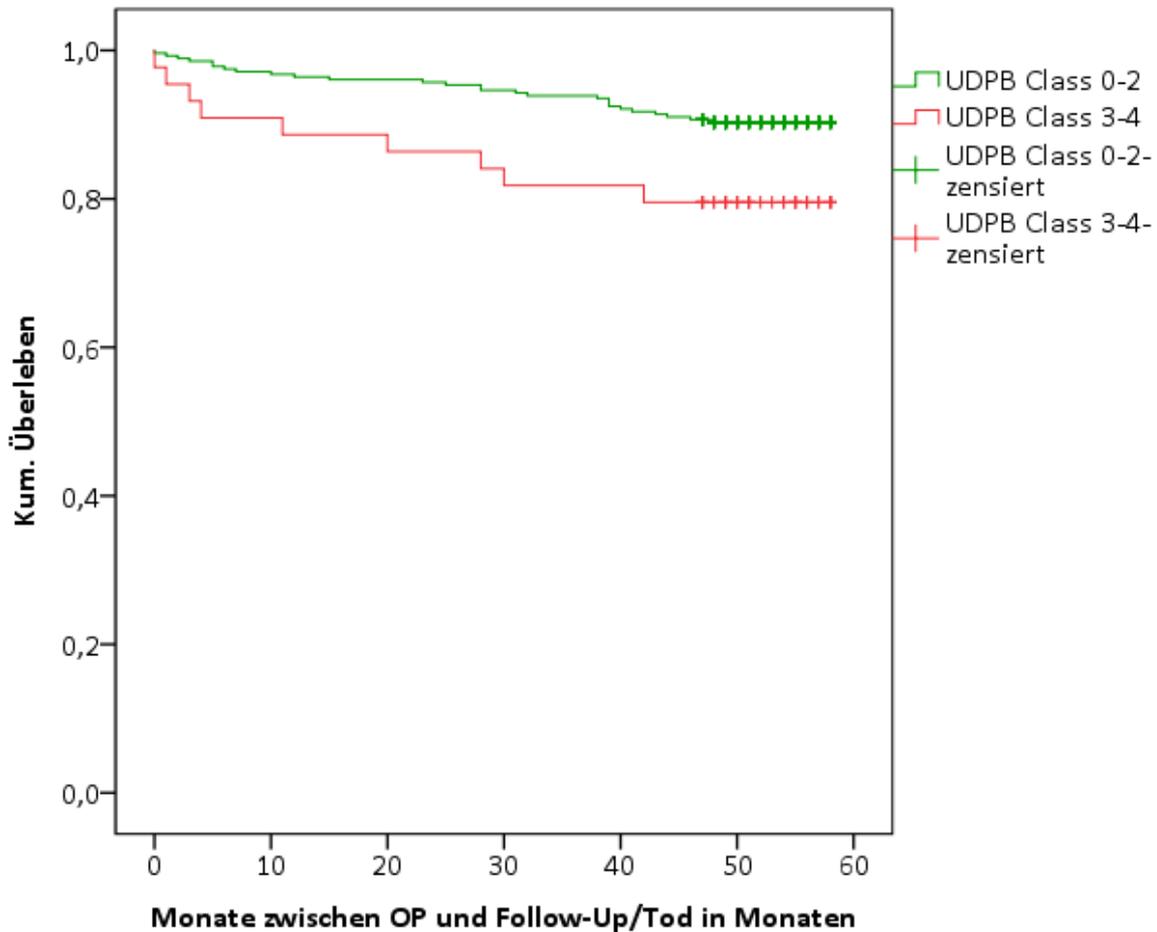


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, aufgeteilt nach Gruppe 1 und 2

### 3.3.4 Zusammenfassung der postoperativen Parameter

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die intensivmedizinische Betreuung und die postoperativen Komplikationen statistisch signifikant länger bzw. häufiger bei Patienten aus Gruppe 2 auftraten. Dies hatte jedoch keine Auswirkung auf die gesamte stationäre Verweildauer. Im Follow-Up schneiden die Patienten aus einer höheren Blutungskategorie sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitverlauf signifikant schlechter ab.

### 3.4 Kardiale Reinterventionen

Im postoperativen Follow-Up erhielten insgesamt 5 Patienten (1,2%) eine erneute herzchirurgische Operation. 4 Patienten (1,1%) stammen aus Gruppe 1, 1 Patient (1,8%) aus Gruppe 2. In drei Fällen fand keine erneute Revaskularisation statt. In zwei Fällen ist die Indikation der erneuten Operation unbekannt (siehe Tabelle 28 im Anhang). Deutlich häufiger wurden postoperativ weitere PTCA's durchgeführt. Insgesamt erhielten 45 Patienten (10,9%) eine oder mehrere PTCA's. In Gruppe 1 ist der Anteil der Patienten mit erneuter PTCA deutlich höher (12,2% vs. 3,6% in Gruppe 2; siehe Tabelle 29 im Anhang). Dieser Unterschied zeigt sich nicht statistisch signifikant ( $p=0,478$ ). Im Großteil der Fälle wurden bei den PTCA's auch Stents gesetzt. Insgesamt wurden nur 18 Patienten (4,3%) nicht gestentet (siehe Tabelle 30 im Anhang). Die Mittelwerte der Differenz zwischen OP-Datum und Re-PTCA sind in Tabelle 31 im Anhang zu sehen, die Unterschiede zeigen sich mit  $p=0,308$  nicht signifikant.

### 3.5 Binär logistische Regressionsanalyse zur Testung der Prädiktoren für eine erhöhte Blutungsmenge

Zur Testung der Einflussstärke verschiedener Variablen auf die abhängige Variable erhöhte Blutungsmenge = UDPB-Class 3-4 wird eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Zuerst werden Variablen ausgewählt, die im Modell berücksichtigt werden könnten. In Tabelle 6 sind Variablen aufgeführt, die in der univariaten Testung mittels  $\chi^2$ -Test und T-Test eine hohe Signifikanz zeigen, sowie aus der Literatur bekannte Risikofaktoren für eine erhöhte Blutung. Der Parameter Euroscore wurde in das Modell mit aufgenommen, obwohl er knapp nicht signifikant ausfiel. Dafür wurden Parameter, die in die Berechnung des Euroscores miteinfließen z.B. Alter, Geschlecht, Clearance, nicht als eigenständige Variablen in das Modell aufgenommen. Aufgrund fehlender statistischer Signifikanz der Variablen Anämie, präoperativer Medikation und Bypasszeit wurden diese nicht in das Modell der Regressionsanalyse aufgenommen. Die signifikante Variable OPCAB-Verfahren wurde zugunsten der signifikanteren Variablen „andere chirurgische Interventionen“ aus dem Modell ausgeschlossen. Somit wurden die fünf Variablen BMI, Euroscore, OP-Dringlichkeit Notfall, intraoperative IABP-Implantation und andere chirurgische Interventionen ausgewählt.

Tabelle 6: Auswahlvariablen für die binäre logistische Regressionsanalyse

Variable	p-Wert	Einschluss in Regressionsanalyse
Alter	0,412	nein
Weibliches Geschlecht	0,545	nein
BMI	<0,001	ja
Clearance	0,013	nein
Präoperative Antikoagulation	0,621	nein
Euroscore	0,085	ja
Anämie präoperativ	0,28	nein
OP-Dringlichkeit Notfall	0,016	ja
IABP-Implantation intraoperativ	<0,001	ja
OPCAB-Verfahren	0,037	nein
Bypass-Zeit	0,823	nein
Weitere chir. Maßnahmen intraoperativ (entsprechend Tabelle 17)	0,004	ja

Die binäre logistische Regressionsanalyse wird mit einer Vorwärts-Selektion per Likelihood-Quotient durchgeführt. Insgesamt werden 409 Patienten (99,8%) in der Analyse berücksichtigt. Nach Bildung des Likelihood-Quotienten in 2 Schritten, zeigt sich das Modell in beiden Schritten als statistisch signifikant.

Die Variablen BMI und IABP-Einsatz sind sehr signifikant. Bei einer Odds Ratio (OR) kleiner 1 bei der Variable BMI bestätigt sich der zu erwartende Zusammenhang, dass bei abnehmendem BMI das Blutungsrisiko steigt. Die positive Odds Ratio bei der Variable IABP-Einsatz zeigt eine Risikozunahme für eine erhöhte Blutung bei intraoperativem IABP-Einsatz (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der signifikant getesteten Variablen der binär logistischen Regressionsanalyse

Variable	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>BMI</b>	0,892	0,825-0,965	0,004
<b>IABP-Einsatz</b>	5,001	1,744-14,339	0,003

### 3.6 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Testung der Risikofaktoren für einen längeren ICU-Aufenthalt

Zur Berechnung der Einflussgröße verschiedener Variablen auf die abhängige Variable „Tage auf der ICU“ erfolgt eine multiple lineare Regressionsanalyse.

In das Modell wurden die unabhängigen Variablen Geschlecht, Alter, OP-Dringlichkeit Notfall und UDPB-Class 0-2/3-4 aufgenommen. Da bei allen Variablen der Korrelationskoeffizient  $<0,7$ , die Toleranz  $>0,1$  und der VIF  $< 10$  ist, kann eine Multikollinearität ausgeschlossen werden und die Variablen im Modell angewandt werden (siehe Tabelle 32 und 33 im Anhang).

Bis auf die Variable Geschlecht (Risikoreduktion bei weiblichem Geschlecht) zeigen sich alle Variablen als statistisch signifikante Einflussfaktoren für einen längeren ICU-Aufenthalt (siehe Tabelle 8).

Folgende Formel zur Berechnung der ICU-Verweildauer, anhand der statistischen Auswertung, ergibt sich daraus:

Konstante +  $0,073 \times \text{Alter in Jahren}$  + OP-Dringlichkeit Notfall + UDPB-Class 3-4 = ICU-Verweildauer in Tagen

Beispiel: männlicher Patient, 63 Jahre, elektive OP, UDPB-Class 3

$$-1,584 + 0,073 \times 63 + 0 + 2,734 = 5,749$$

Demnach ergibt sich für den genannten Patienten anhand des Modells eine ICU-Verweildauer von 5,8 Tagen. Allgemein betrachtet erhöht jedes Lebensjahr die Liegedauer auf der ICU um etwa 2 h, die OP-Dringlichkeit Notfall um 2,5 Tage und die UDPB-Class 3-4 um 2,7 Tage. Anzumerken bleibt, dass das Modell einen angepasstem R-Quadrat von 0,094 angibt. Das Modell kann demzufolge nur in 9,4% der Fälle die ICU-Aufenthaltsdauer erklären.

*Tabelle 8: Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsanalyse für die ICU-Verweildauer*

Variable	Nicht standardisierter Koeffizient	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Konstante</b>	-1,584	-4,788 – 1,62	0,332
<b>Geschlecht</b>	-0,655	-1,762 – 0,453	0,246
<b>Alter</b>	0,073	0,027 – 0,119	0,002
<b>OP-Dringlichkeit Notfall</b>	2,510	1,053 – 3,968	0,001
<b>UDPB-Class 3-4</b>	2,734	1,478 – 3,990	<0,001

### **3.7 Binär logistische Regressionsanalyse zur Testung der Risikofaktoren für eine erhöhte Langzeit-Mortalität**

Zur Testung der Risikofaktoren für eine erhöhte Langzeit-Mortalität erfolgt eine binär logistische Regressionsanalyse. In das Modell werden die unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht, Euroscore, OP-Dringlichkeit Notfall, gesamte stationäre Verweildauer, postoperative Mediastinitis, postoperative Dialyse, postoperative Reanimation, UDPB-Class 0-2/3-4 aufgenommen. Insgesamt werden 318 Patienten (77,6%) im Modell berücksichtigt. Das Modell ist mit  $p = <0,001$  hoch signifikant. Signifikanten Einfluss auf die Langzeit-Mortalität haben die Variablen Alter ( $p=0,014$ ) und postoperative Dialyse ( $p=0,005$ ). Sowohl das Alter (OR= 1,068; 95%-KI= 1,013 – 1,126) als auch die postoperative Dialyse (OR= 11,267; 95%-KI= 2,108 – 60,212) sind Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität (Ergebnisse siehe Tabelle 34 im Anhang). Insbesondere für das Geschlecht und die UDPB-Class konnte kein signifikanter Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität gezeigt werden.

### **3.8 Beantwortung der Fragestellung anhand der eigenen Ergebnisse**

#### ***1. Wie beeinflusst eine präoperative Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation das perioperative Blutungsmanagement und die Blutungsmenge?***

Um das perioperative Blutungsrisiko so gering wie möglich zu halten, sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung/Antikoagulation grundsätzlich präoperativ frühzeitig abgesetzt werden. Oft ist dies jedoch nicht möglich, wie in etwa bei einer Notfall-OP. In den Ergebnissen zeigt sich, dass notfallmäßig operierte Patienten signifikant verstärkt geblutet haben. Es lässt sich jedoch kein signifikanter Unterschied bei der präoperativen Thrombozytenaggregationshemmung/Antikoagulation nachweisen. Das heißt, dass Patienten die notfallmäßig operiert werden, nicht häufiger mit einer potenteren Thrombozytenaggregationshemmung therapiert werden als elektiv operierte Patienten. Es lässt sich nachweisen, dass Patienten mit einer dualen Plättchenhemmung bzw. mit einer Therapie aus ASS und einem weiteren Gerinnungshemmer intraoperativ deutlich häufiger und verstärkt transfundiert werden.

#### ***2. Welche Faktoren führen zu einer erhöhten Blutungsmenge? Entsprechen sie den aus der Literatur bekannten Risikofaktoren?***

In der vorliegenden Studie konnte lediglich ein statistisch signifikanter Einfluss eines reduzierten BMIs und eines IABP-Einsatzes für eine erhöhte Blutungsmenge gezeigt werden. Kinnunen et. al konnten ebenfalls einen reduzierten BMI als Risikofaktor für eine erhöhte Blutung nachweisen.[43] Für die von Dyke et al. beschriebenen Risikofaktoren für eine erhöhte Blutung (Euroscore, Hämatokrit, kardiopulmonale Bypasszeit)[7] sowie für weitere von Kinnunen et al. beschriebenen Risikofaktoren (Alter, weibliches Geschlecht, verminderte GFR, präoperative Anämie, präoperative Dialyse, kritischer Patientenstatus, OP-Dringlichkeit dringlich oder Notfall, on-pump-OP-Verfahren, präoperative Pause von Thrombozytenaggregationshemmern <5d, präoperative Pause von Warfarin <2d)[43] konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

**3. Beeinflusst eine erhöhte Blutungsrate (UDPB-Class 3-4) das Patientenoutcome?**

Die erhöhte Blutungsrate beeinflusst das Patientenoutcome auf unterschiedliche Art und Weise. Zum einen konnte in den durchgeführten Regressionsanalysen ein statistisch signifikanter Einfluss der Einteilung in einer höheren UDPB-Class auf die ICU-Verweildauer festgestellt werden. Damit in Zusammenhang stehend, hatten die Patienten statistisch signifikant längere Beatmungszeiten und mehr postoperative Komplikationen. Die Patienten aus der Blutungsgruppe hatten signifikant häufiger eine postoperative Reanimation, ein Low-Cardiac-Output-Syndrom sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion mit Dialysepflichtigkeit. Sie wurden aufgrund der vermehrten Blutung häufiger revidiert und mussten somit eine erneute OP mit Narkose durchlaufen. Auch wurden sie statistisch signifikant häufiger und mehr transfundiert. Trotz der vielfältigen Einflussnahme der Blutung auf den postoperativen Verlauf der Patienten, konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Einfluss der Blutungsmenge auf das Langzeit-Überleben festgestellt werden, wenngleich die Patienten aus der Blutungsgruppe ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben aufwiesen.

**4. Hat die Einteilung in eine höhere UDPB-Class Einfluss auf die Mortalität? Welche sonstigen Faktoren haben Einfluss auf die Mortalität?**

Da sich bei der Regressionsanalyse zur Testung signifikanter Variablen auf die Langzeitmortalität die Variable UDPB-Class als nicht signifikant zeigte, kann kein direkter Einfluss der Einteilung in eine höhere UDPB-Class auf die Mortalität nachgewiesen werden. Es zeigt sich jedoch die, in Zusammenhang mit einer erhöhten Blutung, häufiger auftretende Dialysepflichtigkeit sowie das Alter als signifikante Faktoren für eine erhöhte Mortalität.

***5. Ist die UDPB-Klassifikation ein geeignetes Instrument, um das perioperative Blutungsrisiko bei Bypasspatienten abzuschätzen?***

Die Studie konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit postoperativer Komplikationen sowie eines schlechteren Outcomes mit zunehmender UDPB-Class steigt. Somit kann man die UDPB-Klassifikation als geeignetes Instrument zur Risikoeinschätzung bezeichnen. Da die Einteilung in eine UDPB-Class 0-4 anhand standardmäßig erhobener, klinischer Daten erfolgt, ist sie zudem leicht und schnell anwendbar. Aufgrund der klaren Klassifikationskriterien eignet sie sich besonders als wissenschaftliches Klassifikationssystem. Häufig wird bei herzchirurgischen Publikationen von erhöhten Blutungsmengen gesprochen, deren Grenzen jedoch mitunter unterschiedlich definiert sind. Erfolgt die Einteilung anhand der klar definierten UDPB-Kriterien, werden diese Grenzen standardisiert und die Ergebnisse unterschiedlicher Studien besser vergleichbar.

## **4. Diskussion**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Anwendbarkeit der UDPB-Klassifikation auf das isolierte Bypasspatientenkollektiv zu testen, Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungsrate zu detektieren und den Einfluss einer erhöhten perioperativen Blutungsmenge auf das Patientenoutcome zu untersuchen.

Im folgenden Kapitel sollen die Ergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden. Es ist anzumerken, dass es eine Vielzahl von Risikofaktoren gibt, die das perioperative Blutungsrisiko erhöhen. Gleichzeitig gibt es mindestens genauso viele Faktoren, die das Patientenoutcome nach einer CABG beeinflussen. Aus diesen Gründen ist es schwierig allumfassende Aussagen zu treffen. In der Diskussion wurden Publikationen berücksichtigt, die bis November 2019 veröffentlicht wurden.

### **4.1 Diskussion des Materials und der Methoden**

In der vorliegenden Studie wurden die Daten isolierter Bypasspatienten aus dem Jahre 2014 der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der LMU verwendet. Insgesamt konnten 410 Patienten in die Studie aufgenommen und im Anschluss in eine UDPB-Class 0 bis 4 eingeteilt und in 2 Gruppen dichotomisiert werden. Dies erfolgte aufgrund der in Kapitel 2.5 genannten Gründe. Aufgrund der seltener vorkommenden UDPB-Class 3 und 4 ergeben sich jedoch unterschiedlich große Vergleichsgruppen mit 354 Patienten in Gruppe 1 und nur 56 Patienten in Gruppe 2. Dies limitiert die statistischen Berechnungsmöglichkeiten.

Für die Studie wurden ausgewählte präoperative, intraoperative, postoperative Parameter und Follow-Up-Daten erhoben. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten nicht für alle Parameter komplette Datensätze erhoben werden. Aus diesem Grund konnten die statistischen Berechnungen oft nur für weniger als die genannten 410 Patienten erfolgen. Die Auswahl der erhobenen Parameter orientierte sich primär an den, in den Studien von Dyke et al. und Kinnunen et al. erhobenen Parametern.[7][43]

Des Weiteren wurde nicht für jeden Patienten differenziert, ob die postoperativen Transfusionen innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden oder im gesamten postoperativen Zeitraum verabreicht wurden. Diese Nicht-Differenzierung hat keine Auswirkung auf die Klassifikation eines Patienten in eine UDPB-Klasse, es werden

lediglich weniger Daten in die Berechnung der Mittelwerte der Transfusionen innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden eingespeist.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt anhand der, in dieser Arbeit beantworteten, Fragestellungen.

### **4.2.1 Diskussion der 1. Fragestellung: *Wie beeinflusst eine präoperative Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation das perioperative Blutungsmanagement und die Blutungsmenge?***

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Blutungsgruppen bezüglich der präoperativen Medikation festgestellt werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass es, abhängig von der präoperativen Antikoagulation, zu einer Zunahme der intraoperativen Transfusionen kam. In der Vergleichsarbeit von Kinnunen et al. werden die präoperative Pause von potenten Thrombozytenaggregationshemmern von weniger als 5 Tagen, sowie die präoperative Pause von Warfarin von weniger als 2 Tagen als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungsmenge angegeben.[43] Diese Erkenntnisse decken sich mit weiteren Arbeiten: Seese et al. konnten in ihrer kürzlich veröffentlichten, groß angelegten Studie mit über 7.000 eingeschlossenen Patienten zeigen, dass sowohl die Transfusions- als auch die Reexplorationsraten aufgrund von Nachblutungen bei Patienten mit präoperativer Therapie mit Clopidogrel signifikant höher sind. Die Arbeit von Seese et al. zeigt, dass die Transfusionsraten mit zunehmender Länge der präoperativen Unterbrechung der Clopidogreltherapie kontinuierlich abnehmen.[45] Della Corte et al. bestimmten die Blutungsmengen zu unterschiedlichen postoperativen Zeitpunkten und differenzierten, ob die Patienten präoperativ mit einer dualen Plättchenhemmung mit ASS+Clopidogrel oder ASS+Ticagrelor therapiert wurden. Des Weiteren differenzierten die Autoren, ob die Gabe des ADP-Antagonisten für mindestens 4 Tage präoperativ unterbrochen wurde oder nicht. Sie konnten zeigen, dass eine präoperative Unterbrechung der Therapie mit Clopidogrel und Ticagrelor von mindestens 4 Tagen zu weniger postoperativem Blutverlust führt. Signifikant zeigten sich die Ergebnisse von Della Core et al. jedoch nur bei der präoperativen Unterbrechung der Behandlung mit Ticagrelor.[46]

Zur genaueren Risikoabschätzung perioperativer Blutungsereignisse haben sich sogenannte Plättchenfunktionstests etabliert. Diese zeigen an, inwieweit sich die Thrombozytenfunktion nach Unterbrechung der Thrombozytenaggregationshemmer wieder normalisiert hat. Ranucci et al. konnten zeigen, dass die Festlegung des OP-Zeitpunktes anhand Plättchenfunktionstests, bei Patienten unter Therapie mit dualer Plättchenhemmung, zu signifikant geringeren Blutungsmengen und Reexplorationsraten führt.[47] Bei präoperativer Therapie mit Warfarin mit INR-Werten im Zielbereich zwischen 2-3 konnten von Airaksinen et al. erhöhte postoperative Blutungsmengen, vermehrter Bedarf an FFP-Transfusionen und vermehrte Revisionsraten nachgewiesen werden.[48]

Im Gegensatz zur reduzierten Blutungsmenge bei längerer Pause der potenten Thrombozytenaggregationshemmer und oralen Antikoagulantien, konnten Nenna et al. zeigen, dass eine präoperative Unterbrechung von Aspirin mit Umstellung auf Enoxaparin zu erhöhten Blutungsraten führt.[49] Eine Metaanalyse der Daten von 17 Studien von Hwang et al. zeigt, dass die präoperative Therapie mit ASS die postoperative Blutungsmenge erhöht, diese jedoch keinen Einfluss auf das Reexplorations-, Mortalitäts- oder Myokardinfarkttrisiko hat.[50]

Manko aller genannten Arbeiten ist, dass es sich, genau wie bei der vorliegenden Arbeit, um retrospektive Arbeiten handeln. Trotzdem kann man von ihnen viele Rückschlüsse auf diese Arbeit ziehen. Da grundlegend ein Zusammenhang zwischen präoperativer Antikoagulation und perioperativer Blutungsmenge bekannt ist, scheint es erstaunlich, dass in dieser Arbeit dieser Zusammenhang nicht nachweisbar ist. Vor allem da in dieser Arbeit prozentual ähnlich viele Patienten unter potenter Plättchenaggregationshemmung operiert wurden wie bei Kinnunen et al.[43]. In dieser Arbeit wurde insgesamt nur ein kleiner Teil der Patienten unter potenter Plättchenaggregationshemmung operiert (bei 15,1% der Patienten wurde die Clopidogrelbehandlung weniger als 5 Tage unterbrochen, bei Ticagrelor waren es nur 0,7%) und auch Warfarin wurde immer mindestens 2 Tage präoperativ abgesetzt. Bei Kinnunen et al. wurde bei 17,4% der Patienten Clopidogrel und bei 1,3% der Patienten Ticagrelor weniger als 5 Tage pausiert, Warfarin wurde bei 2,8% der Patienten weniger als 2 Tage pausiert.[43] Insgesamt wurden somit etwas weniger Patienten mit potenter Plättchenaggregationshemmung operiert als bei Kinnunen et al.. Dieser geringe Prozentsatz in Kombination mit dem relativ kleinen Gesamtkollektiv macht signifikante Ergebnisse unwahrscheinlicher. Des Weiteren legt es die Vermutung nahe, dass die Empfehlungen der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik

der LMU zum perioperativen Gerinnungsmanagement von den Patienten und den zuweisenden Kliniken konsequent umgesetzt wird und deshalb nur ein kleiner Teil der Patienten unter potenter gerinnungshemmender Therapie operiert werden muss.

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit festgestellt werden, dass, analog zu den genannten Arbeiten, eine präoperative Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien zu vermehrten intraoperativen Transfusionsraten führt. In dem, dieser Arbeit zugrundeliegenden, Patientenkollektiv bekamen Patienten mit dualer Plättchenhemmung bereits intraoperativ signifikant mehr allogene Blutprodukte, wie EKs, TKs und Fibrinogen, transfundiert. Man kann daraus schließen, dass bei diesen Patienten das perioperative Gerinnungsmanagement von vornherein deutlich eskaliert wird, um die erworbene Thrombozytopathie zu therapieren. Diese Faktoren könnten der Grund sein, wieso in der vorliegenden Arbeit die Variablen der präoperativen Medikation keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungsmenge haben. Kritisch zu hinterfragen bleibt, wieso bei insgesamt 8 Patienten die Therapie mit ASS unterbrochen wurde. Obwohl die Therapie mit ASS zu leicht erhöhten Blutungsraten führt, gilt doch die Devise, dass Patienten mit stabiler KHK oder nach Stentimplantation lebenslang ASS einnehmen sollten, um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern.[18][19][51] Wieso jedoch im Einzelfall die ASS-Therapie bei diesen Patienten unterbrochen wurde, wurde in dieser Arbeit nicht eruiert.

#### **4.2.2 Diskussion der 2. Fragestellung: Welche Faktoren führen zu einer erhöhten Blutungsmenge? Entsprechen sie den aus der Literatur bekannten Risikofaktoren?**

Grundsätzlich gibt es viele, sich teils gegenseitig beeinflussende, Faktoren, die zu einer erhöhten perioperativen Blutungsmenge führen können. In dieser Arbeit wurde bei insgesamt 13,7% der Patienten eine vermehrte Blutung festgestellt. Die prozentualen Anteile der UDPB-Class 0-4 am gesamten Patientenkollektiv entsprechen in unserer Studie weitestgehend der Verteilung des Patientenkollektivs von Dyke et al. obwohl in deren Arbeit auch andere herzchirurgische Eingriffe, wie kombinierte Bypass- und Herzklappenoperationen, isolierte Herzklappen-OPs und einige Aorta ascendens-Eingriffe berücksichtigt wurden. Von insgesamt 1144 in die Studie eingeschlossenen Patienten, waren bei Dyke et al. 347 isolierte Bypasspatienten.[7] Im Vergleich zur Studie von Kinnunen et al., in der die UDPB-Klassifikation für ein isoliertes Bypasspatientenkollektiv mit 2764 Patienten angewandt wurde, ist die untersuchte Patientenzahl in der vorliegenden Studie deutlich geringer. Auffallend ist die unterschiedliche prozentuale Verteilung der UDPB-Klassen. Beim Patientenkollektiv von Kinnunen et al. befinden sich prozentual deutlich mehr Patienten in UDPB-Class 3 und 4. Insgesamt wurden in der Studie 21% der Patienten in UDPB-Class 3 und 3% in UDPB-Class 4 eingeteilt.[43] Bei Kinnunen et al. wurden somit eine deutlich größere Patientenzahl in eine der höheren Blutungsklassen eingeteilt als in dieser Studie (24% vs. 13,7%).

Faktoren, die die Blutungsmenge beeinflussen, kann man in verschiedene Kategorien gliedern. Primär gibt es patientenspezifische Anamnesedaten, die das Blutungsrisiko erhöhen. Aus den Arbeiten von Dyke et al. und Kinnunen et al. werden folgende Variablen als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungsmenge genannt: Alter, weibliches Geschlecht, niedriger BMI, kritischer Patientenstatus und Dialysepflichtigkeit. Des Weiteren werden die präoperativ bestimmbar Laborparameter GFR, Anämie und Hämatokrit als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungsmenge genannt.[7][43] Eine weitere Variable, die sich teils aus den genannten Variablen bestimmen lässt ist der Euroscore, der ebenfalls das Risiko für eine Blutung erhöhen soll.[7] Einige der genannten Faktoren sind allgemein dafür bekannt das OP-Risiko zu erhöhen.[52]

Das Alter mit seinen damit verbundenen Komorbiditäten erhöht sowohl das OP-, als auch das Blutungsrisiko, wie Kinnunen et al. postuliert.[43] In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung innerhalb der Blutungsgruppen

nachgewiesen werden. Die Variable Alter ist allerdings ein gutes Beispiel für mögliche Zusammenhänge zwischen den Variablen. Allgemein bekannt ist, dass mit zunehmendem Alter die Nierenfunktion und somit die bestimmbare GFR abnimmt.[53][54] Gleichzeitig steigt damit das Risiko an einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz zu leiden. Beide Variablen (GFR, Dialyse) wurden von Kinnunen et al. als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungsmenge genannt.[43] Auch in unserem Patientenkollektiv finden sich häufiger Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und verminderter Kreatinin-Clearance in der Blutungsgruppe. In Zusammenhang mit der Niereninsuffizienz, kann ein Erklärungsansatz für die Variable der präoperativen Anämie gegeben werden. Die Anämie entsteht, neben anderen Ursachen, durch einen bei Niereninsuffizienz vorliegenden EPO-Mangel. Welcher Faktor schließlich ausschlaggebend das Blutungsrisiko erhöht, ist anhand statistischer Berechnungen schwer zu bestimmen. Auch ist es fraglich, ob eine Reduzierung der pathophysiologischen Zusammenhänge auf einige signifikante Variablen sinnvoll ist.

Neben den bereits genannten Faktoren, sind die Variablen weibliches Geschlecht und BMI bei Kinnunen et al. als unabhängige Risikofaktoren genannt.[43] Allgemein kann man festhalten, dass sich in unserem Patientenkollektiv deutlich mehr Männer als Frauen befinden. Dies deckt sich mit der allgemeinen Erkenntnis, dass das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist und Männer deutlich häufiger an einer KHK oder einem ACS erkranken.[13][55] In der Studie von Kinnunen et al. finden sich ebenfalls deutlich mehr Männer als Frauen (78,9% vs. 21,1%). In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung innerhalb der Blutungsgruppen gezeigt werden, sodass wir den von Kinnunen et al. postulierten Risikofaktor nicht bestätigen können.[43] Grund für das häufigere Vorkommen von Frauen in den höheren Blutungsgruppen bei Kinnunen et al. könnte sein, dass Frauen im Allgemeinen in höherem Alter und mit einem höheren Euroscore-Wert operiert werden, wie Nuru et al. in ihrer kürzlich veröffentlichten Studie zeigen.[56] Gleichzeitig kann man bei Frauen signifikant häufiger eine präoperative Niereninsuffizienz mit Anämie nachweisen.[57] Dyke et al. nennen den Euroscore als unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Blutungsneigung.[7] Dafür konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Insgesamt höhere Euroscore-Werte bei Patienten aus der Blutungsgruppe findet sich jedoch auch in diesem Patientenkollektiv. Ursächliche Faktoren für die höheren Euroscore-Ergebnisse in Gruppe 2 können der höhere Anteil von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion,

mit Insulin therapiertem Diabetes mellitus und notfallmäßiger OP-Dringlichkeit in dieser Gruppe sein. Diese drei Parameter treten bei den Blutungspatienten häufiger auf und fließen in die Berechnung des Euroscores ein.

Als letzte patientenspezifische Anamnesevariable nennen Kinnunen et al. einen reduzierten BMI als Risikofaktor für eine erhöhte Blutung.[43] In dieser Studie konnte der negative Einfluss eines niedrigeren BMIs auf das Blutungsrisiko bestätigt werden. Der negative Effekt auf die postoperative Blutungsmenge, Komplikationsraten und Mortalität ist aus anderen Arbeiten bekannt.[58][59] In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme des BMI bis zur Adipositas, das Risiko für postoperative Blutungskomplikationen jedoch nicht reduziert.[60][61] Somit kann man davon ausgehen, dass BMI-Werte im Normalgewichtsbereich bis zum leichten Übergewicht seltener mit Blutungskomplikationen assoziiert sind.

Neben den patientenspezifischen Anamnesevariablen gibt es operationsspezifische Variablen, die Einfluss auf das Blutungsrisiko haben. Kinnunen et al. nennen die dringliche oder notfallmäßige OP-Dringlichkeit sowie das on-pump-OP-Verfahren, Dyke et al. die kardiopulmonale Bypasszeit als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungsmenge.[7][43] Obwohl in der vorliegenden Arbeit, die OP-Dringlichkeit Notfall im Patientenkollektiv der Blutungsgruppe (Gruppe 2) signifikant häufiger vorkam, hatte diese Variable keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungsmenge. Dass sich diese Variable bei Kinnunen et al. signifikant zeigte, könnte daran liegen, dass 54,4% der Patienten dringlich oder notfallmäßig operiert wurden. In der vorliegenden Studie wurden lediglich 16,3% der Patienten dringlich oder notfallmäßig operiert. Bei weiterer Analyse zeigt sich, dass 47,7% der Patienten bei Kinnunen et al. kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten haben und dann herzchirurgisch operiert wurden.[43] Daraus kann man schließen, dass die medizinische Versorgung im Münchener Raum anders organisiert ist, als im Gebiet um Oulu, Finnland. Hier werden mehr Patienten einer primär nicht-chirurgischen (anzunehmender Weise einer Koronarangiographie mit Stentimplantation) Therapie zugeführt als in Finnland, wo in mehr als 50% der Fälle eine dringliche oder notfallmäßige herzchirurgische Versorgung erfolgte.

Für den von Kinnunen et al. postulierten Risikofaktor on-pump-OP-Verfahren, also die Operation mit HLM, konnte in dieser Arbeit kein Nachweis geliefert werden. Im Gegenteil wurden in dieser Studie sogar signifikant mehr Patienten mit OPCAB-OP-Verfahren in der Blutungsgruppe registriert. Grundsätzlich ist schon lange bekannt, dass die Verwendung der HLM zur Aktivierung und dem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren

führt.[62] Durch den so erworbenen Mangel an Gerinnungsfaktoren kann es nachfolgend zu vermehrten Nachblutungen kommen. Ein Grund, wieso sich in der vorliegenden Studie das OPCAB-Verfahren signifikant häufiger in der Blutungsgruppe zeigte, könnten die an der LMU verwendeten Indikationskriterien zum OPCAB-Verfahren sein. Dieses wird zum einen bei isolierter LAD-Stenose favorisiert. Des Weiteren erfolgt die Indikationsstellung zum OPCAB-Verfahren z.B. aufgrund der Multimorbidität eines Patienten durch die grundsätzlich ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Auch wird das OPCAB-Verfahren an der LMU bei Patienten mit einer frischen Myokardischämie angewandt, welche aufgrund der Therapie mit thrombozytenaggregations- und gerinnungshemmenden Medikamenten ein höheres Blutungsrisiko haben. In Einklang mit dem OP-Verfahren mit HLM steht die von Dyke et al. genannte Bypasszeit.[7] Mit der Dauer der extrakorporalen Zirkulation kommt es zur vermehrten Aktivierung und Verbrauch der Gerinnungsfaktoren, was nachfolgend zur einer erhöhten Blutungsneigung führen kann.

In der vorliegenden Studie zeigte sich der intraoperative Einsatz einer IABP als signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Blutungsmenge. Der Einsatz einer IABP dient der mechanischen Kreislaufunterstützung und zur Ökonomisierung der Herzarbeit bei therapieresistenter Herzinsuffizienz im Low-Cardiac-Output.[63] Diese Variable spiegelt somit wieder, dass sich der Patient beim Einsatz und Verwendung der IABP in einem kreislaufinstabilen, kritisch kranken Zustand befunden hat. Herzchirurgische Patienten mit IABP werden an der LMU standardmäßig mittels i.v.-Heparinisierung antikoaguliert, mit einer Ziel-PTT von >50sec. Wie viele Patienten tatsächlich so therapiert wurden, wurde in dieser Arbeit nicht erhoben. Grundsätzlich erhöht die systemische Heparinisierung das Blutungsrisiko. Die aktuelle S3-Leitlinie zum Einsatz einer IABP in der Herzchirurgie empfiehlt keine generelle Indikation zum Gebrauch von Antikoagulantien unter IABP-Therapie. Laut Leitlinie solle die Indikationsstellung aufgrund der Grunderkrankung und der Komorbiditäten des Patienten erfolgen.[64] Neben der IABP wurden vier Patienten im Studienkollektiv eine ECMO implantiert. Vor allem die ECMO-Therapie führt zu einer starken systemischen Inflammationsreaktion, ähnlich dem SIRS, mit Aktivierung des extrinsischen und intrinsischen Gerinnungssystems, des Komplementsystems, der Thrombozyten und weiteren Blutbestandteilen.[65] Eine systemische Heparinisierung ist deshalb unabdingbar. Außerdem besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko im Bereich der Kanülierungsstellen,

besonders bei zentral implantierter ECMO. Das System ist deshalb mit einem hohen Blutungsrisiko assoziiert.[66][67].

#### **4.2.3 Diskussion der 3. und 4. Fragestellung: *Beeinflusst eine erhöhte Blutungsrate das Patientenoutcome? Hat die Einteilung in eine höhere UDPB-Class Einfluss auf die Mortalität? Welche sonstigen Faktoren haben Einfluss auf die Mortalität?***

Aufgrund der thematischen Nähe und der gegenseitigen Abhängigkeiten der 3. und 4. Fragestellung erfolgt ihre Diskussion kombiniert, um Zusammenhänge und Kausalitäten besser darstellen zu können. In der vorliegenden Arbeit konnte der vielfältige Einfluss der Blutung auf das Patientenoutcome gezeigt werden. Die Patienten aus der Blutungsgruppe zeigten signifikant längere Beatmungszeiten, eine längere ICU-Verweildauer, gehäuft postoperative Komplikationen wie kardiopulmonale Reanimation, Low-Cardiac-Output-Syndrom, Dialysepflichtigkeit und wurden aufgrund der Blutung signifikant häufiger revidiert und vermehrt transfundiert. Bei der Testung der Einflusstärke der Blutung auf die Langzeitmortalität konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden, obwohl Patienten aus der Blutungsgruppe ein statistisch signifikant schlechteres Überleben zeigten. Kinnunen et al. konnten verschiedene negative Folgen durch die Blutung aufzeigen. Die Autoren fanden heraus, dass die Blutung vermehrt zu Low-Cardiac-Output-Syndrom, Apoplex, Dialysepflichtigkeit, verlängerter Behandlung mit positiv inotrop wirksamen Substanzen, längerer ICU-Verweildauer sowie einer erhöhten Krankenhaus- und Langzeitmortalität führt.[43] In einer weiteren Arbeit von Kinnunen et al. konnten die Autoren zeigen, dass auch bei elektiven Niedrigrisikopatienten (Euroscore <2%, Antikoagulantien abgesetzt) das Risiko für ein schlechteres Outcome mit zunehmender Blutungsmenge steigt.[68] Somit stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit in mehreren Punkten mit den Ergebnissen von Kinnunen et al. überein.

Anzumerken bleibt, dass bei diesen Fragestellungen viele verschiedene Faktoren berücksichtigt werden müssen und es ein komplexes Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren gibt. So entsteht durch den vermehrten Blutverlust ein erhöhter Bedarf an Transfusionen. Es ergibt sich jedoch durch die EK-Transfusion per se ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, wie mehrere Studien belegen konnten.[69][70] [71][72] Es gibt verschiedene Erklärungsansätze wie die EK-Gabe die Morbidität und Mortalität beeinflussen können. Zum einen nimmt man an, dass durch eine zunehmende Lagerungszeit der EKs die Deformierungsfähigkeit der einzelnen Erythrozyten abnimmt und es somit zu vermehrten Mikroinfarkten der Endstrombahn kommt.[73] Diese Annahme konnte aber in der Arbeit von Voorhuis et al. nicht belegt werden: Es wurde kein signifikanter Einfluss der Lagerungszeit auf mögliche Komplikationen

nachgewiesen.[74] Zum anderen scheint eine Ursache für die möglichen Komplikationen nach EK-Transfusion zu sein, dass das darin enthaltene freie Hämoglobin ein NO-Radikalfänger ist. Das freie Hämoglobin führt nach Transfusion zu einem NO-Mangel im Gefäßsystem des Patienten. Der NO-Mangel führt dann wiederum zu Gefäßspasmen, wie Rungatscher et al. in ihrer prospektiven klinischen Studie an Blut- und LIMA-Gefäßmaterial von 95 Patienten zeigen konnten.[75] Gross et al. wiesen nach, dass durch patientenspezifische Blutmanagement-Konzepte die Transfusionsrate, die Häufigkeit einer Nierenschädigung sowie die gesamte stationäre Verweildauer signifikant gesenkt werden können. Lediglich auf die stationäre Mortalität und die ICU-Verweildauer hat das Konzept keinen Einfluss gezeigt.[76]

Häufig muss aufgrund einer vermehrten Blutung eine Revisions-OP zur Blutstillung und Hämatomausräumung durchgeführt werden. Laut UDPB-Definitionskriterien bedingt das Kriterium Revision eine Einteilung in die UDPB-Class 3, die wiederum mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.[7] Haneya et al. zeigten, dass nicht die Revision an sich, sondern damit einhergehende Faktoren, wie eine erneute Abklemmung der Aorta mit kardiopulmonalem Bypass, Blutverlust mit Transfusionsbedarf sowie die hämodynamische Instabilität des Patienten Einfluss auf die Mortalität haben. Außerdem konnten sie nachweisen, dass der Revisionszeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hat und eine frühzeitige Revision das Patientenoutcome signifikant verbessert.[77]

Die verlängerte Beatmungszeit und ICU-Verweildauer sollten in Zusammenhang mit der Blutung und der Revision betrachtet werden. Durch diese und weitere durch die postoperative Blutung bedingten Komplikationen, verlängert sich häufig die Intensivpflichtigkeit eines Patienten. In der vorliegenden Studie konnte der signifikante Einfluss der Blutung auf die ICU-Verweildauer nachgewiesen werden. Auch die Patienten aus der Studie von Kinnunen et al. zeigten mit steigender UDPB-Class eine längere ICU-Aufenthaltsdauer.[43] Heimrath et al. wiesen nach, dass ein ICU-Aufenthalt länger als 48h per se mit einem signifikant schlechteren Patientenoutcome assoziiert ist, wobei in der Studie nicht darauf eingegangen wird, aus welchem Grund die Patienten länger intensivpflichtig waren.[78]

Wie bereits im Abschnitt 4.2.2 erwähnt, zeigte sich eine Erhöhung des Blutungsrisikos bei reduzierter Nierenfunktion. Gleichzeitig konnte diese Arbeit einen signifikanten Einfluss der Variable postoperative Dialysepflichtigkeit auf die Langzeitmortalität zeigen. Gleiche Ergebnisse zeigten sich bei Kinnunen et al.[43] Zu beachten ist, dass die

postoperative Dialysepflicht durch eine bereits präoperativ eingeschränkte und sich intraoperativ verschlechterte Nierenfunktion bedingt sein kann, oder aufgrund verschiedener Ursachen, z.B. eines hypovolämischen Schocks durch akuten Blutverlust, welcher auch bei nierengesunden Patienten entstehen kann.[79][80] Grundsätzlich haben nierenkranke und dialysepflichtige Patienten eine höhere Mortalität als ein gesundes Vergleichskollektiv.[81] Die Niere mit ihren vielfältigen Funktionen auf den menschlichen Organismus, scheint somit ein zentrales Schlüsselorgan für die präoperative Risikoeinschätzung, den klinischen Verlauf und das Outcome herzchirurgischer Patienten zu sein. Wichtig ist also, die Nierenfunktioneinschränkung sowohl prä-, intra- als auch postoperativ frühzeitig zu detektieren und somit eine Nierenschädigung bestmöglich zu verhindern.

Mehrere Autoren beschäftigten sich mit dem Einfluss des OP-Verfahrens und des Geschlechts auf die Mortalität. Aus statistischen Gründen konnte in dieser Arbeit die Einflussstärke des OP-Verfahrens auf die Mortalität nicht getestet werden. In der Single-Center Studie von Matkovic et al. konnten die Autoren zeigen, dass Patienten, die dem OPCAB-Verfahren zugeführt wurden, ein höheres Risikoprofil aufwiesen, jedoch im medianen Langzeit-Follow-Up von 44 Monaten gleich gute Ergebnisse in Bezug auf das Überleben, Komplikationen und die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation zeigten.[82] Im Vergleich dazu, konnte in der großangelegten Studie von Raja et al. eine geringere 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit OP unter Verwendung der HLM gezeigt werden. Die Patienten wiesen ein geringeres Risiko auf, aufgrund von einer Nachblutung revidiert werden zu müssen. Im medianen Langzeit-Follow-Up von 12 Jahren zeigten sich auch bei Raja et al. keine OP-verfahrensabhängigen Mortalitätsunterschiede.[83]

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Gesamtmortalität von 0,5% im 30-Tage-Follow-Up und von 9% über den medianen Follow-Up-Zeitraum von 54 Monaten. Damit liegt die 30-Tages-Mortalität der LMU-Patienten deutlich unter dem deutschen Durchschnitt nach isolierter Koronarchirurgie (im Jahr 2018 bei 3,29%).[84] Bei Betrachtung des Langzeitüberlebens zeigt sich eine vergleichbare Mortalität isländischer Patienten in einer nationalen Follow-Up-Studie bei Patienten nach Bypass-OP unter Verwendung der LIMA und venösem Bypassmaterial von Johannesdottir et al.. Dort lag die 5-Jahresmortalität bei 10,1%. [85] Vergleicht man die 30-Tages-Mortalitätsraten dieser Studie mit den Ergebnissen von Dyke et al. und Kinnunen et al. ist sie in beiden Fällen deutlich geringer als bei den Vergleichsarbeiten. Sie beträgt 0,3% der Patienten aus UDPB-Class 0-2 und 1,8% bei UDPB-Class 3-4. Bei Dyke et al. steigt die adjustierte

Mortalität von 0,8% in UDPB-Class 1 auf 7,8% in UDPB-Class 4.[7] Noch extremer entwickelt sich die Mortalitätsrate bei der Studie von Kinnunen et al. Sie steigt von 0% in UDPB-Class 0 und 1 auf 21,1% in UDPB-Class 4.[43] Gründe für die höhere Mortalität in den Vergleichsarbeiten könnten bereits genannte Faktoren sein, nämlich, dass bei Dyke et al. auch andere herzchirurgische Operationen berücksichtigt wurden und bei Kinnunen et al. viele Notfall-Operationen eingeschlossen wurden.[7][43] Auffallend ist, dass auch in einer weiteren Studie von Kinnunen et al., mit elektiven Niedrigrisikopatienten die stationäre Mortalität bei Patienten in UDPB-Class 3 und 4 mit 4,2% deutlich höher ist.[68] Dass die 30-Tages-Mortalität in der vorliegenden Studie sowohl im deutschen, als auch im internationalen Vergleich deutlich geringer ist, könnte auf das recht kleine Patientenkollektiv zurückzuführen sein. Sie lässt sich jedoch positiv hervorheben.

Sowohl für das 30-Tages-, als auch für das Langzeitüberleben konnten in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht festgestellt werden. Anzumerken bleibt, dass beide Todesfälle im 30-Tage-Follow-Up Frauen waren. Dies deckt sich mit der Erkenntnis von Nuru et al. in deren Studie Frauen eine höhere 30-Tagesmortalität aufwiesen.[56] Jedoch waren in dieser Studie die Frauen signifikant älter und wiesen höhere Risikoscorewerte auf. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Johnston et al. bei der die Frauen im Schnitt ebenfalls deutlich älter und multimorbider waren und sowohl im 30-Tages-, als auch im Langzeit-Follow-Up eine höhere Mortalität zeigten.[86] Im Gegensatz dazu zeigten Frauen in der Studie von Nuru et al. ein signifikant besseres Überleben im Langzeit-Follow-Up.[56] Mit der Frage, ob das OP-Verfahren geschlechtsabhängige Auswirkungen auf das Überleben hat, beschäftigten sich die niederländischen Autoren Ter Woorst et al.. Sie fanden heraus, dass, über beide Geschlechter hinweg, Patienten aus der OPCAB-Gruppe weniger transfundiert werden mussten. Im 30-Tages-Überleben konnten sie keine geschlechtsspezifischen Überlebensunterschiede, abhängig vom OP-Verfahren, feststellen. Bei Betrachtung des etwas längeren 120-Tage-Follow-Ups, ließen sich signifikant bessere Überlebensdaten bei Frauen nach OPCAB-Verfahren nachweisen.[87] Zusammenfassend kann man somit festhalten, dass Frauen zwar deutlich seltener koronarchirurgisch operiert werden, sie aber durch des meist höheren Alters und der damit verbundenen Komorbiditäten ein erhöhtes postoperatives Mortalitätsrisiko haben. Vor allem im langfristigen Verlauf haben sie jedoch, unter Einbezug ihres meist höheren Alters, ein vergleichbares bis besseres Überleben. Ob und in welcher Weise das OP-Verfahren langfristig Auswirkung auf das Überleben hat, müssen weitere Studien zeigen.

**4.2.4 Diskussion der 5. Fragestellung: *Ist die UDPB-Klassifikation ein geeignetes Instrument, um das perioperative Blutungsrisiko bei Bypasspatienten abzuschätzen?***

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass, analog zu den Ergebnissen von Dyke et al. und Kinnunen et al., die Wahrscheinlichkeit postoperativer Komplikationen und eines schlechteren Outcomes mit zunehmender UDPB-Class steigt.[7][43] Braschia et al. verglichen in ihrer Studie mehrere Blutungs-Scores untereinander und auf ihre prädiktive Voraussagekraft für verschiedene Komplikationen. Sie kamen zu dem Schluss, dass Anhand der Einteilung in eine UDPB-Class 0-4 das Risiko eines postoperativen Apoplexes, einer Mediastinitis, einer akuten Niereninsuffizienz Grad 3 und der frühen Mortalität zufriedenstellend abgeschätzt werden kann. Jedoch konnte in ihrer Analyse die „European registry of Coronary Artery Bypass Grafting“ (E-CABG)-Klassifikation die genannten Variablen noch genauer abschätzen als die UDPB-Klassifikation.[6] Es existiert bisher nur eine Arbeit, in der das Autorenteam um Greiff et al. die Prädiktionskraft der UDPB-Class auf eine erhöhte Blutung getestet hat.[88] Sie bedienten sich hierfür verschiedener Modelle, in die präoperative Variablen eingeschlossen wurden. Sie kamen zu dem Schluss, dass die klinische Anwendbarkeit der UDPB-Class mittels eines Modells sehr begrenzt ist. Zwar erlaubt sie relativ gut, Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko auszumachen, Patienten mit erhöhtem Risiko könne sie allerdings schlecht herausfiltern.[88] Ein klinisch anwendbares Modell zur präoperativen Abschätzung, in welche Blutungsklasse ein Patient nach der OP kommen könnte, existiert somit noch nicht. Es ist fraglich, ob es überhaupt möglich ist ein solches Modell klinisch praktikabel und ausreichend sensitiv zu entwickeln. Die UDPB-Class bleibt somit vorerst eine wissenschaftliche Klassifikation. Sie ermöglicht es, Ergebnisse unterschiedlicher Studien, in der die Klassifikation zur Kategorisierung der postoperativen Blutungsmenge angewandt wurde, zu vergleichen.

### 4.3 Limitationen der vorliegenden Studie

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Erstens wurden die in der Studie verwendeten Daten retrospektiv erhoben. Dadurch konnten nicht für alle Parameter vollständige Datensätze akquiriert werden. Es konnte z.B. für die, in der Studie sehr wichtigen Parameter, der postoperativen Blutungsmengen nicht auf die Stunde genaue Werte erhoben werden, da diese teilweise nicht dokumentiert wurden. Dies führt insgesamt zu ungenaueren Datensätzen. Des Weiteren ist es bei den vorliegenden Daten schwer nachvollziehbar, ob diese immer richtig in die Datenerfassungssysteme, OP-Protokolle und Intensivkurven eingespeist wurden, aus denen die Daten teilweise erfasst wurden. Zweitens handelt es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv, vor allem im Vergleich zur Arbeit von Kinnunen et al. [43], um eine sehr kleine Stichprobe. Die kleinere Stichprobe limitiert einerseits die zur Verfügung stehenden Testvariablen bei den durchgeführten Regressionsanalysen, zum anderen macht sie signifikante Ergebnisse unwahrscheinlicher. Dies führt zu einer beschränkten Anwendbarkeit und Vergleichbarkeit auf andere Studien und Kollektive. Drittens wurde der postoperative Verlauf inklusive Komplikationen nur für den postoperativen stationären Verlauf in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der LMU erhoben. Daraus ergeben sich Ungenauigkeiten, da eventuell im weiteren externen stationären Verlauf aufgetretene Komplikationen nicht in die Analyse mit eingeflossen sind. Viertens gestaltete sich die Erhebung der Follow-Up-Daten als recht schwierig, da viele Patienten verzogen, oder die angegebenen Kontaktdaten nicht mehr aktuell waren. Die sich daraus ergebenden limitierten Follow-Up-Daten begrenzen die Aussagekraft des Therapieerfolges.

## 5. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten zeigen, dass Patienten mit erhöhter perioperativer Blutung, eingeteilt anhand der UDPB-Klassifikation, ein größeres Risiko für postoperative Komplikationen und ein schlechteres Outcome haben. Aufgrund der vielfältigen Ursachen und Folgen einer vermehrten perioperativen Blutung, wird es in Zukunft weiterhin wichtig sein, das Blutungsrisiko eines Patienten frühzeitig präzise abzuschätzen. Unterstützend dienen dem Kliniker dabei immer genauere Laborsysteme, mit denen die Blutbestandteile und deren Funktion genau bestimmt werden können. Des Weiteren ermöglicht die moderne Pharmakologie und Transfusionsmedizin die adäquate Therapie angeborener oder erworbener Gerinnungsstörungen. Trotz allem wird es, aufgrund einer Zunahme der Patientenkomplexität und unvorhergesehener chirurgischer Komplikationen, in Zukunft nicht möglich sein, das Blutungsrisiko jedes Patienten immer exakt vorherzusagen. Somit wird jede chirurgische, wie herzchirurgische Operation mit einem gewissen Blutungsrisiko behaftet bleiben.

Mit der UDPB-Klassifikation wurde von Dyke et al. [7] eine klinisch praktikable Klassifikation entwickelt, um eine stattgefundene Blutung zu klassifizieren. Auch lässt sich in dieser und den Vergleichsarbeiten, eine Zunahme der negativen Folgen einer vermehrten Blutung, analog zur Einteilung in eine UDPB-Klasse zeigen. Ob sich die UDPB-Klassifikation gegen andere Klassifikationen als wissenschaftliches Klassifikationsinstrument der perioperativen Blutung durchsetzen kann, bleibt abzuwarten. Festzuhalten bleibt, dass durch die Anwendung der UDPB-Klassifikation in wissenschaftlichen Studien, die Studienkollektive in einer Weise genormt werden und somit besser zu vergleichen sind. Somit wäre es wünschenswert, dass die UDPB-Klassifikation, oder eine andere, ähnlich gute Klassifikation, standardmäßig in die wissenschaftliche Bearbeitung herzchirurgischer Studien mit aufgenommen werden würde.

## 6. Zusammenfassung:

Die aortokoronare Bypassoperation ist die weltweit am häufigsten durchgeführte herzchirurgische Operation. Sie ist assoziiert mit einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko, oft ausgelöst durch die präoperative Therapie mit potenten Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien. 2014 wurde die „Universal Definition of Perioperative Bleeding“ (UDPB-)Klassifikation von Dyke et al. [7] entwickelt, die es ermöglicht, das Blutungs- und damit verbundene Mortalitätsrisiko eines herzchirurgischen Patienten zu klassifizieren. Ziel dieser Arbeit ist es, anhand eines isolierten Bypasspatientenkollektivs, den Einfluss einer vermehrten perioperativen Blutung, klassifiziert anhand der UDPB-Klassifikation, auf das Patientenoutcome und die Mortalität zu testen.

Dazu wurden präoperative, intraoperative und postoperative Daten von 410 Patienten aus dem Jahr 2014 der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der LMU retrospektiv erhoben. Langzeit-Follow-Up-Daten wurden telefonisch erhoben. Follow-Up-Daten konnten für 324 Patienten (79%) im medianen Follow-Up von 4,3 Jahren erhoben werden. Anhand der UDPB-Klassifikationskriterien erfolgte die Einteilung der Patienten in die UDPB-Class 0-4. Anschließend erfolgte eine Gruppierung der Daten in Gruppe 1 (UDPB-Class 0-2; nicht erhöhte Blutungsmenge) und Gruppe 2 (UDPB-Class 3-4, erhöhte Blutungsmenge) und die statistische Auswertung der Daten mittels SPSS.

Es zeigte sich, dass Patienten aus der Blutungsgruppe signifikant häufiger notfallmäßig operiert wurden (13% vs. 5%;  $p=0,016$ ) und intraoperativ eine IABP implantiert bekamen (12,5% vs. 2,5%;  $p<0,001$ ). Des Weiteren traten postoperative Komplikationen wie Reanimationspflicht ( $p=0,002$ ), Dialysepflicht ( $p<0,001$ ), Low-Cardiac-Output-Syndrom ( $p<0,001$ ) verbunden mit einem signifikant längeren ICU-Aufenthalt ( $p=0,033$ ) signifikant häufiger auf. Patienten aus Gruppe 2 wurden häufiger revidiert und ebenso transfundiert. Sowohl im 30-Tages-, als auch im Langzeit-Follow-Up zeigten sie ein signifikant schlechteres Überleben (30-Tage: 1,8% vs. 0,3%;  $p=0,016$ ; Langzeit: 16,1% vs. 7,9%;  $p=0,043$ ).

Logistische Regressionsanalysen identifizierten den BMI (OR= 0,89 [0,83-0,97]  $p=0,004$ ) und die intraoperative IABP-Implantation (OR= 5,0 [1,74-14,34]  $p=0,003$ ) als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungsmenge. In der Testung der Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität im Langzeitverlauf zeigten sich das Alter (OR= 1,07 [1,01-1,13]  $p=0,014$ ) und die

postoperative Dialyse (OR= 11,27 [2,11-60,21] p=0,005) als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität.

Obwohl die vermehrte Blutung mit postoperativen Komplikationen und einem insgesamt schlechteren Patientenoutcome assoziiert ist, konnte in dieser Arbeit kein direkter Einfluss der Blutung auf die Patientensterblichkeit nachgewiesen werden.

**Literatur:**

1. Todesursachenstatistik 2017 Statistisches Bundesamt.  
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle.html>. Zugegriffen: 05. August 2019
2. World Health Organization (2017) Cardiovascular diseases (CVDs).  
[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).  
Zugegriffen: 06. Oktober 2019
3. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2015) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gemeinsam getragen von RKI und Destatis, Berlin
4. Statistisches Bundesamt Krankheitskosten im Jahr 2015. [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=DB42B104B69BC2BFF77907EAA5362991.GO\\_1\\_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1565006601398&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=23211-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=DB42B104B69BC2BFF77907EAA5362991.GO_1_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1565006601398&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=23211-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf). Zugegriffen: 05. August 2019
5. Deutsche Herzstiftung e.V. (Hrsg) Deutscher Herzbericht 2018.  
30. Deutscher Herzbericht Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland
6. Brascia D, Reichart D, Onorati F, Perrotti A, Ruggieri VG, Bounader K, Verhoye JP, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Mariscalco G, Gherli R, Rubino AS, Feo M de, Bancone C, Gatti G, Santini F, Dalén M, Saccocci M, Faggian G, Tauriainen T, Kinnunen E-M, Nicolini F, Gherli T, Rosato S, Biancari F (2017) Validation of Bleeding Classifications in Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol* 119(5):727–733. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.027

7. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M, Murphy GJ, Sellke FW, Shore-Lesserson L, Heymann C von, Ranucci M (2014) Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery.  
J Thorac Cardiovasc Surg 147(5):1458-1463.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.10.070
8. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G (2013) Major bleeding, transfusions, and anemia. The deadly triad of cardiac surgery.  
Ann Thorac Surg 96(2):478–485. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.03.015
9. Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA (2013) Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery.  
J Cardiothorac Vasc Anesth 27(4 Suppl):S20-34. doi:10.1053/j.jvca.2013.05.014
10. Lüllmann-Rauch R, Paulsen F (2012) Taschenlehrbuch Histologie. 10 Tabellen, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
11. Erdmann E (Hrsg) (2011) Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße, 8. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
12. Yusuf S, Hawken S, Ôunpoo S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study). Case-control study.  
The Lancet 364(9438):937–952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
13. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013) Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56(5-6):650–655. doi:10.1007/s00103-013-1666-9
14. Hartmann F, Stierle U (2014) Koronare Herzkrankheit. In: Stierle U, Probst-Wiemuth B (Hrsg) Klinikleitfaden Kardiologie. [mit dem Plus im Web ; Zugangscod im Buch], 5. Aufl. Elsevier; Elsevier Urban & Fischer, München, S 41–154

15. Silbernagl S, Lang F, Gay R (Hrsg) (2013) Taschenatlas Pathophysiologie, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
16. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (Hrsg) (2016) ESC Pocket Guidelines // Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI/ACS). Version 2015, 2. Aufl. Pocket-Leitlinien. Börm Bruckmeier, Grünwald
17. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (Hrsg) (2017) Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit persistierender ST-Streckenhebung. Pocket-Leitlinien. Börm Bruckmeier
18. Karow T, Lang-Roth R (Hrsg) (2016) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis, 24. Aufl. Thomas Karow
19. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Hrsg) (2019) Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung. 5. Auflage, 5. Aufl. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
20. Stierle U, Hartmann F (2014) Die Bedeutung kardiovaskulärer Risikofaktoren. In: Stierle U, Probst-Wiemuth B (Hrsg) Klinikleitfaden Kardiologie. [mit dem Plus im Web ; Zugangscod im Buch], 5. Aufl. Elsevier; Elsevier Urban & Fischer, München, S 1–13
21. Bauer T, Hamm C (2015) Patienten nach Stentimplantation. Worauf ist zu achten? Dtsch Arztebl International 112(12):1–4. doi:10.3238/PersKardio.2015.03.20.01

22. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO (2019) 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization.  
Eur Heart J 40(2):87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
  
23. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn J-M, Boersma E, Christiansen EH, Domanski MJ, Farkouh ME, Flather M, Fuster V, Hlatky MA, Holm NR, Hueb WA, Kamallesh M, Kim Y-H, Mäkikallio T, Mohr FW, Papageorgiou G, Park S-J, Rodriguez AE, Sabik, Joseph F, 3rd, Stables RH, Stone GW, Serruys PW, Kappetein AP (2018) Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease. A pooled analysis of individual patient data.  
The Lancet 391(10124):939–948. doi:10.1016/S0140-6736(18)30423-9
  
24. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW et al (2016) Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease.  
N Engl J Med 375(23):2223–2235. doi:10.1056/NEJMoa1610227
  
25. Giacoppo D, Colleran R, Cassese S, Frangieh AH, Wiebe J, Joner M, Schunkert H, Kastrati A, Byrne RA (2017) Percutaneous Coronary Intervention vs Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Left Main Coronary Artery Stenosis. A Systematic Review and Meta-analysis.  
JAMA Cardiol 2(10):1079–1088. doi:10.1001/jamacardio.2017.2895
  
26. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, Adabag S, Canoniero M, Yannopoulos D, Brilakis ES (2013) Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease. A meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies.  
J Am Coll Cardiol 62(16):1421–1431. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.033
  
27. Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Brenner B (Hrsg) (2014) Physiologie, 7. Aufl. Georg Thieme Verlag; Thieme, Stuttgart

- 
28. Silbernagl S, Lang F, Gay R (Hrsg) (2013) Taschenatlas Pathophysiologie, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
  29. Karow T., Lang-Roth R. (Hrsg) (2018) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis, 26. Aufl
  30. Behrends JC (Hrsg) ((c) 2017) Physiologie, 3. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
  31. WHO (Hrsg) (2011(WHO/NMH/NHD/MNM/11.1)) Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin und Mineral Nutrition Information System, Geneva
  32. Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S (Hrsg) (2015) Die Intensivmedizin, 12. Aufl. Springer, Berlin
  33. Theusinger OM, Felix C, Spahn DR (2012) Strategies to reduce the use of blood products. A European perspective. *Curr Opin Anaesthesiol* 25(1):59–65. doi:10.1097/ACO.0b013e32834dec98
  34. Lin DM, Lin ES, Tran M-H (2013) Efficacy and Safety of Erythropoietin and Intravenous Iron in Perioperative Blood Management. A Systematic Review. *Transfus Med Rev* 27(4):221–234. doi:10.1016/j.tmr.2013.09.001
  35. American Society of Anesthesiologists (2015) Practice Guidelines for Perioperative Blood Management. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology* 122(2):241–275. doi:10.1097/ALN.0000000000000463
  36. (2014) Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Mit 19 Tabellen, 4. Aufl. Dt. Ärzte-Verl., Köln
  37. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A (2008) Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery. A prospective observational study. *Transfusion* 48(10):2152–2158. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01827.x

- 
38. Abrantes JA, Solms A, Garmann D, Nielsen EI, Jönsson S, Karlsson MO (2019) Relationship between factor VIII activity, bleeds and individual characteristics in severe hemophilia A patients.  
Haematologica. doi:10.3324/haematol.2019.217133
39. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Ghannam M, Sutton D, van Rensburg A, Karski J (2005) Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery. A propensity score–matched case-control analysis.  
Transfusion 45(1):26–34. doi:10.1111/j.1537-2995.2005.04216.x
40. Gödje O, Gallmeier U, Schelian M, Grünewald M, Mair H (2006) Coagulation Factor XIII Reduces Postoperative Bleeding After Coronary Surgery with Extracorporeal Circulation.  
Thorac Cardiovasc Surg 54(01):26–33. doi:10.1055/s-2005-872853
41. Euro-Score Rechner. <http://www.euroscore.org/calc.html>. Zugegriffen: 02. März 2018
42. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R (1999) European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE).  
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 16(1):9–13. doi:10.1016/S1010-7940(99)00134-7
43. Kinnunen E-M, Juvonen T, Airaksinen KEJ, Heikkinen J, Kettunen U, Mariscalco G, Biancari F (2014) Clinical significance and determinants of the universal definition of perioperative bleeding classification in patients undergoing coronary artery bypass surgery.  
J Thorac Cardiovasc Surg 148(4):1640-1646.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.07.040
44. Hosmer DW, Lemeshow S (2000) Applied Logistic Regression. Second Edition.  
John Wiley & Sons, Hoboken
45. Seese L, Sultan I, Gleason TG, Navid F, Wang Y, Kilic A (2019) The Impact of Preoperative Clopidogrel on Outcomes Following Coronary Artery Bypass Grafting.  
Ann Thorac Surg. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.03.082

46. Della Corte A, Bancone C, Spadafora A, Borrelli M, Galdieri N, Quintiliano SN, Bifulco O, Feo M de (2017) Postoperative bleeding in coronary artery bypass patients on double antiplatelet therapy. Predictive value of preoperative aggregometry. *Eur J Cardiothorac Surg* 52(5):901–908. doi:10.1093/ejcts/ezx181
  
47. Ranucci M, Baryshnikova E, Pistuddi V, Menicanti L, Frigiola A (2017) The effectiveness of 10 years of interventions to control postoperative bleeding in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 24(2):196–202. doi:10.1093/icvts/ivw339
  
48. Airaksinen KEJ, Biancari F, Karjalainen P, Mikkola R, Kuttala K, Porela P, Laitio T, Lip GYH (2011) Safety of coronary artery bypass surgery during therapeutic oral anticoagulation. *Thromb Res* 128(5):435–439. doi:10.1016/j.thromres.2011.05.021
  
49. Nenna A, Spadaccio C, Prestipino F, Lusini M, Sutherland FW, Beattie GW, Petitti T, Nappi F, Chello M (2016) Effect of Preoperative Aspirin Replacement With Enoxaparin in Patients Undergoing Primary Isolated On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol* 117(4):563–570. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.040
  
50. Hwang D, Lee JM, Rhee TM, Kim YC, Park J, Park J, Ahn C, Song YB, Hahn JY, Kim KB, Lee YT, Koo BK (2019) The Effects of Preoperative Aspirin on Coronary Artery Bypass Surgery. A Systematic Meta-Analysis. *Korean Circ J* 49(6):498–510. doi:10.4070/kcj.2018.0296
  
51. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P (2007) Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 49(6):734–739. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.003

52. Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht herz-thoraxchirurgischen Eingriffen. Gemeinsame Empfehlung der DGAI, DGCH und DGIM.  
Anästh Intensivmed 2017(58):349–364. doi:10.19224/ai2017.349
53. Hommos MS, Glassock RJ, Rule AD (2017) Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging.  
J Am Soc Nephrol 28(10):2838–2844. doi:10.1681/ASN.2017040421
54. Eriksen BO, Stefansson VTN, Jenssen TG, Mathisen UD, Schei J, Solbu MD, Wilsgaard T, Melsom T (2017) Blood pressure and age-related GFR decline in the general population.  
BMC Nephrol 18(1):77. doi:10.1186/s12882-017-0496-7
55. Robert Koch-Institut, Lange C (Hrsg) (2012) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert-Koch-Inst, Berlin
56. Nuru A, Weltzien JAH, Sandvik L, Tønnessen T, Bjørnstad JL (2019) Short- and long-term survival after isolated coronary artery bypass grafting, the impact of gender and age.  
Scand Cardiovasc J:1–6. doi:10.1080/14017431.2019.1646430
57. Ogami T, Matsue Y, Kawasumi R, Tanabe H (2017) Prognostic implications of preoperative chronic kidney disease and anemia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.  
Surgery Today 47(2):245–251. doi:10.1007/s00595-016-1368-7
58. Nolan HR, Davenport DL, Ramaiah C (2013) BMI Is an Independent Preoperative Predictor of Intraoperative Transfusion and Postoperative Chest-Tube Output.  
Int J Angiol 22(1):31–36. doi:10.1055/s-0033-1333865

59. Schwann TA, Habib RH, Zacharias A, Parenteau GL, Riordan CJ, Durham SJ, Engoren M (2001) Effects of body size on operative, intermediate, and long-term outcomes after coronary artery bypass operation.  
Ann Thorac Surg 71(2):521–530. doi:10.1016/S0003-4975(00)02038-5
60. Braekkan SK, van der Graaf Y, Visseren FLJ, Algra A (2016) Obesity and risk of bleeding. The SMART study.  
J Thromb Haemost 14(1):65–72. doi:10.1111/jth.13184
61. Calabrò P, Moscarella E, Gragnano F, Cesaro A, Pafundi PC, Patti G, Cavallari I, Antonucci E, Cirillo P, Pignatelli P, Palareti G, Sasso FC, Pengo V, Gresele P, Marcucci R, Conte M, Fimiani F, Di Serafino L, Del Pinto M, Denas G, Pastori D, Eleonora C, Fierro T (2019) Effect of Body Mass Index on Ischemic and Bleeding Events in Patients Presenting With Acute Coronary Syndromes (from the START-ANTIPLATELET Registry).  
Am J Cardiol. doi:10.1016/j.amjcard.2019.08.030
62. Hartmann M., Boehm O., Koch A., Loer St., Zacharowski K. (Hrsg) (2005) Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation. Kardiotechnik, Düsseldorf
63. Ziemer G, Haverich A (Hrsg) (2010) Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen, 3. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
64. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (Hrsg) (2015) Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie. S3-Leitlinie 011/020: Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie aktueller Stand: Mai 2015
65. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF (2016) The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). A review of the pathophysiology.  
Crit Care 20(1):387. doi:10.1186/s13054-016-1570-4

- 
66. Oude Lansink-Hartgring A, Vries AJ de, Droogh JM, van den Bergh WM (2019) Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation - The role of anticoagulation and platelets.  
*Journal of Critical Care* 54:239–243. doi:10.1016/j.jcrc.2019.09.013
67. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, Kon Z, Lee J, Griffith B, Rajagopal K, Pham S (2016) Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support. ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis.  
*Ann Thorac Surg* 101(2):682–689. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.07.046
68. Kinnunen E-M, Feo M de, Reichart D et al (2017) Incidence and prognostic impact of bleeding and transfusion after coronary surgery in low-risk patients.  
*Transfusion* 57(1):178–186. doi:10.1111/trf.13885
69. Reeves BC, Murphy GJ (2008) Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery.  
*Current Opinion in Cardiology* 23(6):607–612.  
doi:10.1097/HCO.0b013e328310fc95
70. Engoren M, Schwann TA, Habib RH, Neill SN, Vance JL, Likosky DS (2014) The Independent Effects of Anemia and Transfusion on Mortality After Coronary Artery Bypass.  
*Ann Thorac Surg* 97(2):514–520. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.09.019
71. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD (2007) Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery.  
*Circulation* 116(22):2544–2552. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977
72. Möhnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, Kulier A, Böttiger BW, Levin J, Mangano DT (2011) Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients.  
*Intensive Care Med* 37(1):97–109. doi:10.1007/s00134-010-2017-z

- 
73. Wang D, Sun J, Solomon SB, Klein HG, Natanson C (2012) Transfusion of older stored blood and risk of death. A meta-analysis.  
Transfusion 52(6):1184–1195. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03466.x
74. Voorhuis FTR, Dieleman JM, Vooght KMK de, van Dijk D, van Herwerden LA, Peelen LM, van Klei WA (2013) Storage time of red blood cell concentrates and adverse outcomes after cardiac surgery. A cohort study.  
Ann Hematol 92(12):1701–1706. doi:10.1007/s00277-013-1832-z
75. Rungatscher A, Milani E, Covajes C, Hallström S, Gottin L, Guidi GC, Luciani GB, Faggian G (2017) Blood transfusions may impair endothelium-dependent vasodilatation during coronary artery bypass surgery.  
Microvasc Res 112:109–114. doi:10.1016/j.mvr.2017.04.001
76. Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR (2015) Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome.  
Transfusion 55(5):1075–1081. doi:10.1111/trf.12946
77. Haneya A, Diez C, Kolat P, Suesskind-Schwendi Mv, Ried M, Schmid C, Hirt SW (2015) Re-exploration for bleeding or tamponade after cardiac surgery. Impact of timing and indication on outcome.  
Thorac Cardiovasc Surg 63(1):51–57. doi:10.1055/s-0034-1390154
78. Heimrath OP, Buth KJ, Légaré J-F (2007) Long-term outcomes in patients requiring stay of more than 48 hours in the intensive care unit following coronary bypass surgery.  
Journal of Critical Care 22(2):153–158. doi:10.1016/j.jcrc.2006.09.009
79. Larsen R (Hrsg) (2018) Anästhesie, 11. Aufl. Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG, Philadelphia
80. Wang Y, Bellomo R (2017) Cardiac surgery-associated acute kidney injury. Risk factors, pathophysiology and treatment.  
Nat Rev Nephrol 13(11):697–711. doi:10.1038/nrneph.2017.119

81. Tölle M (2014) Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten – Brauchen wir neue Dialyseverfahren oder neue Dialyseregime?  
Dialyse aktuell 18(02):72–78. doi:10.1055/s-0034-1372684
82. Matkovic M, Tutus V, Bilbija I, Milin Lazovic J, Savic M, Cubrilo M, Aleksic N, Atanasijevic I, Andrijasevic V, Putnik S (2019) Long Term Outcomes of The Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting In A High-Volume Center.  
Sci Rep 9(1):8567. doi:10.1038/s41598-019-45093-3
83. Raja SG, Garg S, Soni MK, Rochon M, Marczin N, Bhudia SK, Robertis F de, Bahrami T (2019) On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting for patients needing at least two grafts. Comparative outcomes at 20 years.  
Eur J Cardiothorac Surg. doi:10.1093/ejcts/ezz261
84. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Berlin (Hrsg) (2019) Qualitätsreport 2019
85. Johannesdottir H, Arnadottir LO, Adalsteinsson JA, Axelsson TA, Sigurdsson MI, Helgadottir S, Helgason D, Gardarsdottir HR, Marteinsson SA, Geirsson A, Thorgeirsson G, Gudbjartsson T (2017) Favourable long-term outcome after coronary artery bypass grafting in a nationwide cohort.  
Scand Cardiovasc J:1–7. doi:10.1080/14017431.2017.1364418
86. Johnston A, Mesana TG, Lee DS, Eddeen AB, Sun LY (2019) Sex Differences in Long-Term Survival After Major Cardiac Surgery. A Population-Based Cohort Study.  
J Am Heart Assoc 8(17):e013260. doi:10.1161/JAHA.119.013260
87. Ter Woorst JF, Hoff AHT, Haanschoten MC, Houterman S, van Straten AHM, Soliman-Hamad MA (2019) Do women benefit more than men from off-pump coronary artery bypass grafting?  
Neth Heart J. doi:10.1007/s12471-019-01333-9

88. Greiff G, Pleym H, Stenseth R, Berg KS, Wahba A, Videm V (2015) Prediction of bleeding after cardiac surgery. Comparison of model performances: a prospective observational study.  
J Cardiothorac Vasc Anesth 29(2):311–319. doi:10.1053/j.jvca.2014.08.002

**Anhang:**

Tabelle 9: Einteilungskriterien der UDPB-Class (angelehnt an Dyke et al. [7])

UDPB-Class	Verzögerter Sternumverschluss	Drainagefördermenge in ml innerhalb von 12h postoperativ	Anzahl EKs	Anzahl FFPs	Anzahl TKs	Kryopräzipitat	ProThrombin-Konz.	rFVIIa	Rethorakotomie/Tamponade
- 0	Nein	<600	0	0	0	Nein	Nein	Nein	Nein
- 1	Nein	601-800	1	0	0	Nein	Nein	Nein	Nein
- 2	Nein	801-1000	2-4	2-4	≥1	Ja	Ja	Nein	Nein
- 3	Ja	1001-2000	5-10	5-10	n. a.	n. a.	n. a.	Nein	Ja
- 4	n. a.	>2000	>10	>10	n. a.	n. a.	n. a.	Ja	n. a.

Tabelle 10: Anamnesedaten angegeben in Mittelwert und Standardabweichung, Anzahl, Prozentangabe und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf zwei Nachkommastellen gerundet)

Variable	Gesamt (n=410)	UDPB-Class 0-2 (n=354)	UDPB-Class 3-4 (n=56)	p-Wert
<b>Kreatinin in ml/dl präoperativ</b>	1,10 ± 0,48	1,08 ± 0,45	1,23 ± 0,62	0,086
<b>pAVK</b>	132 (32,2%)	118 (33,3%)	14 (25,0%)	0,215
<b>AVK sonstige Gefäße</b>	6 (1,5%)	5 (1,4%)	1 (1,8%)	0,829
<b>AVK Hirngefäße</b>	81 (19,8%)	74 (20,9%)	7 (12,5%)	0,142
<b>Neurologie präoperativ</b>				0,51
- Keine	371(90,5%)	319 (90,1%)	52 (92,9%)	
- ZNS, zerebrovaskulär	29 (7,1%)	26 (7,3%)	3 (5,4%)	
- ZNS, andere	3 (0,7%)	2 (0,6%)	1 (1,8%)	
- peripher	7 (1,7%)	7 (2,0%)	0 (0%)	
<b>Vor-OPs</b>	10 (2,4%)	9 (2,5%)	1 (1,8%)	0,733
<b>Pulmologische Vorerkrankung präoperativ</b>				0,281
- COPD mit Dauermedikation	30 (7,3%)	26 (7,3%)	4 (7,1%)	
- COPD ohne Dauermedikation	7 (1,7%)	5 (1,4%)	2 (3,6%)	
- Allerg. Asthma	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
- Z.n. Tuberkulose	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)	
- Schlafapnoe	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)	
- Stimmbandtumor	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
- Schlafapnoe mit CPAP-Beatmung	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
<b>Infektion präoperativ</b>				0,09
- Bakteriämie/Sepsis	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
- Broncho/Pulmonal	3 (0,7%)	3 (0,8%)	0 (0%)	
- Tiefe Thoraxwundinfektion	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)	
- Peritonitis	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,8%)	
- Oberfl. Thoraxwundinfektion	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	

<b>Endokarditis präoperativ</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Reanimation präoperativ</b>	4 (1%)	4 (1,1%)	0 (0%)	0,424
<b>Beatmung präoperativ</b>	3 (0,7%)	2 (0,6%)	1 (1,8%)	0,319
<b>Inotropika iv präoperativ</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>IABP präoperativ</b>	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)	0,573
<b>Diabetes präoperativ</b>				0,297
- <i>Ja, diätisch behandelt</i>	9 (2,2%)	9 (2,5%)	0 (0%)	
- <i>Ja, orale Medikation</i>	79 (19,3%)	74 (20,9%)	5 (8,9%)	
- <i>Ja, Insulintherapie</i>	42 (10,2%)	34 (9,6%)	8 (14,3%)	
<b>NYHA-Stadium präoperativ</b>				0,717
- 1	308 (75,1%)	267 (75,4%)	41 (73,2%)	
- 2	59 (14,4%)	50 (14,1%)	9 (16,1%)	
- 3	41 (10,0%)	35 (9,9%)	6 (10,7%)	
- 4	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
<b>CCS-Stadium präoperativ</b>				0,172
- 1	9 (2,2%)	7 (2,0%)	2 (3,6%)	
- 2	103 (25,1%)	92 (26,0%)	11 (19,6%)	
- 3	163 (39,8%)	143 (40,4%)	20 (35,7%)	
<b>LVEF präop gruppiert</b>				0,58
- 0-30%	7 (1,7%)	5 (1,4%)	2 (3,6%)	
- 31-50%	95 (23,2%)	85 (24,1%)	10 (17,9%)	
- >50%	307 (74,9%)	264 (74,5%)	44 (78,6%)	
<b>Myokardinfarkt präoperativ</b>	127 (31,0%)	107 (30,2%)	20 (35,7%)	0,409
<b>Anzahl der Myokardinfarkte präoperativ</b>				
- 0	285 (69,5%)	246 (69,5%)	39 (69,6%)	
- 1	115 (28,0%)	99 (28,0%)	16 (28,6%)	
- 2	10 (2,4%)	9 (2,5%)	1 (1,8%)	
<b>Pulmonale Hypertonie präoperativ</b>	8 (2,0%)	7 (2,0%)	1 (1,8%)	0,923
<b>Euroscore gruppiert</b>				0,736

- <5%	378 (92,2%)	327 (92,4%)	51 (91,1%)	
- >= 5%	32 (7,8%)	27 (7,6%)	5 (8,9%)	

*Tabelle 11: Präoperative Medikation angegeben in Anzahl, Prozentangabe und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen*

	<b>Gesamt (n=410)</b>	<b>UDPB-Class 0-2 (n=354)</b>	<b>UDPB-Class 3-4 (n=56)</b>	<b>p- Wert</b>
<b>ASS-Therapie präoperativ</b>				0,990
- <i>Nein</i>	34 (8,3%)	30 (8,5%)	4 (7,1%)	
- <i>Ja</i>	365 (89,0%)	313 (88,4%)	52 (92,9%)	
- <i>Präoperativ pausiert ohne Angabe wie lange</i>	3 (0,7%)	3 (0,8%)	0 (0%)	
- <i>4 Tage präoperativ pausiert</i>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
- <i>3 Tage präoperativ pausiert</i>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
- <i>1 Tag präoperativ pausiert</i>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
- <i>Präoperativ iv- Loading mit 250mg</i>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
- <i>6 Tage präoperativ pausiert</i>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
- <i>Präoperativ iv- Loading mit 500mg</i>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
<b>Marcumar Pause &gt;2 Tage präoperativ</b>				0,965
- <i>Ja</i>	7 (1,7%)	6 (1,7%)	1 (1,8%)	
- <i>Nicht gegeben</i>	401 (97,8%)	346 (97,7%)	55 (98,2%)	
<b>Clopidogrel Pause &gt;5 Tage präoperativ</b>				0,139
- <i>Ja</i>	12 (2,9%)	11 (3,1%)	1 (1,8%)	
- <i>Nein</i>	62 (15,1%)	53 (15,0%)	9 (16,1%)	
- <i>Nicht gegeben</i>	331 (80,7%)	286 (80,0%)	45 (80,4%)	
- <i>1 Tag präoperativ 600 mg Loading</i>	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)	

- <i>Pausiert ohne genaue Angabe wie lange</i>	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)	
<b>Ticagrelor Pause &gt;5 Tage präoperativ</b>				0,616
- <i>Ja</i>	3 (0,7%)	3 (0,8%)	0 (0%)	
- <i>Nein</i>	3 (0,7%)	3 (0,8%)	0 (0%)	
- <i>Nicht gegeben</i>	402 (98%)	346 (97,7%)	56 (100%)	
<b>Prasugrel Pause &gt;5 Tage präoperativ</b>				0,074
- <i>Ja</i>	5 (1,2%)	4 (1,1%)	1 (1,8%)	
- <i>Nein</i>	3 (0,7%)	3 (0,8%)	0 (0%)	
- <i>Pausiert ohne genaue Angabe wie lange</i>	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
- <i>Nicht gegeben</i>	399 (97,3%)	345 (97,5%)	54 (96,4%)	
<b>Pradaxa präoperativ</b>				
- <i>Ja</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
- <i>Nein</i>	408 (99,5%)	352 (99,4%)	56 (100%)	
<b>Xarelto präoperativ</b>				0,007
- <i>Ja</i>	3 (0,7%)	1 (0,3%)	2 (3,6%)	
- <i>Nein</i>	405 (98,8%)	351 (99,2%)	54 (96,4%)	
<b>Eliquis präoperativ</b>				0,69
- <i>Ja</i>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
- <i>Nein</i>	407 (99,3%)	351 (99,2%)	56 (100%)	
<b>Weitere Gerinnungshemmer präoperativ</b>				0,089
- <i>keine</i>	401 (97,8%)	347 (98,0%)	54 (96,4%)	
- <i>Abciximab</i>	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
- <i>Tirofiban</i>	6 (1,5%)	5 (1,4%)	1 (1,8%)	
- <i>Argatroban</i>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	

*Tabelle 12: Präoperatives Labor angegeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf zwei Nachkommastellen gerundet)*

	<b>Gesamt (n=410)</b>	<b>UDPB-Class 0-2 (n=354)</b>	<b>UDPB-Class 3-4 (n=56)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>INR präoperativ</b>	397 (1,02±0,11)	341 (1,02±0,11)	56 (1,03±0,13)	0,265
<b>Quick präoperativ</b>	396 (98,85±15,48)	340 (99,27±15,27)	56 (96,30±16,59)	0,185
<b>PTT präoperativ</b>	396 (29,22±11,83)	340 (28,65±9,48)	56 (32,67±20,88)	0,162
<b>Thrombozytenzahl präoperativ</b>	399 (239,15±74,97)	343 (238,30±73,00)	56 (244,34±86,61)	0,577
<b>Hämoglobin präoperativ</b>	400 (14,08±1,65)	344 (14,08±1,61)	56 (14,06±1,92)	0,916
<b>Hämatokrit präoperativ</b>	400 (0,41±0,05)	344 (0,41±0,04)	56 (0,41±0,05)	0,643

Tabelle 13: Präoperative KHK-Einteilung und Klappenvitien angegeben in Anzahl, Prozentangabe und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen

	Gesamt (n=410)	UDPB-Class 0-2 (n=354)	UDPB-Class 3-4 (n=56)	p-Wert
<b>KHK-Grad</b>				0,285
- Keine KHK	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
- 1-Gefäß-KHK	9 (2,2%)	7 (2,0%)	2 (3,6%)	
- 2-Gefäß-KHK	63 (15,4%)	52 (14,7%)	11 (19,6%)	
- 3-Gefäß-KHK	336 (82%)	293 (82,8%)	43 (76,8%)	
<b>Hauptstammstenose</b>	152 (37,1%)	132 (37,3%)	20 (35,7%)	0,809
<b>Aortenvitium</b>				0,567
- kein	389 (94,9%)	335 (94,6%)	54 (96,4%)	
- Insuffizienz	19 (4,6%)	17 (4,8%)	2 (3,6%)	
- Stenose + Insuffizienz	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
<b>Mitralvitium</b>				0,142
- Kein	372 (90,7%)	324 (91,5%)	48 (85,7%)	
- Insuffizienz	37 (9,0%)	29 (8,2%)	8 (14,3%)	
<b>Trikuspidalvitium</b>				0,632
- Kein	391 (95,4%)	338 (95,5%)	53 (94,6%)	
- Insuffizienz	17 (4,1%)	14 (4,0%)	3 (5,4%)	

Tabelle 14: OP-Zeiten angeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen

Variable	Gesamt (n=410)	UDPB 0-2 (n=354)	UDPB 3-4 (n=56)	p-Wert
<b>OP-Zeit in min</b>	409 (229,9±57,7)	354 (229,0±56,2)	55 (235,6±66,6)	0,224
<b>Bypass-Zeit in min</b>	407 (94,4±43,1)	353 (94,2±43,9)	54 (95,7±37,9)	0,281
<b>X-Clamp in min</b>	407 (59,5±28,1)	353 (59,6±28,4)	54 (58,7±26,7)	0,475

Tabelle 15: Intraoperative Parameter angegeben in Anzahl, Prozentangabe, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen

	<b>Gesamt (n=410)</b>	<b>UDPB-Class 0-2 (n=354)</b>	<b>UDPB-Class 3-4 (n=56)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Dringlichkeit der OP</b>				0,358
- <i>Elektiv</i>	343 (83,7%)	298 (84,2%)	45 (80,4%)	
- <i>Dringend</i>	44 (10,7%)	40 (11,3%)	4 (7,1%)	
- <i>Notfall</i>	23 (5,6%)	16 (4,5%)	7 (12,5%)	0,016
<b>HLM intraoperativ</b>				0,037
- <i>ja</i>	391 (95,4%)	339 (95,8%)	52 (92,9%)	
- <i>nein</i>	17 (4,1%)	14 (4,0%)	3 (5,4%)	
- <i>EKZ in on-pump ohne Kardioplegie</i>	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
<b>Konversion zu HLM</b>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0,69
<b>Niedrigste Körpertemp. in °C</b>	392 (34,8±2,2)	341 (34,8±2,3)	51 (34,9±1,1)	0,814
<b>Kreislaufstillstand intraoperativ</b>	4 (1%)	3 (0,8%)	1 (1,8%)	0,509
<b>Eingeschränkte Hirnperfusion intraoperativ</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Intraoperative Reanimation</b>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0,69
<b>Herzchirurgisch voroperiert</b>	7 (1,7%)	5 (1,4%)	2 (3,6%)	0,248

Tabelle 16: Intraoperativ verwendetes Bypassmaterial angegeben in Anzahl, Prozentangabe und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen

	Gesamt (n=410)	UDPB-Class 0-2 (n=354)	UDPB-Class 3-4 (n=56)	p-Wert
<b>Anzahl Bypässe gesamt</b>				0,638
- 1	21 (5,1%)	16 (4,5%)	5 (8,9%)	
- 2	118 (28,8%)	103 (29,1%)	15 (26,8%)	
- 3	217 (52,9%)	188 (53,1%)	29 (51,8%)	
- 4	39 (9,5%)	33 (9,3%)	6 (10,7%)	
- 5	14 (3,4%)	13 (3,7%)	1 (1,8%)	
<b>Anzahl LIMA-Bypässe</b>				0,205
- 1	378 (92,2%)	329 (92,9%)	49 (87,5%)	
- 2	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)	
<b>Anzahl RIMA-Bypässe</b>				0,915
- 1	31 (7,6%)	27 (7,6%)	4 (7,1%)	
- 2	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
<b>Anzahl Radialis- Bypässe</b>				0,47
- 0	279 (68,0%)	242 (68,4%)	37 (66,1%)	
- 1	118 (28,8%)	99 (28,0%)	19 (33,9%)	
- 2	11 (2,7%)	11 (3,1%)	0 (0%)	
- 3	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
<b>Anzahl Venen-Bypässe</b>				0,39
- 0	70 (17,1%)	60 (16,9%)	10 (17,9%)	
- 1	141 (34,4%)	124 (35,0%)	17 (30,4%)	
- 2	170 (41,5%)	145 (41,0%)	25(44,6%)	
- 3	16 (3,9%)	12 (3,4%)	4 (7,1%)	
- 4	12 (2,9%)	12 (3,4%)	0 (0%)	

*Tabelle 17: Weitere intraoperative chirurgische Maßnahmen (Teil 2) angegeben in Anzahl und Prozentangabe für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen*

	<b>Gesamt (n=410)</b>	<b>UDPB-Class 0-2 (n=354)</b>	<b>UDPB-Class 3-4 (n=56)</b>
<b>Weitere chirurgische Maßnahmen intraoperativ</b>	11 (2,4%)	7 (2%)	4 (7,2%)
- A. carotis interna TEA mit Patchplastik	6 (1,4%)	5 (1,4%)	1 (1,8%)
- Intraoperative Bypassrevision	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- ventrale Patchplastik der Aorta ascendens mittels Perikardpatch	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)
- Thrombarterieektomie und Venenpatchplastik der RIVA	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)
- Inspektion und Entkalkung des rechtskoronaren Aortensegels	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)
- Thymektomie	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)

*Tabelle 18: Intraoperative Medikation pro kgKG angegeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen*

	<b>Gesamt (n=410)</b>	<b>UDPB 0-2 (n=354)</b>	<b>UDPB 3-4 (n=56)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Heparin in I.E./kgKG</b>	408 (421,92±111,66)	352 (423,48±107,2)	56 (412,108±137,14)	0,48
<b>Protamin in I.E./kgKG</b>	410 (520,51±148,38)	354 (518,85±150,45)	56 (531,02±135,31)	0,569

Tabelle 19: Intraoperativ verabreichte Transfusionen angegeben in Anzahl und Prozentangabe für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen

	Gesamt (n=410)	UDPB-Class 0-2 (n=354)	UDPB-Class 3-4 (n=56)
<b>Anzahl EKs à 300ml intraoperativ</b>			
- 0	237 (57,8%)	212 (59,9%)	25 (44,6%)
- 1	67 (16,3%)	58 (16,4%)	9 (16,1%)
- 2	65 (15,9%)	51 (14,4%)	14 (25,0%)
- 3	27 (6,6%)	22 (6,2%)	5 (8,9%)
- 4	7 (1,7%)	6 (1,7%)	1 (1,8%)
- 5	3 (0,7%)	3 (0,8%)	0 (0%)
- 6	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,8%)
- 9	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- 11	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)
<b>Fibrinogen in g intraoperativ</b>			
- 0	229 (55,9%)	193 (54,5%)	36 (64,3%)
- 2	100 (24,4%)	91 (25,7%)	9 (16,1%)
- 4	69 (16,8%)	61 (17,2%)	8 (14,3%)
- 6	8 (2,0%)	6 (1,8%)	2 (3,6%)
- 8	4 (1%)	3 (0,8%)	1 (1,8%)
<b>ProThrombinkonzentrat. in I.E. intraoperativ</b>			
- 0	255 (62,2%)	214 (60,5%)	41(73,2%)
- 1000	28 (6,8%)	26 (7,3%)	2 (3,6%)
- 1200	3 (0,7%)	2 (0,6%)	1 (1,8%)
- 1500	3 (0,7%)	2 (0,6%)	1 (1,8%)
- 2000	72 (17,6%)	65 (18,4%)	7 (12,5%)
- 2400	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- 3000	30 (7,3%)	28 (7,9%)	2 (3,6%)
- 3500	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- 4000	11 (2,7%)	10 (2,8%)	1 (1,8%)
- 5000	4 (1%)	4 (1,1%)	0 (0%)

- 7000	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- 8000	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)
<b>Anzahl FFPs à 250ml intraoperativ</b>			
- 0	192 (46,8%)	177 (50,0%)	15 (26,8%)
- 2	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,8%)
- 3	83 (20,2%)	73 (20,6%)	10 (17,9%)
- 4	51 (12,4%)	40 (11,3%)	11 (19,6%)
- 5	5 (1,2%)	4 (1,1%)	1 (1,8%)
- 6	65 (15,9%)	50 (14,1%)	15 (26,8%)
- 7	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)
- 8	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)
- 9	6 (1,5%)	4 (1,1%)	2 (3,6%)
- 10	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- 13	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)
<b>Anzahl TKs à 300 ml intraoperativ</b>			
- 0	242 (59,0%)	210 (59,3%)	32 (57,1%)
- 1	83 (20,2%)	74 (20,9%)	9 (16,1%)
- 2	71 (17,3%)	58 (16,1%)	13 (23,2%)
- 3	11 (2,7%)	10 (2,8%)	1 (1,8%)
- 4	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,8%)
- 9	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
<b>Faktor XIII in I.E. intraoperativ</b>			
- 0	408 (99,5%)	353 (99,7%)	55 (98,2%)
- 1250	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,8%)
<b>Faktor VII in 1000 I.E. intraoperativ</b>			
- 0	410 (100%)	354 (100%)	56 (100%)
<b>Faktor VIII in 1000 I.E. intraoperativ</b>			
- 0	409 (99,8%)	353 (99,7%)	56 (100%)
- 1	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)

Tabelle 20: Intraoperativ verabreichte Transfusionen angegeben in Mittelwert und Standardabweichung, Median und 25. - 75.Quartile, aufgeteilt nach der präoperativen Antikoagulation

	Keine Antikoagulation (n=23)	ASS (n=304)	ASS+ADP-Antagonist (n=65)	ASS +weiteres Medikament (n=5)	Antikoagulation ohne ASS (n=11)
<b>Anzahl EKs intraoperativ</b>					
- <i>mean±SD</i>	0,43±0,73	0,81±1,31	1,12±1,23	2,8±3,56	0,91±1,3
- <i>Median</i> (25.-75.Quartil)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	1 (0 – 2)	2 (0,5 – 5,5)	0 (0 – 2)
<b>Fibrinogen in g intraoperativ</b>					
- <i>mean±SD</i>	1,13±1,69	1,22±1,72	1,82±1,83	3,2±2,23	1,82±2,27)
- <i>Median</i> (25.-75.Quartil)	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	2 (0 – 2)	4 (1 – 5)	0 (0 – 4)
<b>ProThrombinkonz. in I.E. intraoperativ</b>					
- <i>mean±SD</i>	756,52 ±990,79	766,78 ±1212,33	1069,23 ±1237,05	2400 ±2880,97	1909,09 ±2586,68
- <i>Median</i> (25.-75.Quartil)	0 (0 – 2000)	0 (0 – 2000)	0 (0 – 2000)	2000 (0 – 5000)	0 (0 – 3000)
<b>Anzahl FFPs intraoperativ</b>					
- <i>mean±SD</i>	2,48±2,66	2,34±2,58	2,52±2,53	3±2,12	2,64±2,69
- <i>Median</i> (25.-75.Quartil)	3 (0 – 3)	3 (0 – 4)	3 (0 – 4)	3 (1,5 – 4,5)	3 (0 – 6)
<b>Anzahl TKs intraoperativ</b>					
- <i>mean±SD</i>	0,26±0,54	0,47±0,78	1,49±0,92	3,2±3,35	1,18±0,87
- <i>Median</i> (25.-75.Quartil)	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	2 (1 – 2)	2 (1 – 6)	1 (0 – 2)

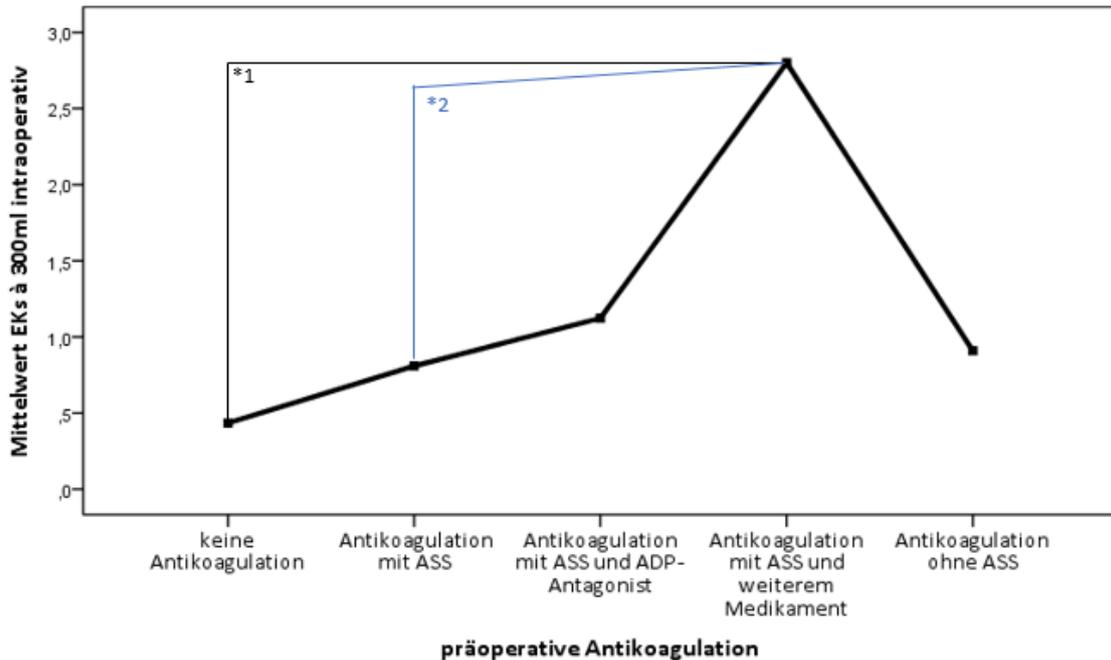


Abbildung 13: Ergebnisse der Einfaktoriellen Varianzanalyse mit Korrektur nach Bonferroni der intraoperativen EKs in Abhängigkeit vom Faktor präoperativer Medikation ( $p=0,003$ ) (Signifikanzen: \*1:  $p=0,003$ ; \*2:  $p=0,009$ )

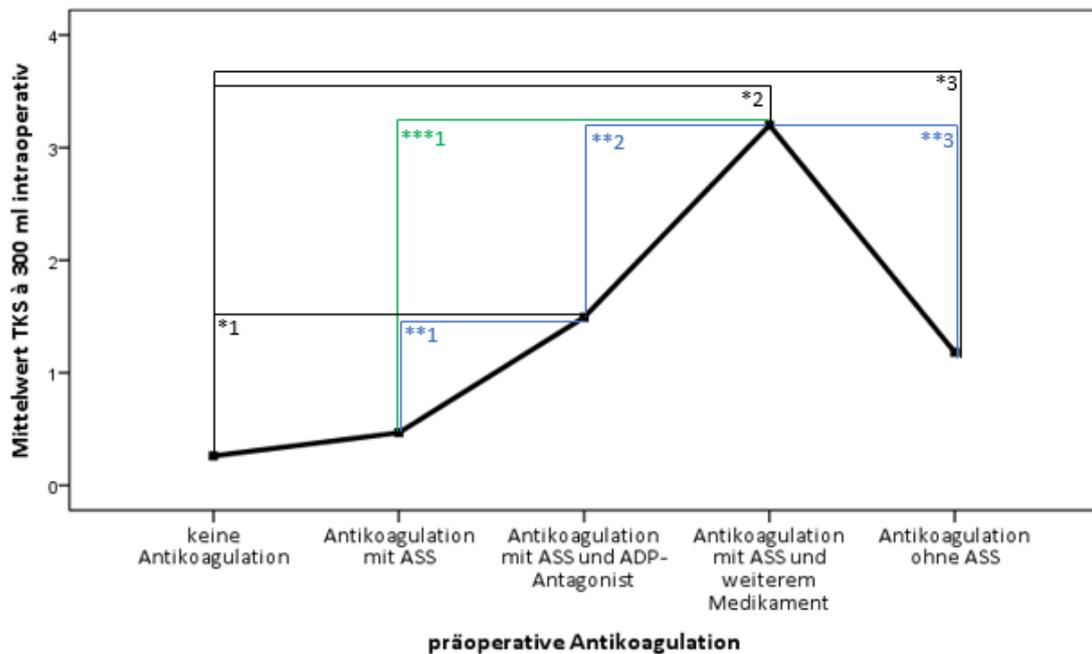


Abbildung 14: Ergebnisse der Einfaktoriellen Varianzanalyse mit Korrektur nach Bonferroni der intraoperativen TKs in Abhängigkeit vom Faktor präoperativer Medikation ( $p<0,000$ ) (Signifikanzen: \*1:  $p<0,000$ ; \*2:  $p<0,000$ ; \*3:  $p=0,037$ ; \*\*1:  $p<0,000$ ; \*\*2:  $p<0,000$ ; \*\*3:  $p<0,000$ ; \*\*\*1:  $p<0,000$ )

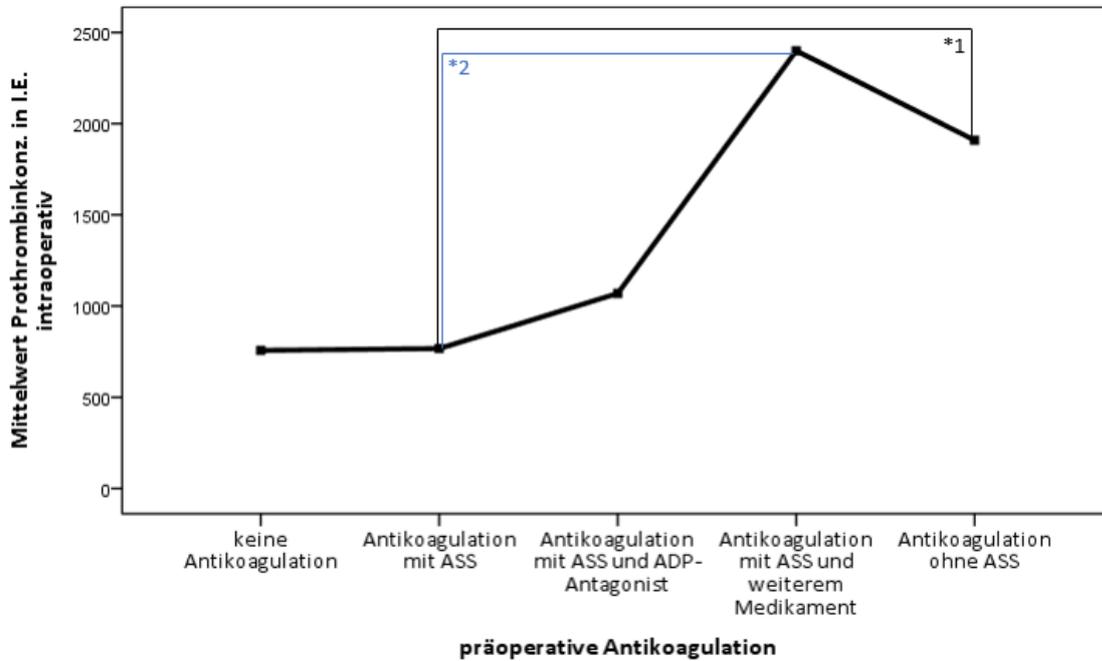


Abbildung 15: Ergebnisse der Einfaktoriellen Varianzanalyse mit Korrektur nach Bonferroni der intraoperativen PPSBs in Abhängigkeit vom Faktor präoperativer Medikation ( $p=0,001$ ) (Signifikanzen: \*1:  $p=0,05$ ; \*2:  $p=0,04$ )

Tabelle 21: ACT angegeben in Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf eine Nachkommastelle gerundet)

	Gesamt (n=410)	UDPB-Class 0-2 (n=354)	UDPB-Class 3-4 (n=56)	p-Wert
ACT präoperativ	390 (126,4±22,5)	336 (126,0±22,5)	54 (129,0±22,6)	0,364
ACT intraoperativ	363(605,9±154,2)	317 (603,5±150,7)	46(622,4±177,3)	0,438
ACT postoperativ	395 (118,5±14,8)	341 (117,9±13,8)	54 (122,0±19,7)	0,059

Tabelle 22: Follow-Up angegeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf eine Nachkommastelle gerundet)

	Gesamt (n=410)	UDPB-Class 0-2 (n=354)	UDPB-Class 3-4 (n=56)	p-Wert
<b>Krankenhausaufenthalt in Tagen gesamt</b>	13,4 ± 7,4	13,2 ± 6,6	14,6 ± 11,2	0,349
<b>Anzahl der Tage auf ICU</b>	13,4 ± 7,4	13,2 0 ± 6,6	14,6 ± 11,2	0,033
<b>30 Tage-Mortalität</b>	2 (0,5%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	0,124
<b>Langzeit-Follow-Up</b>				0,043
- <i>Lebt</i>	287 (70,0%)	252 (71,2%)	35 (62,5%)	
- <i>Verstorben</i>	37 (9,0%)	28 (7,9%)	9 (16,1%)	

Tabelle 23: Postoperative Blutungsmengen angegeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen (auf eine Nachkommastelle gerundet)

	Gesamt (n=410)	UDPB-Class 0-2 (n=354)	UDPB-Class 3-4 (n=56)	p-Wert
<b>Blutung in ml &lt;12h postoperativ, (n)</b>	570,2 ± 310,9 (409)	486,3 ± 193,5 (354)	1110,2 ± 377,3 (55)	<0,001
<b>Blutung in ml bis zur Rethorakotomie &lt;12h, (n)</b>	911,4 ± 374,7 (7)	(0)	911,4 ± 374,7 (7)	
<b>Blutung in ml 12-24h postoperativ, (n)</b>	307,1 ± 275,7 (355)	268,9 ± 152,9 (308)	557,3 ± 596,1 (47)	0,002
<b>Revision &lt; 24h postoperativ, (n)</b>	3,7% (15)	0% (0)	26,8% (15)	<0,001
<b>Revision &gt;24h postoperativ, (n)</b>	3,4% (14)	2,5% (9)	8,9% (5)	0,015

Tabelle 24: Auflistung der Indikationen und Prozeduren bei Revisionen nach mehr als 24h postoperativ

Aortenruptur mit Hämatomausräumung, Reinsertion der A.mammaria interna links in die Aorta ascendens, Implantation eines Stents in den Aortenbogen und Aorta descendens, Absetzen der A.subclavia links
Reverdrahtung nach sternaler Wundheilungsstörung und danach aufgrund einer mediastinalen Nachblutung und Perikardtamponade
Revision durch Tamponade nach Ziehung der temporären Schrittmacherdrähte
Rethorakotomie bei Hämatothorax linke Pleura
Rethorakotomie mit Einlage einer Saug-Spül-Drainage und episternaler VAC-Anlage bei sternaler Wundheilungsstörung mit retrosternalem Flüssigkeitsverhalt
plastische Rekonstruktion der Brustwand, Stabilisierung der Thoraxwand
Sternum-Refixation nach Robicsek bei Sternuminstabilität
V.a. Hämatomverhalt mit reaktivem serösem Erguss
sternale Wundheilungsstörung mit VAC-Anlage
Perikarderguss vor der Hinterwand, Hämatomausräumung
Revision aufgrund von Nachblutung nach Explantation der ECLS. Osteosynthetischer Thoraxverschluss. Wundrevision mit prästernaler VAC-Einlage. Exporative Rethorakotomie mit Anlage einer intrathorakalen Saug-Spül-Drainage
Hämatoperikard
Rethorakotomie bei Sternumdehiszenz mit Teilsternum-Re-Verdrahtung und Einlage einer Saug-Spül-Anlage. Wunddebridement und sekundärem Wundverschluss

Tabelle 25: Postoperative Komplikationen angegeben in Anzahl und Prozent für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen

	Gesamt (n=410)	UDPB-Class 0-2 (n=354)	UDPB-Class 3-4 (n=56)	p-Wert
<b>Offener Thorax</b>	2 (0,4%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)	0,002
<b>Mediastinitis</b>	4 (1%)	3 (0,8%)	1 (1,8%)	0,509
<b>Reanimation</b>	8 (1,7%)	4 (1,2%)	4 (7,2%)	0,002
<b>Myokardinfarkt</b>	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,8%)	0,135
<b>Low Cardiac Output</b>	19 (4,6%)	11 (3,1%)	8 (14,3%)	<0,001
<b>Zerebrales/zerebrovask. Ereignis</b>	6 (1,3%)	6 (1,7%)	0 (0%)	0,914
<b>Dialyse</b>	14 (3,4%)	7 (2,0%)	7 (12,5%)	<0,001
<b>SM/Defi bei Entlassung</b>	17 (4,1%)	14 (4,0%)	4 (7,1%)	0,452

Tabelle 26: Postoperative Transfusionen angegeben in Anzahl, Prozent, Mittelwert mit Standardabweichung und Signifikanz für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen

	<b>Gesamt (n=410)</b>	<b>UDPB-Class 0-2 (n=354)</b>	<b>UDPB-Class 3-4 (n=56)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gesamtanzahl EKs à 300ml postoperativ, (n)</b>	1,22±2,45 (409)	0,7±1,07 (354)	4,52±4,96 (55)	<0,001
<b>Anzahl EKs à 300ml in 24h postoperativ, (n)</b>	0,6±1,51 (356)	0,3±0,63 (323)	3,48±3,45 (33)	<0,001
<b>Gesamt-Fibrinogen in g postoperativ, (n)</b>	0,4±1,25 (408)	0,12±0,65 (354)	2,14±2,28 (54)	<0,001
<b>Fibrinogen in g in 24h postoperativ, (n)</b>	0,26±1,07 (394)	0,1±0,61 (351)	1,63±2,36 (43)	<0,001
<b>Gesamt-Pro.Thrombin in I.E. postoperativ, (n)</b>	293,15±867,10 (409)	117,0±439,04 (353)	1400,0±1702,51 (56)	<0,001
<b>Pro.Thrombin in I.E. in 24h postoperativ, (n)</b>	190,46±712,48 (409)	85,84±361,06 (353)	850,0±1555,05 (56)	0,001
<b>Gesamt-FFP à 250ml postoperativ, (n)</b>	1,18±3,17 (410)	0,36±1,02 (354)	6,32±6,07 (56)	<0,001
<b>FFP à 250ml in 24h postoperativ, (n)</b>	0,78±2,63 (410)	0,28±0,91 (354)	3,96±5,85 (56)	<0,001
<b>Gesamt-TK à 300ml postoperativ, (n)</b>	0,23±0,81 (410)	0,05±0,23 (354)	1,38±1,73 (56)	<0,001
<b>TK à 300ml in 24h postoperativ, (n)</b>	0,15±0,65 (394)	0,04±0,19 (351)	1,07±1,65 (43)	<0,001
<b>Gesamt-Faktor XIII in I.E. postoperativ, (n)</b>				0,002
- 1250	2 (0,5%)	0 (0%)	2 (3,6%)	
- Von-Willebrand-Faktor P1000	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)	
<b>Faktor XIII in I.E. in 24h postoperativ, (n)</b>				0,001
- 1250	2 (0,5%)	0 (0%)	2 (3,6%)	
- Von-Willebrand-Faktor P1000	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Gesamt-Faktor VIIa in 1000I.E. postoperativ, (n)</b>				0,012

- 250	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)	
<b>Faktor VIIa in 24h postoperativ, (n)</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

*Tabelle 27: Todesursachen angegeben in Anzahl und Prozent für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen*

<b>Todesursache</b>	<b>Gesamt (n=410)</b>	<b>UDPB-Class 0-2 (n=354)</b>	<b>UDPB-Class 3-4 (n=56)</b>
- <b>Leukämie</b>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- <b>Pneumonie</b>	3 (0,7%)	2 (0,6%)	1 (1,8%)
- <b>Leberversagen</b>	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)
- <b>Notfall Darm-OP</b>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- <b>Sepsis mit Multiorganversagen</b>	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,8%)
- <b>Tumor</b>	7 (1,7%)	6 (1,7%)	1 (1,8%)
- <b>Herz-Kreislauf</b>	5 (1,2%)	4 (1,1%)	1 (1,8%)
- <b>Unfall</b>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- <b>Sturz mit Fraktur</b>	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (1,8%)
- <b>Multiorganversagen</b>	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)
- <b>unbekannt</b>	12 (2,9%)	9 (2,5%)	3 (5,4%)
- <b>fehlende Daten</b>	86 (21,0%)	74 (20,9%)	12 (21,4%)

*Tabelle 28: Auflistung der OP-Indikationen der Re-Operationen*

Protheseneinsatz bei Aortenaneurysma
Biologischer Mitral- und Aortenklappenersatz bei Mitralklappenendokarditis mit frei flottierender Vegetation und leichtgradiger paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz
Kardioband-Device der Trikuspidalklappe bei Trikuspidalklappeninsuffizienz
2x OP-Verfahren unbekannt

Tabelle 29: Postoperative PTCAs angegeben in Anzahl und Prozent für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen

PTCA postoperativ	Gesamt (n=410)	UDPB-Class 0-2 (n=354)	UDPB-Class 3-4 (n=56)
- <b>Nein</b>	264 (64,4%)	226 (63,8%)	38 (67,9%)
- <b>1 Mal</b>	39 (9,5%)	37 (10,5%)	2 (3,6%)
- <b>2 Mal</b>	4 (1,0%)	4 (1,1%)	0 (0%)
- <b>3 Mal</b>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- <b>4 Mal</b>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)

Tabelle 30: Gesamtzahl postoperativ gesetzter Stents angegeben in Anzahl und Prozent für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen

Gesamtzahl postoperativ gesetzter Stents	Gesamt (n=410)	UDPB-Class 0-2 (n=354)	UDPB-Class 3-4 (n=56)
- <b>1</b>	12 (2,9%)	12 (3,4%)	0 (0%)
- <b>2</b>	7 (1,7%)	6 (1,7%)	1 (1,8%)
- <b>3</b>	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)
- <b>4</b>	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)
- <b>6</b>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- <b>7</b>	2 (0,5%)	2 (0,6%)	0 (0%)
- <b>Keine Stents</b>	15 (3,7%)	14 (4,0%)	1 (1,8%)
- <b>HK um OP-Fähigkeit zu prüfen</b>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- <b>Ballondilatation</b>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
- <b>Ablation bei VHF</b>	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)

Tabelle 31: Zeitraum in Monaten zwischen OP-Datum und erster Re-PTCA angegeben in Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung für das Gesamtkollektiv und die beiden Gruppen

	Gesamt (n=410)	UDPB-Class 0-2 (n=354)	UDPB-Class 3-4 (n=56)
Differenz zw. OP-Datum und Re-PTCA	45 (19,67±13,9)	42 (20,24±13,57)	3 (11,67±19,35)

Tabelle 32: Pearson-Korrelation der Variablen für die Regressionsanalyse der ICU-Aufenthaltsdauer

Korrelationen					
		Notfall-OP	Alter in Jahren	Geschlecht	UDPB-Class gruppiert
Notfall-OP	Pearson-Korrelation	1	0,040	-0,009	0,113*
	Sig. (2-seitig)		0,424	0,852	0,022
	N	409	409	409	409
Alter in Jahren	Pearson-Korrelation	0,040	1	0,157**	0,041
	Sig. (2-seitig)	0,424		0,001	0,412
	N	409	410	410	410
Geschlecht	Pearson-Korrelation	-0,009	0,157**	1	-0,030
	Sig. (2-seitig)	0,852	0,001		0,546
	N	409	410	410	410
UDPB-Class gruppiert	Pearson-Korrelation	0,113*	0,041	-0,030	1
	Sig. (2-seitig)	0,022	0,412	0,546	
	N	409	410	410	410
*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).					
**. Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).					

Tabelle 33: Ergebnisse Kollinearitätsstatistik ICU-Aufenthaltsdauer

Variable	Toleranz	VIF
OP-Indikation Notfall	0,985	1,015
UDPB-Class gruppiert	0,984	1,016
Alter in Jahren	0,974	1,027
Geschlecht	0,974	1,026

Tabelle 34: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse für die abhängige Variable Langzeit-Follow-Up

Variablen in der Gleichung									
		B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenz- intervall für EXP(B)	
								Unterer	Oberer
Schritt	<b>Alter</b>	0,066	0,027	6,006	1	0,014	1,068	1,013	1,126
1 <sup>a</sup>	<b>Geschlecht</b>	-0,397	0,546	0,528	1	0,467	0,672	0,230	1,962
	<b>Euro-Score</b>	0,061	0,082	0,550	1	0,458	1,062	0,905	1,247
	<b>Notfall</b>	0,216	0,682	0,100	1	0,752	1,241	0,326	4,727
	<b>HospTage</b>	-0,021	0,030	0,481	1	0,488	0,979	0,924	1,039
	<b>Mediastinitis</b>	21,949	19772,740	0,000	1	0,999	3405117491,995	0,000	.
	<b>Rea</b>	1,333	1,134	1,382	1	0,240	3,792	0,411	34,996
	<b>Dialyse</b>	2,422	0,855	8,022	1	0,005	11,267	2,108	60,212
	<b>UDPB-Class 0-2/3-4</b>	0,334	0,531	0,395	1	0,530	1,396	0,493	3,952
	<b>Konstante</b>	-6,452	1,900	11,538	1	0,001	0,002		

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, Euroscore, Notfall, HospTage, Mediastinitis, Rea, Dialyse, UDPB-Class 0-2/3-4

**Danksagung:**

An dieser Stelle möchte ich den nachfolgenden Personen danken, die es mir ermöglicht haben, diese Promotionsschrift zu verfassen und zu vollenden:

Besonders danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Gerd Juchem für die Überlassung des vielseitigen und interessanten Themas dieser Dissertation.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Dominik Joskowiak für die engagierte Betreuung dieser Arbeit. Seine freundliche Hilfe und mannigfaltige Ideengebung, ermöglichten mir stets eine neue kritische Sichtweise auf das Thema.

Herrn Dr. med. MPH Alexander Crispin vom IBE der LMU danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Ausarbeitung.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern Gisela und Kenn Schwarzbart. Durch ihre stetige Motivation, Fürsorge und ihre allumfassende Unterstützung bei allem was ich tue, haben sie mir das Medizinstudium und das Schreiben dieser Dissertation ermöglicht.

Zutiefst danke ich meinem Freund Peter. Durch seine praktische, emotionale und motivierende Unterstützung war er eine große Stütze während des Schreibens und Ausarbeitens dieser Arbeit.

Zu guter Letzt danke ich meiner ganzen Familie und allen Freunden, die mich auf meinem Lebensweg begleiten, unterstützen und diesen bereichern.

**Lebenslauf:**

**Lebenslauf:**

**Eidesstattliche Erklärung:**

Ich, Franka Petra Schwarzbart, erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Risikofaktoren der periprozeduralen Blutung und deren Einfluss auf das Langzeitergebnis nach isolierter Koronarchirurgie unter Berücksichtigung der „Universal Definition of Perioperative Bleeding“ (UDPB-) Klassifikation“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.03.2021

Ort, Datum

Franka Schwarzbart

Unterschrift