

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

Prof. Dr. Dr. med. Hermann Reichenspurner

Vergleich von On- und Off-Pump-Koronarchirurgie bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko – Ergebnisse aus dem multizentrischen E-CABG-Register

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Samira Fehr
aus Kiel

Hamburg 2021

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.03.2022

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Peter Clemmensen

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Dr. Hermann Reichensperner

I. Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hypothese und Fragestellung.....	1
1.2	Koronare Herzerkrankung.....	2
1.2.1	Definition, Pathophysiologie, Risikofaktoren und Diagnostik der KHK.....	2
1.2.2	Therapie der KHK.....	3
1.3	Aortokoronare Bypassoperation.....	4
1.4	Herz-Lungen-Maschine	5
1.4.1	Kardioprotektion	6
1.4.2	Komplikationen der Herz-Lungen-Maschine	7
1.5	Das Off-Pump-Verfahren	12
1.6	On-Pump versus Off-Pump – aktueller Forschungsstand	14
1.7	Stellenwert von Blutungskomplikationen in der Herzchirurgie	16
2	Patienten und Methodik	18
2.1	E-CABG-Studie	18
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien der E-CABG-Studie.....	19
2.1.2	E-CABG-Datenmanagement	19
2.1.3	Datenerhebung am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg.....	19
2.2	WILL-BLEED-Score.....	20
2.3	Patientenkollektiv.....	22
2.4	Parameter.....	23
2.4.1	Präoperative Parameter.....	23
2.4.2	Intraoperative Parameter	28
2.4.3	Postoperative Parameter	30
2.5	Statistische Auswertung.....	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Präoperative Daten.....	34
3.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika	34
3.1.2	Hämorrhagie-assoziierte Risikofaktoren	36
3.2	Intraoperative Daten	39
3.3	Peri- und postoperative Ergebnisse	40
3.3.1	Blutverlust.....	42
3.3.2	Fremdblutprodukte.....	42
3.3.3	Fibrinogen	43
3.3.4	E-CABG-Blutungsgrad ≥ 2 , Rethorakotomie und weitere Komplikationen...44	
3.3.5	Vorhofflimmern	45

Inhaltsverzeichnis

3.3.6	Intensivmedizinische Verweildauer	45
3.3.7	Stationäre Verweildauer	46
3.3.8	Schlaganfall.....	46
3.3.9	ECMO.....	47
3.3.10	Ergebnisse der 30-tägigen Nachbeobachtungsperiode.....	48
4	Diskussion	51
4.1	Diskussion der postoperativen Ergebnisse	51
4.1.1	Blutungskomplikationen.....	51
4.1.2	Postoperatives Vorhofflimmern.....	52
4.1.3	Intensivmedizinischer und stationärer Aufenthalt.....	53
4.1.4	Schlaganfall.....	54
4.1.5	ECMO.....	55
4.1.6	30-Tages-Mortalitätsrate.....	57
4.2	Diskussion der intraoperativen Parameter	57
4.2.1	Distale Anastomosen.....	57
4.2.2	Eingriffsdauer	59
4.2.3	Intraoperative Konversion vom Off-Pump- zum On-Pump-Verfahren.....	59
4.3	Diskussion der präoperativen Gruppenunterschiede.....	60
4.4	Diskussion der Methode	61
4.4.1	Diskussion des statistischen Modells.....	61
4.4.2	Diskussion des WILL-BLEED-Scores	61
4.5	Studienlimitationen	62
4.6	Schlussfolgerung	62
4.7	Ausblick	63
5	Zusammenfassung	64
6	Veröffentlichungen	66
7	Literaturverzeichnis	67
8	Danksagung	78
9	Lebenslauf	79
10	Eidesstattliche Versicherung	80

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Herz-Lungen-Maschine	5
Abbildung 2: Extrakorporale Zirkulation und Inflammationsreaktion	8
Abbildung 3: Isolierte aortokoronare Bypassoperationen 2010–2019	12
Abbildung 4: Off-Pump-Stabilisierungssystem	13
Abbildung 5: WILL-BLEED-Score	20
Abbildung 6: Blutungsrate in Abhängigkeit des WILL-BLEED-Scores.....	21
Abbildung 7: Studiendesign.....	22
Abbildung 8: Verteilung des WBS im Gesamtregister der E-CABG-Studie.....	37
Abbildung 9: Verteilung des WBS im E-CABG-Gesamtregister gruppiert nach On- und Off-Pump.....	37
Abbildung 10: Adjustierter mittlerer Blutverlust.	42
Abbildung 11: Adjustierte mittlere Rate an transfundierten Erythrozytenkonzentraten pro Patient... ..	42
Abbildung 12: Adjustierter Patientenanteil mit FFP- und TK-Transfusionen	43
Abbildung 13: Adjustierter Patientenanteil mit Fibrinogen-Substitution.....	43
Abbildung 14: Nichtadjustierte Blutungsereignisse in Abhängigkeit des WILL-BLEED-Scores.	44
Abbildung 15: Prä- und postoperativ adjustierte Vorhofflimmerrate.....	45
Abbildung 16: Adjustierte mittlere intensivmedizinische Verweildauer.. ..	45
Abbildung 17: Todesursachen gruppiert nach kardial und nichtkardial.	49
Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve.....	50

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Teilnehmende Zentren der E-CABG-Studie.....	18
Tabelle 2: Kodierung der patientenspezifischen Parameter	23
Tabelle 3: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz.....	24
Tabelle 4: Akutes Koronarsyndrom	25
Tabelle 5: Diagnosekriterien akuter Myokardinfarkt Typ 1 und 2.....	25
Tabelle 6: NYHA-Klassifikation	26
Tabelle 7: Kodierung der Hämorrhagie-assoziierten Parameter.....	27
Tabelle 8: Kodierung der intraoperativen Parameter	28
Tabelle 9: E-CABG-Klassifikation der Operationsdringlichkeit	29
Tabelle 10: Kodierung der postoperativen Parameter	30
Tabelle 11: E-CABG-Blutungsklassifikation	31
Tabelle 12: Postoperatives akutes Nierenversagen.....	32
Tabelle 13: Kodierung Nachbeobachtungsperiode	32
Tabelle 14: Adjustierungsparameter	33
Tabelle 15: Präoperative Patientencharakteristika.....	35
Tabelle 16: Hämorrhagie-assoziierte präoperative Risikofaktoren	36
Tabelle 17: Intraoperative Daten	39
Tabelle 18: Subgruppenanalyse distale Anastomosenanzahl	40

Inhaltsverzeichnis

Tabelle 19: Deskriptive und risikoadjustierte Ergebnisse	41
Tabelle 20: Zentrumsspezifische stationäre Aufenthaltsdauer	46
Tabelle 21: Subgruppenanalyse postoperativer Schlaganfall	47
Tabelle 22: Subgruppenanalyse Schlaganfall und Rethorakotomie	47
Tabelle 23: Subgruppenanalyse ECMO und Rethorakotomie	47
Tabelle 24: Subgruppenanalyse ECMO und Konversion	48
Tabelle 25: Spezifische Todesursachen	48

III. Abkürzungsverzeichnis

ACB-OP	<i>Aortokoronare Bypassoperation</i>
ACS	<i>Akutes Koronarsyndrom</i>
ANV	<i>Akutes Nierenversagen</i>
AP	<i>Angina pectoris</i>
BIMA	<i>Bilaterale Arteria Mammaria interna</i>
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
E-CABG	<i>European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting</i>
ECMO	<i>Extrakorporale Membranoxygenierung</i>
EF	<i>Ejektionsfraktion</i>
eGFR	<i>geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</i>
EK	<i>Erythrozytenkonzentrat</i>
EKZ	<i>Extrakorporale Zirkulationszeit</i>
ESC	<i>Europäische Gesellschaft für Kardiologie</i>
EuroSCORE II	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score</i>
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma</i>
Hb	<i>Hämoglobin</i>
HB-CPB	<i>heart-beating cardiopulmonary bypass</i>
HLM	<i>Herz-Lungen-Maschine</i>
IABP	<i>Intraaortale Ballonpumpe</i>
IL	<i>Interleukin</i>
i.v.	<i>intravenös</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
KHK	<i>Koronare Herzerkrankung</i>
LCOS	<i>Low Cardiac Output Syndrome</i>
LAD	<i>Linke Koronararterie</i>
LIMA	<i>Linke Arteria Mammaria Interna</i>
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
NSTEMI	<i>Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt</i>

Inhaltsverzeichnis

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OP	<i>Operation</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAF	<i>Plättchen aktivierender Faktor</i>
PCI	<i>Perkutane Koronarintervention</i>
PMR	<i>Perioperative Myokardinfarktrate</i>
POCD	<i>Postoperative kognitive Dysfunktion</i>
POVF	<i>Postoperatives Vorhofflimmern</i>
PPS	<i>Post-Perfusions-Syndrom</i>
RIMA	<i>Rechte Arteria Mammaria Interna</i>
RR	<i>Relatives Risiko</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SIRS	<i>systemische Entzündungsreaktion</i>
STEMI	<i>ST-Streckenhebungsinfarkt</i>
SYNTAX-Score	<i>Synergy between pci with Taxus and Cardiac Surgery Score</i>
TACO	<i>transfusionsassoziierte Volumenüberladung</i>
TAH	<i>Thrombozytenaggregationshemmung</i>
TECAB	<i>Total-endoskopische Bypassoperation</i>
TK	<i>Thrombozytenkonzentrat</i>
TNF- α	<i>Tumor-Nekrose-Faktor-α</i>
t-PA	<i>Gewebeplasminogenaktivator</i>
TRALI	<i>transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz</i>
UHZ	<i>Universitäres Herz- und Gefäßzentrum</i>
VHF	<i>Vorhofflimmern</i>
WBS	<i>WILL-BLEED-Score</i>

1 Einleitung

1.1 Hypothese und Fragestellung

In der Literatur werden Risiken und Nutzen der Off-Pump- im Vergleich zur konventionellen On-Pump-Koronarchirurgie kontrovers diskutiert. Während prospektiv randomisierte Studien mehrheitlich ähnliche Raten in der frühen Mortalität zwischen den Verfahren demonstrieren, zeigte sich eine Assoziation des Off-Pump-Verfahrens mit einer signifikant geringeren Anzahl distaler Anastomosen, einer höheren Rate an unvollständigen Revaskularisationen (Lamy et al. 2012; Houliand et al. 2012; Shroyer et al. 2009), einer geringeren Offenheitsrate der Bypässe (Hattler et al. 2012; Houliand et al. 2014) und einer erhöhten Langzeitmortalität (Shroyer et al. 2017). Allerdings übt die Qualifikation des Chirurgen einen relevanten Einfluss auf den Therapieerfolg einer Off-Pump-Versorgung aus (Benedetto et al. 2018). Umgekehrt scheint das Off-Pump-Verfahren für Hochrisikogruppen die frühe Mortalität und Schlaganfallrate zu reduzieren (Kowalewski et al. 2016).

Die überwiegende Datenlage deutet auf eine Verringerung von Blutungskomplikationen durch eine Off-Pump-Versorgung hin (Lamy et al. 2012; Deppe et al. 2016; Taggart et al. 2015). Blutungskomplikationen sind aufgrund ihrer Assoziation mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität von hoher klinischer Relevanz in der Herzchirurgie (Koch et al. 2006; Gombotz & Hofmann 2013). Annähernd die Hälfte der herzchirurgischen Patienten erhält intra- und postoperativ Fremdblutprodukte (Ferraris et al. 2007). Damit weist ein wesentlicher Anteil der 1,25 Millionen Patienten, die sich weltweit jährlich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen, ein erhöhtes Blutungsrisiko auf (Shen et al. 2016). Bislang ist unzureichend evaluiert, ob Patienten, für die präoperativ ein erhöhtes Blutungsrisiko prognostiziert ist, von einer Off-Pump-Versorgung profitieren.

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit lautete daher: Patienten mit einem Blutungsrisiko, das präoperativ als erhöht eingeschätzt wird, profitieren von einer Off-Pump-Versorgung. Zur Überprüfung der Hypothese wurden für dieses Risikokollektiv die Ergebnisse nach einer On-Pump- mit denen einer Off-Pump-Versorgung retrospektiv verglichen. Primäre Endpunkte waren die 30-Tages-Mortalität und postoperative Schlaganfallrate. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Blutungskomplikationen, die Verwendung mechanischer Assistenzsysteme, die stationäre und intensivmedizinische Behandlungsdauer, das akute postoperative Nierenversagen und postoperatives Vorhofflimmern. Die folgenden Fragen wurden dabei untersucht: 1. Bietet die Off-Pump-Chirurgie einen Überlebensvorteil bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko? 2. Reduziert sich die postoperative Komplikationsrate bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko nach einer Off-Pump- im Vergleich zu einer On-Pump-Versorgung?

1.2 Koronare Herzerkrankung

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stellen die weltweit häufigste Todesursache dar (Wang et al. 2016). Deutschlandweit waren im Jahr 2017 37,0 % aller Todesfälle auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen. Darunter bildete die ischämische Herzerkrankung als Folge der koronaren Herzerkrankung (KHK) mit 35,9 % den größten Anteil (Statistisches Bundesamt 2020). Aus ökonomischer Sicht verursacht keine andere Erkrankung in der westlichen Welt höhere Gesundheitsausgaben (Kasper et al. 2016). Gleichzeitig ist die KHK mit deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden. Mit ihren Komplikationen und Therapiemöglichkeiten rückt die KHK damit in den Vordergrund der medizinischen Forschung.

1.2.1 Definition, Pathophysiologie, Risikofaktoren und Diagnostik der KHK

Unter einer KHK werden atherosklerotisch bedingte Stenosen der Herzkranzgefäße verstanden, die konsekutiv zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot in den lokal versorgten Myokardabschnitten führen. Durch die Stenosierung des Gefäßlumens erhöht sich der Koronarwiderstand mit Reduktion der Koronarperfusion, was sich klinisch als Angina pectoris (AP) manifestieren kann (Kasper et al. 2016).

Pathophysiologisch liegt der KHK eine Akkumulation atherosklerotischer Plaques zugrunde. Ein Myokardinfarkt wird durch eine akute Plaqueruptur mit Ausbildung eines lokalen, okklusiven Thrombus hervorgerufen oder seltener durch eine Koronarembolie (Stary et al. 1995; Knuuti et al. 2020). Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine von der Intima ausgehende systemische Gefäßerkrankung, die sukzessive über Jahre bis Jahrzehnte eine Sklerosierung der Gefäßwände, einen Elastizitätsverlust und eine Stenosierung des Gefäßlumens hervorruft. Hierdurch entsteht eine Minderperfusion des Gewebes. Die exakte Pathogenese der Atherosklerose ist bis dato im Detail nicht aufgeklärt (Kasper et al. 2016). Als favorisiert gilt diesbezüglich die Response-to-injury-Hypothese (Ross 1993), wonach die endotheliale Dysfunktion, mit der die Atherosklerose einhergeht, auf einer Endothelverletzung mit nachfolgender Entzündungsreaktion beruht. Reaktiv proliferieren Muskelzellen und Fibroblasten. Es kommt zur Akkumulation von extrazellulärer Matrix. Die Intima verdickt sich und Lipide lagern sich unter Ausbildung von Schaumzellen in Intima und Media ein (Ross 1993).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK zählen das Alter, eine genetische Prädisposition, Nikotinabusus, ein arterieller Hypertonus, ein Diabetes Mellitus, Dyslipoproteinämien und Adipositas (Piepoli et al. 2016).

Nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird die KHK in das akute und das chronische Koronarsyndrom eingeteilt. Angiographisch erfolgt die Einteilung

nach einer Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung mit oder ohne Hauptstammeteiligung (Knuuti et al. 2020).

Das akute Koronarsyndrom (ACS) stellt den Überbegriff für die instabile AP, den Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) und den ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) dar. Das Leitsymptom des ACS ist der Thoraxschmerz. Die instabile AP ist definiert als erstmalige, in Ruhe oder in ihrem Charakter veränderte, pectanginöse Symptomatik ohne laborchemisches und elektrokardiographisches Korrelat. Ein NSTEMI liegt bei klinischen Symptomen in Kombination mit einer Konzentrationsänderung des hochsensitiven Troponins in sequenziellen Messungen oder typischen elektrokardiographischen Veränderungen ohne persistierende ST-Streckenhebungen vor. Bei einem STEMI bestehen signifikante ST-Streckenhebungen über mindestens 20 Minuten. Nach der vierten universellen Definition des Myokardinfarktes der ESC wird zwischen einer akuten und einer chronischen Myokardschädigung differenziert. Ein akuter Myokardinfarkt liegt demnach bei einer akuten Myokardschädigung auf dem Boden einer myokardialen Ischämie vor (Collet et al. 2020).

Die chronische Verlaufsform der KHK wird als chronisches Koronarsyndrom bezeichnet. Zur Ischämiediagnostik wird ab einer klinischen Vortestwahrscheinlichkeit von über 15 % auf Basis anamnestischer, laborchemischer, elektrokardiographischer und echokardiographischer Kriterien die Durchführung einer nichtinvasiven Bildgebung empfohlen (Evidenzklasse I, Level B). Die Indikation zur diagnostischen invasiven Koronarangiographie ist strikt zu stellen und wird im Falle einer zu erwartenden Revaskularisation in Verbindung mit einer ausgeprägten medikamentös-refraktären oder typischen AP-Symptomatik unter geringfügiger Belastung angeraten (Evidenzklasse I, Level B) (Knuuti et al. 2020).

1.2.2 Therapie der KHK

Die Therapie der KHK mit ihren Komplikationen basiert auf den drei Säulen Lebensstilmodifikation, Pharmakotherapie und invasive Therapie.

Als invasive Therapieverfahren stehen die perkutane Koronarintervention (PCI) mit der Möglichkeit der Dilatation von Stenosen und der Implantation medikamentös beschichteter Stents sowie die aortokoronare Bypassoperation (ACB-OP) zur Verfügung. Mit beiden Verfahren wird beabsichtigt, die Durchblutung der Herzkranzgefäße und die kardiale Leistung zu steigern, um Symptome zu lindern, Myokardischämien und -nekrosen zu verhindern, die myokardiale Kontraktilität zu verbessern und somit eine höhere Lebensqualität und eine längere Lebenserwartung zu ermöglichen. Dies wird durch eine möglichst vollständige Revaskularisation erreicht, indem alle hämodynamisch relevanten Stenosen versorgt werden (Neumann et al. 2019).

Die Entscheidungsfindung zur geeigneten Revaskularisationsstrategie erfolgt in einem interdisziplinären Herzteam aus Kardiologen und Herzchirurgen. Dabei werden die Begleiterkrankungen des Patienten, die Komplexität der Koronarstenosen, das Mortalitätsrisiko der Operation, die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Revaskularisation und der Patientenwunsch berücksichtigt. Das operative Mortalitätsrisiko wird mithilfe des Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality Scores (STS-Score) oder mithilfe der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II) eingeschätzt. Der Synergy between pci with Taxus and Cardiac Surgery Score (SYNTAX-Score) stuft den Umfang und Schweregrad von Koronarstenosen ein (Neumann et al. 2019).

Prospektiv randomisierte Studien und Übersichtsarbeiten konnten für schwer erkrankte Patienten mit einem hohen SYNTAX-Score einen Überlebensvorteil nach einer chirurgischen Bypassversorgung im Vergleich zur PCI nachweisen (Head et al. 2010; Mohr et al. 2013). Die ACB-OP gilt daher unter Voraussetzung eines niedrigen Operationsrisikos als Goldstandard ab einem mittleren SYNTAX-Score von 23 mit Hauptstammeteiligung oder Dreifäßerkrankung, bei einer Dreifäßerkrankung mit koinzidentem Diabetes Mellitus oder bei einer schweren systolischen linksventrikulären Dysfunktion. Das operative und das interventionelle Vorgehen sind in der ESC-Leitlinie gleichgestellt bei einem niedrigen SYNTAX-Score in Kombination mit einer Dreifäßerkrankung oder einer Hauptstammstenose und ebenso für den Fall einer Ein- oder Zweifäßerkrankung mit proximaler Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIVA/LAD) (Neumann et al. 2019).

1.3 Aortokoronare Bypassoperation

Die ACB-OP stellt die am häufigsten durchgeführte herzchirurgische Operation dar (Beckmann et al. 2019).

Unter einem Bypass bzw. Graft wird eine arterielle oder venöse Überbrückung verstanden, die in einem bevorzugt atherosklerosefreien Gefäßabschnitt distal der Stenose anastomosiert wird. Der Operationszugang erfolgt in der Regel über eine mediane Sternotomie oder in Einzelfällen minimalinvasiv über eine linksseitige Thorakotomie. Die Arteriae mammae internae beidseits, seltener die Arteria radialis oder in Ausnahmefällen die Arteria gastroepiploica oder Arteria epigastrica inferior können als arterieller Graft, die Vena saphena magna als venöser Graft eingesetzt werden (Cremer & Schöttler 2010). Als weltweiter Standard gilt der Bypass der linken Arteria mamma interna (LIMA) auf den Ramus interventricularis anterior (LIMA-LAD-Bypass) am kardioplegisch stillgelegten Herzen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) (Hake et al. 2007). Die Anastomosen werden End-zu-Seit oder Seit-zu-Seit, einzeln oder sequenziell angefertigt. Die Arteriae mammae internae können in situ verwendet werden (Cremer & Schöttler 2010), was bedeutet, dass sie proximal mit der jeweiligen Arteria subclavia verbunden

bleiben und distal auf das Koronargefäß anastomosiert werden. Falls eine Vene oder die Arteria radialis als Graft verwendet wird, werden nach Anlage der distalen Anastomosen während der Reperfusionphase die zentralen Anastomosen an der Aorta angelegt. Das chirurgische Langzeitergebnis wird maßgeblich durch die Qualität der verwendeten Grafts bestimmt (Schachner & Stanger 2020). Die LIMA weist Offenheitsraten von bis zu 98 % nach einem Jahr und 90 % nach 20 Jahren auf. Für venöse Bypässe liegen die Verschlussraten für das erste bis fünfte Jahr zwischen 1 und 3 % und nach 15 Jahren sogar zwischen 40 und 50 % (Sabik & Blackstone 2008). Die längere Offenheitsrate von arteriellen Grafts im Vergleich zu venösen führt zu einem Überlebensvorteil und reduziert die Rate an erneuten Revaskularisationen (Iribarne et al. 2017). Sofern kein erhöhtes Risiko für eine Sternuminfektion vorliegt, wird in der aktuellen ESC-Leitlinie daher eine vollarterielle Revaskularisation empfohlen (Neumann et al. 2019).

1.4 Herz-Lungen-Maschine

In mehr als 90 % aller herzchirurgischen Eingriffe wird eine HLM eingesetzt. Diese ersetzt die Pumpfunktion des Herzens und sorgt zusätzlich für die Blutanreicherung mit Sauerstoff (O_2) sowie die Abgabe von Kohlenstoffdioxid (CO_2). 20 bis 35 % des Patientenblutes zirkulieren während der Inbetriebnahme der HLM außerhalb des Körpers. Abbildung 1 zeigt den schematischen Aufbau einer HLM (Larsen 2017).

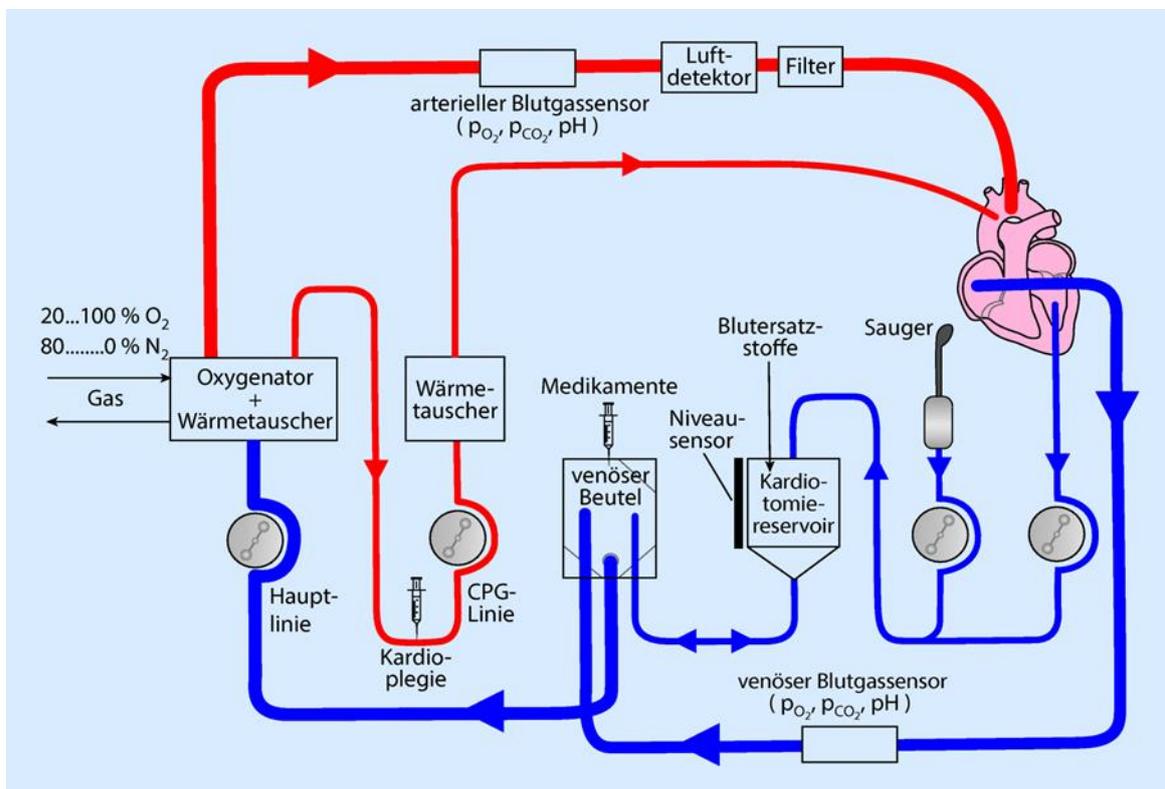


Abbildung 1: Aufbau der Herz-Lungen-Maschine (Larsen 2017)

Über spezielle Kanülen, die in der Regel über den rechten Vorhof in die Vena cava superior und inferior eingebracht werden, wird venöses Patientenblut in den Oxygenator gepumpt. Der Oxygenator ersetzt die menschliche Lunge und übernimmt den Gasaustausch durch eine semipermeable Platten- oder Kapillarmembran. Nach Anreicherung des Blutes mit O₂ im Oxygenator und Elimination von CO₂ mindert der integrierte Wärmeaustauscher die Bluttemperatur, um eine Hypothermie herzustellen. Hierbei werden von der milden Hypothermie bei 36 °C bis zur profunden Hypothermie unter 18 °C vier Stufen differenziert, die jeweils unterschiedliche Auswirkungen auf den Stoffwechsel haben. Filter auf arterieller Seite verhindern den Übertritt von Luftblasen und Materialpartikeln in den Patientenkreislauf. Das gekühlte Blut gelangt über eine Kanüle in der Aorta ascendens oder Arteria femoralis zurück in den Patientenkreislauf (Segesser 2010). Über Pumpen betriebene Kardiotomiesauger werden eingesetzt, um freies Blut aus dem Operationsgebiet abzusaugen. Das Kardiotomiereservoir dient als Speicher von Blut oder Perfusat. Eine initial durchgeführte Hämodilution mit 1000 bis 1500 ml plasmatischer Elektrolytlösung im Schlauchsystem und Oxygenator stellt einen kontinuierlichen venösen Rückstrom sicher und reduziert die mit der Hypothermie einhergehende erhöhte Blutviskosität. Vor der Gefäßkanülierung ist aufgrund der thrombogenen Wirkung des verwendeten Materials eine Heparin-gabe zur Aufhebung der Blutgerinnung erforderlich. Initial werden 300 bis 400 IE/kg Körpergewicht unfractioniertes Heparin i. v. appliziert. Zur engmaschigen Kontrolle der Gerinnungsaktivität wird der Activated-Coagulation-Time(ACT)-Test verwendet. Die extrakorporale Zirkulation wird bei Erreichen eines ACT-Wertes von etwa 400 s gestartet.

1.4.1 Kardioprotektion

Der Begriff der Kardioprotektion fasst Maßnahmen zusammen, die dazu dienen, die myokardiale Ischämietoleranz zu verlängern und das Herz vor Reperfusionsschäden zu schützen (Torregroza et al. 2020). Hintergrund ist, dass unter anaerob ischämischen Bedingungen eine Laktatazidose entsteht, in deren Folge zum Ausgleich der Azidose der intrazelluläre Protonenüberschuss gegen Natrium ausgetauscht wird. Hierdurch wird sekundär ein Natrium-Kalzium-Austausch mit intrazellulärer Akkumulation von Kalzium bewirkt. In der Phase der Reperfusion kommt es durch den Kalziumüberschuss, die rasche Normalisierung des pH-Wertes und freie Sauerstoffradikale zu einer verlängerten Öffnung mitochondrialer Poren. Durch die Öffnungsverlängerung kann das mitochondriale Membranpotential nicht mehr aufrechterhalten werden. Es resultiert der Einstrom von Wasser in das Mitochondrium bis hin zur Ruptur der mitochondrialen Zellmembran mit Induktion proapoptischer Prozesse (Hausenloy & Yellon 2013).

Die Hypothermie und die Kardioplegie stellen Bestandteile der Kardioprotektion dar. Die Hypothermie reduziert den zellulären Energiebedarf und verbessert die myokardiale Speicherung von Adenosintriphosphat. Die Stilllegung des Herzens wird erzielt, indem eine

kardioplegische Lösung in die Koronarien infundiert wird, die in ihrer detaillierten Zusammensetzung variiert. Grundsätzlich wird die hyperkaliämie Blutkardioplegielösung nach Calafiore von kristalloiden Lösungen unterschieden, die über eine Inaktivierung des Natriumeinstroms zu einem reversiblen diastolischen Herzstillstand führen (Stoppe 2016). Konsekutiv wird die Entleerung der myokardialen Energiespeicher begrenzt und die Ischämietoleranz des Myokards gesteigert (Larsen 2017; Liebold 2015).

1.4.2 Komplikationen der Herz-Lungen-Maschine

Die HLM wird bei ca. 72.000 Eingriffen pro Jahr in Deutschland eingesetzt und zeichnet sich damit als ein routiniertes Verfahren aus (Beckmann et al. 2019). Dennoch stellt die extrakorporale Zirkulation einen unphysiologischen Eingriff in den Organismus dar und kann neurologische, renale, kardiale, gastrointestinale und hepatische Dysfunktionen sowie Gerinnungsstörungen und inflammatorische Komplikationen bis hin zum Multiorganversagen zur Folge haben (Westaby 1987; Paparella et al. 2002).

1.4.2.1 *Inflammatorische Komplikationen*

Unter dem Post-Perfusions-Syndrom (PPS) wird eine mit der Extrakorporalen Zirkulationszeit (EKZ) assoziierte, leichte und zeitlich limitierte Entzündungsreaktion verstanden (Liebold 2015; Boeken & Feindt 2008). Dabei können Störungen der Lungen- und Nierenfunktion, eine hämorrhagische Diathese, eine vermehrte Infektanfälligkeit, Ödeme, Leukozytose und Fieber imponieren (Larsen 2017). Bis zu 25 % der Patienten weisen nach der extrakorporalen Zirkulation Symptome eines PPS auf. In 2 bis 10 % der Fälle geht ein PPS in eine ehemals als Systemic Inflammation Response Syndrome (SIRS) bezeichnete systemische Entzündungsreaktion über, die im Extremfall in einem Multiorganversagen mündet (Boeken & Feindt 2008; Schmidt et al. 2018).

Die Ursache hierfür beruht auf einer übermäßigen Immunantwort, die reaktiv aufgrund mechanischer Scherkräfte, des Kontaktes des Patientenblutes mit dem Fremdmaterial des nichtendothelialisierten Schlauchsystems der HLM, der Hämodilution, der Antikoagulation, der Hypothermie, der nichtpulsatilen Perfusion sowie der Ischämie- und Reperfusion ausgelöst werden kann (s. Abbildung 2) (Kozik & Tweddell 2006). Eine Minderperfusion des Splanchnikus-Gebietes kann eine Endotoxin-Freisetzung aus dem Darm induzieren, die ebenfalls mit einer proinflammatorischen Reaktion assoziiert ist (Laffey et al. 2002).

Die übermäßige Immunreaktion beinhaltet eine Aktivierung der Blutgerinnungskaskade, des Kinin-Kallikrein-Systems, des fibrinolytischen Systems, des Komplementsystems sowie von Thrombozyten und Leukozyten mit nachfolgender Freisetzung von Zytokinen, freien Sauerstoffradikalen, Plättchen aktivierendem Faktor (PAF), Endothelin, Stickstoffmonoxid (NO), Proteasen, Arachidonsäurederivaten und Adhäsionsmolekülen (Feindt, P., Harig, F., Weyand, M. 2006; Kozik & Tweddell 2006). Nach Beendigung der EKZ wird eine vermehrte

Zirkulation proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), von Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), dem Akute-Phase-Protein CRP und dem antiinflammatorischen Zytokin Interleukin-10 (IL-10) im Blut beobachtet (Paparella et al. 2002; Schmidt et al. 2018).

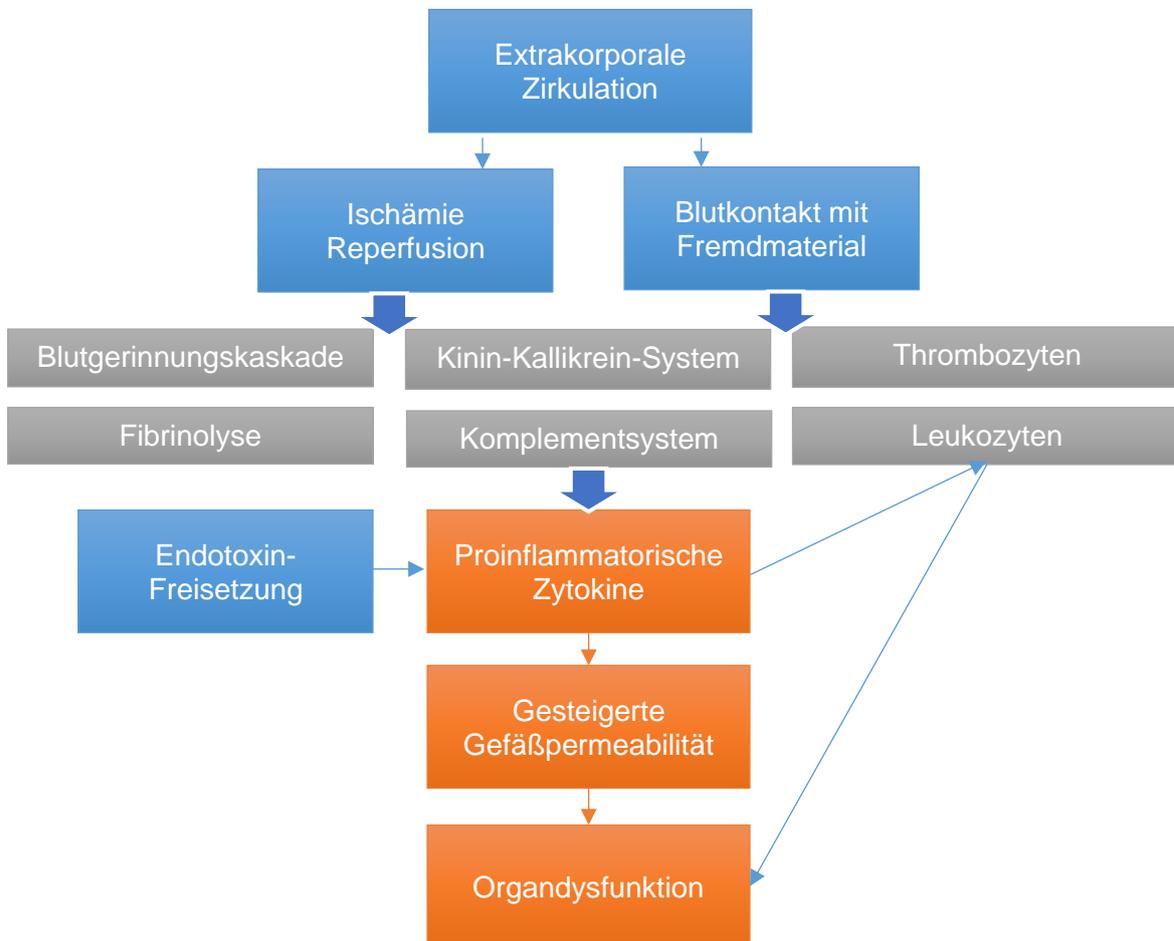


Abbildung 2: Extrakorporale Zirkulation und Inflammationsreaktion, modifiziert nach (Kozik & Tweddell 2006)

Proinflammatorische Zytokine wie der TNF- α und Komplementfaktoren wie Histamin können die Kapillarpermeabilität direkt oder über eine Aktivierung neutrophiler Granulozyten erhöhen. Die von den Neutrophilen freigesetzten zytotoxischen Substanzen schädigen das Endothel mit konsekutiver Störung der Mikrozirkulation und Flüssigkeitsverschiebungen in das Interstitium, woraus eine Ödembildung mit Elektrolytverschiebung resultiert. In der Literatur wird dieses Phänomen als Capillary Leak Syndrome bezeichnet (Seghaye et al. 1996). Die durch Ödeme erschwerte Gewebepfusion und -oxygenierung, die Verringerung des Gefäßtonus und die Transmigration von Leukozyten in den Extravasalraum werden als pathophysiologisch entscheidende Faktoren zur Ausbildung einer Organdysfunktion betrachtet (Paparella et al. 2002).

Zugleich werden erhöhte TNF- α -Spiegel nach EKZ mit einer Beeinträchtigung der myokardialen Funktion und der hämodynamischen Stabilität in Verbindung gebracht (Wan et al. 1997). TNF- α kann zudem zu Fibrinablagerungen in den Glomeruli und einer Vasokonstriktion mit Abnahme der glomerulären Filtrationsleistung (GFR) und möglicher Niereninsuffizienz (Paparella et al. 2002) führen. Allerdings stellten nicht alle Studien eine übermäßige inflammatorische Reaktion nach koronarchirurgischen Eingriffen fest (Wan et al. 1997; Parolari et al. 2016). Überdies ist bei der Bewertung möglicher HLM-induzierter Komplikationen zu bedenken, dass die atherosklerotische kardiale Grunderkrankung, die Anästhesie, die Transfusion von Fremdblutprodukten und das chirurgische Trauma eine prothrombotische und proinflammatorische Reaktion fördern (Feindt, P., Harig, F., Weyand, M. 2006; Gaudino et al. 2018a; Levy & Tanaka 2003). Genauso begünstigen weitere, patientenspezifische Merkmale wie ein hohes Alter oder eine eingeschränkte linksventrikuläre Herzpumpfunktion das Auftreten von Komplikationen. So ist eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 20 % im Vergleich zu einer LVEF > 40 % mit einer höheren Rate an postoperativem Nierenversagen (2,5 % vs. 0,6 %; $p < 0,001$) und einer höheren Sterblichkeit nach ACB-OP assoziiert (6,5 % vs. 1,4 %; $p < 0,001$) (Topkara et al. 2005).

1.4.2.2 Neurologische Komplikationen

Das Spektrum neurologischer Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen erstreckt sich von einem passageren Delir, über die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) bis hin zum Schlaganfall (Liebold 2015). Die POCD beschreibt neurokognitive Defizite der Bereiche Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis und Konzentration (Liu et al. 2009). In der ersten postoperativen Woche sind 50 bis 70 % der Patienten betroffen, nach sechs Wochen liegt die Prävalenz bei 30 bis 50 % und nach einem Jahr zeigen noch 20 bis 40 % typische Beschwerden (Newman et al. 2006). Zum Vergleich ergab sich in einer Studie an 1218 älteren Patienten, die sich größeren nichtkardialen Eingriffen unterziehen mussten, eine POCD-Inzidenz von 25,8 % nach einer Woche und von 9,9 % nach drei Monaten (Rasmussen 2006). Als eine der Ursachen für die höhere POCD-Inzidenz nach herzchirurgischen Operationen wird die Freisetzung gasförmiger und fester Mikroembolien aus der HLM diskutiert (Diegeler et al. 2009).

Die Schlaganfallinzidenz nach isolierter ACB-OP wird in der Literatur mit 1,4 bis 3,8 % angegeben. Diese liegt damit zwar höher als die Inzidenz von 0,08 bis 0,7 % für allgemeinchirurgische Eingriffe, aber unter der Inzidenz von 9,7 % für einen doppelten oder dreifachen Herzklappenersatz (Selim 2007). Als perioperative Risikofaktoren für einen Schlaganfall im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe wurden Manipulationen an der Aorta und eine EKZ-Dauer über zwei Stunden identifiziert (Likosky et al. 2003; Selnes et al. 2012). Pathophysiologisch scheinen neben Makro- und Mikroembolien eine Hypoperfusion und

inflammatorische Mechanismen das Auftreten einer zerebralen Schädigung zu begünstigen (Selnes et al. 2012). Makro- und Mikroembolien sind auf die Ablösung embolisch wirksamer Plaques durch aortale Manipulationen wie der Kanülierung und Abklemmung zurückzuführen (Likosky et al. 2003). Mikroembolien können sich auch aus Fettpartikeln des Kardiotomiesaugers, durch Gasaustritt aus der HLM oder als Folge der Aktivierung der Gerinnungskaskade nach Kontakt mit dem thrombogenen Fremdmaterial des Schlauchsystems bilden (Feindt, P., Harig, F., Weyand, M. 2006; Baehner et al. 2012).

1.4.2.3 *Nierenfunktionsstörungen*

Herzchirurgische Eingriffe stellen eine relevante Ursache für ein akutes Nierenversagen (ANV) dar (Machado et al. 2014). In der Literatur werden mehrere EKZ-spezifische pathophysiologische Mechanismen diskutiert, die zu einer Manifestation eines ANV beitragen können (Baehner et al. 2012). Die Hämodilution sowie Veränderungen im Blutflussprofil während der EKZ stellen mögliche Faktoren für die Beeinträchtigung der renalen Durchblutung dar. Als Folge einer verminderten renalen Perfusion wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems aktiv, wodurch der Widerstand der Nierengefäße steigt und die glomeruläre Filtrationsrate reduziert wird (Liebold 2015). Als weiterer Pathomechanismus können Scherkräfte, die durch die Pumpmechanik und die Sauger entstehen, zu einer direkten Schädigung von Erythrozyten führen und in Verschiebungen im Elektrolythaushalt, einer verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten sowie einer Hämolyse münden. Das freigesetzte Hämoglobin kann sich nach Übersteigen der Haptoglobin-Bindungskapazität klinisch in einer Hämaturie manifestieren und zu tubulären Schädigungen der Nieren führen (Feindt, P., Harig, F., Weyand, M. 2006). Inflammatorische Prozesse, wie unter 1.4.2.1 erläutert, können eine tubuläre Schädigung der Nieren verursachen (Paparella et al. 2002).

1.4.2.4 *Gerinnungsstörungen*

Beeinträchtigungen der Gerinnung mit konsekutivem Blutverlust und thromboembolischen Komplikationen im Zusammenhang mit der HLM basieren auf Aktivierungen der Koagulations- und inflammatorischen Kaskade, einer Hyperfibrinolyse sowie einer Thrombozytendysfunktion, vorwiegend ausgelöst durch das Fremdmaterial der HLM. Unter der EKZ lassen sich sowohl eine erhöhte Konzentration an Fibrinospaltprodukten als auch eine kontinuierliche Thrombinbildung trotz Heparinisierung nachweisen (Paparella et al. 2004). Durch den Kontakt des Blutes mit dem artifiziellen Material kommt es über eine Aktivierung von Faktor XII zur Initiierung des intrinsischen Weges der Gerinnungskaskade. Parallel stimuliert Faktor XII die Synthese inflammatorischer Mediatoren wie Bradykinin, das seinerseits und unter Mitwirkung von Kininogen und Kallikrein Gewebelplasminogenaktivator (t-PA) aus dem Endothel freisetzt. Kallikrein und t-PA aktivieren Plasmin, welches Fibrin, Fibrinogen und Prothrombin spaltet und so die

sekundäre Hämostase mit ihrer Thrombenbildung hemmt (Behrends et al. 2017). Der beschriebene Vorgang der Hyperfibrinolyse stellt eine Quelle des erhöhten postoperativen Blutverlustes dar (Litmathe et al. 2004). Eine weitere Beeinträchtigung der Gerinnung kann durch die perioperative Retransfusion von Wundblut, welches mit dem Kardiotomiesauger aus Pleura, Perikard und dem Operationsgebiet gewonnen wird, entstehen (Haan et al. 1995). Darüber hinaus kommt es zu einem Verlust und einer Dysfunktion von Thrombozyten. Hypothermie, Antikoagulation mit Heparin, mechanische Kräfte und eine Adhäsion am Fremdmaterial führen zu einer Aktivierung und zur mechanischen Zerstörung der Thrombozyten. Als Folge der Aktivierung kommt es zum Rezeptorverlust für den von-Willebrand-Faktor und für Fibrinogen. Die gerinnungsfördernden Inhaltsstoffe der Thrombozyten-Granula werden mit Verlust der Aggregationsfunktion freigesetzt. Die Thrombozytendysfunktion ist postoperativ über einen längeren Zeitraum nachzuweisen (Hartmann M, Boehm O, Koch A. et al. 2005; Paparella et al. 2004).

1.4.2.5 *Kardiale Komplikationen*

HLM- und Kardioplegie-assoziiert können eine ungenügende Myokardprotektion, Thromboembolien, inflammatorische Prozesse und die Ischämie-Reperusionsabfolge kardiale Komplikationen wie Vorhofflimmern, Arrhythmien, einen akuten Myokardinfarkt und das Low-Cardiac-Output-Syndrom (LCOS) begünstigen (Liebold 2015; Laffey et al. 2002). Von pathophysiologischer Bedeutung ist das vermehrte Auftreten freier Sauerstoffradikale während der Reperfusion in Verbindung mit einer lokal inflammatorischen Zytokinantwort, die einen Myokardschaden und Arrhythmien wie Vorhof- und Kammerflimmern induzieren können (Paparella et al. 2002; Moens et al. 2005; Anselmi et al. 2009). Die proinflammatorischen Zytokine (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) bewirken einen negativ inotropen Effekt durch die Reduktion des Kalziumausstroms aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und induzieren den Transkriptionsfaktor NF-kB, der seinerseits die Expression von Adhäsionsmolekülen und inflammatorischen Mediatoren fördert (Wan et al. 1997; Levy & Tanaka 2003; Paparella et al. 2002). In einer tierexperimentellen Studie im Hundemodell führte die Injektion von IL-1 β zu einer Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion auf unter 30 %. Die Autoren folgerten daraus, dass myokardiale Kontraktilitätsstörungen nach EKZ auf die Aktivität proinflammatorischer Zytokine zurückgeführt werden könnten (Oyama et al. 1998).

Eine gefürchtete Komplikation nach EKZ stellt das Low-Cardiac-Output-Syndrom (LCOS) als akute postoperative Herzinsuffizienz dar, welches mit einer Letalität von über 20 % einhergeht (Lomivorotov et al. 2017). In einer retrospektiven Analyse isoliert koronarchirurgischer Eingriffe wurde die Verwendung der HLM als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines LCOS identifiziert ($p < 0,001$) (Ding et al. 2015). Die

Dauer der EKZ und die Aortenklemmzeit stellen weitere HLM-assoziierte Risikofaktoren für ein LCOS dar (Lante & Markewitz 2011).

1.5 Das Off-Pump-Verfahren

Eine Alternative zur konventionellen ACB-OP am kardioplegierten Herzen mit HLM (On-Pump) stellt das Operationsverfahren am schlagenden Herzen ohne HLM dar (Off-Pump). Angesichts der möglichen Komplikationen durch die extrakorporale Zirkulation gewann das Off-Pump-Verfahren ab den 1990er Jahren an Popularität. Technische Innovationen wie der Einsatz mechanischer Herzstabilisatoren zur Ruhigstellung der Anastomosenregion trugen zur Etablierung des Off-Pump-Verfahrens bei (Lemma et al. 2012).

In Deutschland ist der Anteil der Off-Pump-Eingriffe an der isolierten Koronarchirurgie in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen, zuletzt auf 20,7 % im Jahr 2019, und hat sich an einigen Zentren für bestimmte Patientengruppen als Standard durchgesetzt (s. Abbildung 3) (Beckmann et al. 2020; Diegeler 2011).

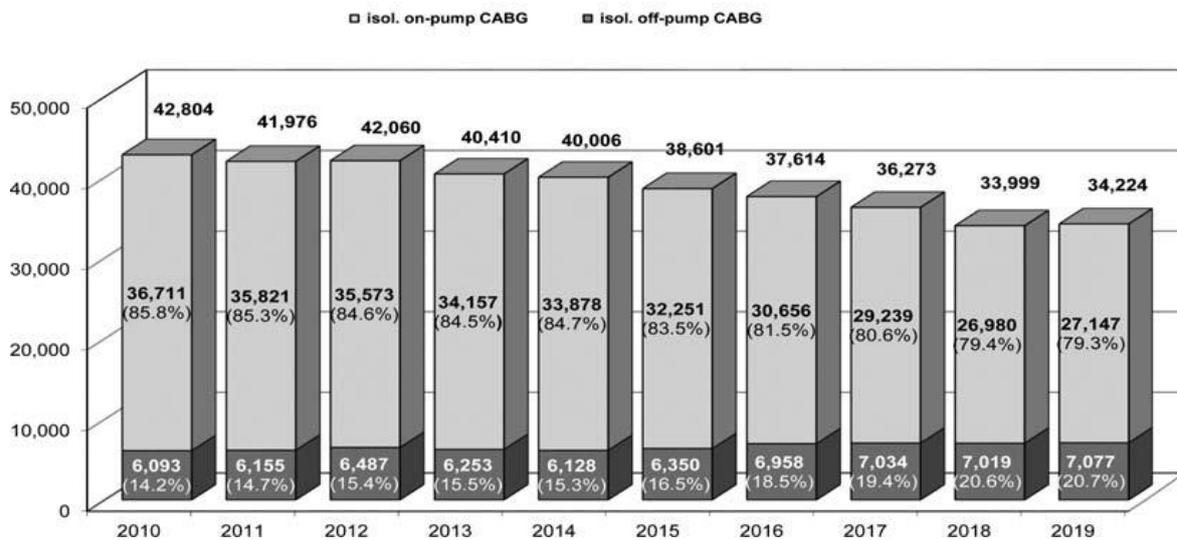


Abbildung 3: Isolierte aortokoronare Bypassoperationen 2010–2019 (German Heart Report 2019)

Der Zugangsweg beim Off-Pump-Verfahren erfolgt regelhaft über eine mediane Sternotomie. Durch Perikardzugnähte und variable Retraktionsbänder wird das Herz aus dem Perikardbeutel luxiert und positioniert. Um die Anastomosenanlage mit gleicher Präzision wie am kardioplegierten Herzen vornehmen zu können, kommen Stabilisierungssysteme zum Einsatz (s. Abbildung 4). Dabei wird die Anastomosenregion lokal unter Ausübung einer Sogwirkung stabilisiert, ohne das Herz in seiner Gesamtfunktion relevant einzuschränken. Ein vorübergehend in die Koronarinzisionsstelle eingebrachter Shunt unterbricht den Blutfluss im Bereich der Inzisionsstelle, sodass die Anastomosierung unter möglichst blutfreien Bedingungen stattfindet (Rastan et al. 2006b). Der Shunt verhindert eine lokale Myokardischämie (Diegeler 2011). Gemäß ESC-Leitlinie wird die

Aortic-no-touch-Technik empfohlen, um jede aortale Manipulation zu vermeiden und damit das Schlaganfallrisiko zu senken. Hierbei kann durch eine komplett arterielle Revaskularisation mit dem Einsatz sequentieller Anastomosen und durch Verwendung der LIMA ein komplettes oder partielles Abklemmen der Aorta umgangen werden (Neumann et al. 2019; Diegeler et al. 2009; Falk 2010). Die Aortic-no-touch-Technik resultiert aus der

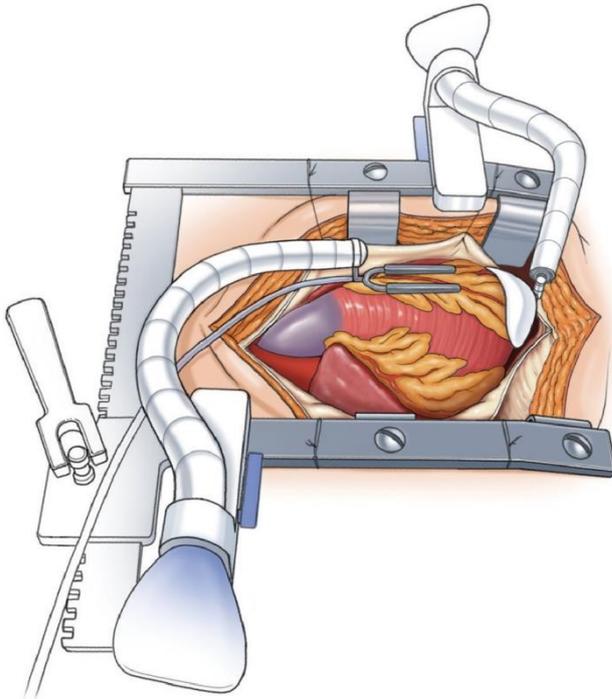


Abbildung 4: Off-Pump-Stabilisierungssystem (Patel et al. 2019)

Überlegung, dass es durch die zentrale Anastomosierung eines venösen Grafts mit tangentialer Aortenausklammung oder unter Zuhilfenahme von Anastomosen-Devices im Off-Pump-Verfahren zu einer Kalkembolisation mit nachfolgendem Schlaganfall kommen kann (Rieß 2014). Ein routiniertes perioperatives Management trägt durch den Einsatz von Vasodilatoren, Katecholaminen, Volumengabe und passagerer Vorhofstimulation wesentlich zur hämodynamischen Stabilität des Patienten und damit zum Operationserfolg bei (Rastan et al. 2006b). Im Falle von Komplikationen

steht ein Perfusionsteam für die sofortige Konversion zur HLM zur Verfügung (Diegeler et al. 2009).

Als mögliche Varianten des Off-Pump-Verfahrens stehen in besonderen Fällen die minimal-invasive direkte koronararterielle Bypassoperation (MIDCAB) am schlagenden Herzen und die total-endoskopische Bypassoperation (TECAB) mithilfe eines Da-Vinci-Roboters zur Verfügung. Hierbei wird statt der Sternotomie eine anterolaterale Minithorakotomie als Zugangsweg gewählt. Die TECAB-Methode wird mit oder ohne HLM an wenigen, spezialisierten Zentren eingesetzt. Aufgrund des zeitlich, technisch und finanziell hohen Aufwands kommt die TECAB-Methode nur selten und nur für ausgewählte Patienten zum Einsatz. Beide Verfahren bieten den Vorteil einer minimal-invasiven komplett arteriellen Versorgung, sind jedoch im routinemäßigen Einsatz nur für die Revaskularisation der Vorderwand geeignet. Eine Option für die Revaskularisation der Hinterwand besteht in einer Hybridprozedur, die ein interventionelles Vorgehen involviert. Hierbei werden die Versorgungsgebiete der rechten Koronararterie und der Circumflexa mittels PCI und die Vorderwand minimal-invasiv mittels ACB-OP revaskularisiert (Schachner & Stanger 2020).

1.6 On-Pump versus Off-Pump – aktueller Forschungsstand

In der Literatur werden Risiken und Nutzen einer Off-Pump-Versorgung im Vergleich zur konventionellen On-Pump-Koronarchirurgie seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert.

Während aus einigen Beobachtungsstudien zu Beginn der 2000er Jahre eine reduzierte frühe Mortalitätsrate nach einer Off-Pump- im Vergleich zu einer On-Pump-Versorgung hervorging (Cleveland et al. 2001; Hannan et al. 2007), ließen sich in mehreren prospektiv randomisierten multizentrischen Studien der letzten Jahre (CORONARY, DOORS, ROOBY, GOBCAPE) keine Vorteile des Off-Pump-Verfahrens bezüglich der Endpunkte Myokardinfarkt, Schlaganfall, Rezidiv-Revaskularisation und Mortalität nachweisen. Allerdings zeigten sich teils Vorteile in sekundären Endpunkten, so etwa in blutungsassoziierten, renalen und respiratorischen Komplikationen (Houliand 2013; Diegeler 2011; Diegeler et al. 2013; Shroyer et al. 2009; Lamy et al. 2012).

In der GOPCABE-Studie mit 2539 randomisierten Patienten in einem Alter von über 75 Jahren sind keine signifikanten Unterschiede für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt, Rezidiv-Revaskularisation und neu aufgetretenem Nierenversagen nach 30 Tagen und einem Jahr zu finden (Diegeler et al. 2013). Die Ergebnisse werden von der mit 4752 Patienten randomisierten CORONARY-Studie unterstützt, die für den gleichen kombinierten Endpunkt nach fünf Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen den Operationsverfahren ermitteln konnte (Lamy et al. 2016). Auch die DOORS-Studie, die 900 Patienten mit einem moderaten bis hohen Risiko im Alter von über 70 Jahren einschloss, erbrachte nach 30 Tagen keinen signifikanten Unterschied im kombinierten Endpunkt aus Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt (Houliand et al. 2012). Die ROOBY-Studie mit 2203 Patienten dokumentiert für die Gruppe der Off-Pump-operierten Patienten nach einem Jahr und nach fünf Jahren sogar eine höhere Sterblichkeit und mehr Komplikationen (Hattler et al. 2012; Shroyer et al. 2017). In ROOBY und weiteren prospektiv randomisierten Studien ist das Off-Pump-Verfahren mit einer signifikant geringeren Anzahl distaler Anastomosen, einer höheren Rate an unvollständigen Revaskularisationen (Lamy et al. 2012; Houliand et al. 2012; Shroyer et al. 2009) und einer geringeren Offenheitsrate der Bypässe (Hattler et al. 2012; Houliand et al. 2014) assoziiert. GOBCAPE und CORONARY stellen für die Off-Pump-Gruppe einen Trend zu mehr Rezidiv-Revaskularisationen nach 30 Tagen fest, der jedoch das Signifikanzniveau nicht erreicht (Diegeler et al. 2013; Lamy et al. 2012). Begründet werden diese Gruppenunterschiede zumeist mit der höheren technischen Komplexität, die es erfordert, Anastomosen am schlagenden im Vergleich zum kardioplegierten Herzen in gleicher Anzahl und Qualität anzulegen. Dies betrifft vor allem den erschwert exponierten, posterolateralen Bereich des Herzens (Schmid 2014; Rastan et al. 2006b). Konsekutiv wird postuliert, dass die Wahrscheinlichkeit für eine unvollständige Revaskularisation und von

Bypassverschlüssen erhöht ist und es somit zu einer Steigerung der kardiovaskulären Morbidität und Gesamtmortalität sowie von Rezidiv-Revaskularisationen kommt (Khan et al. 2004). Entsprechend wird an der Off-Pump-Technik bemängelt, dass der durch eine Bypassoperation erzielte Vorteil einer vollständigen Revaskularisation ggü. interventionellen Verfahren durch den Verzicht auf die HLM untergraben werden könnte und sich die zunächst positiven Effekte des Off-Pump-Verfahrens durch die Konsequenzen einer inkompletten Revaskularisation aufheben (Gundry et al. 1998; Lamy et al. 2012).

Allerdings scheint die Qualifikation des Chirurgen einen relevanten Einfluss auf den Therapieerfolg einer Off-Pump-Versorgung zu haben. Die als technisch anspruchsvoller geltende Off-Pump-Operation setzt ein hohes Maß an chirurgischer Präzision und Expertise voraus (Benedetto et al. 2018). So demonstrieren Puskas et al. anhand einer randomisierten Patientenkohorte, die eine ACB-OP an einem Kompetenzzentrum mit einer hohen jährlichen Fallzahl und einer hohen Expertise des einzelnen Chirurgen erhielt, ähnliche Bypass-Offenheitsraten in Kontrollangiographien für beide Operationsmethoden (Puskas et al. 2003). Diesbezüglich wird an der ROOBY-Studie die mangelnde Expertise der teilnehmenden Chirurgen und Zentren im Vergleich zu anderen prospektiv randomisierten Studien kritisiert (Thourani & Guyton 2012).

Umgekehrt scheint das Off-Pump-Verfahren die frühe Mortalität und die Schlaganfallrate in Hochrisikogruppen (Kowalewski et al. 2016), bei Patienten ab der achten Lebensdekade (Khan et al. 2017) und bei Patienten mit Verkalkungen der Aorta, die in der Aortic-no-touch-Technik operiert werden (Zhao et al. 2017), zu reduzieren. Einige Studien konzentrierten sich daher darauf, Risikogruppen zu identifizieren, die von einem Verzicht der HLM profitieren (Deppe et al. 2016; LaPar et al. 2012).

Für Frauen ist die Off-Pump-Technik mit einer signifikant geringeren kurz- und mittelfristigen Mortalität assoziiert (Eifert et al. 2010; Puskas et al. 2007), für Patienten mit einer hochgradigen linksventrikulären Dysfunktion mit einer signifikant reduzierten frühen Mortalität und weniger perioperativen Komplikationen (Ueki et al. 2016). Für Patienten mit einer moderaten bis schweren chronischen Niereninsuffizienz zeigt sich ein signifikanter früher Überlebensvorteil in der Off-Pump-Gruppe (Ueki et al. 2018). Auch für Patienten mit zerebrovaskulären Vorerkrankungen bietet das Off-Pump-Verfahren durch eine signifikant geringere Schlaganfallinzidenz Vorteile (Dominici et al. 2019). In vergleichenden Metaanalysen und prospektiv randomisierten Studien zeigt sich eine Assoziation der Off-Pump-Technik mit einer geringeren postoperativen Vorhofflimmerrate (Wu et al. 2013), einem reduzierten Blutverlust und Transfusionsbedarf sowie mit weniger Rethorakotomien aufgrund von Blutungen (Lamy et al. 2012; Deppe et al. 2016). Außerdem besteht eine Assoziation zu einer kürzeren intensivmedizinischen und stationären Behandlungsdauer,

einer verkürzten postoperativen Beatmungszeit (Cheng et al. 2005; Dieberg et al. 2016), einer reduzierten Inzidenz für ein postoperatives ANV (Seabra et al. 2010), einem geringeren Risiko für die Entwicklung respiratorischer Infekte (Cheng et al. 2005), einer geringeren Schlaganfallinzidenz (Afilalo et al. 2012), einem reduzierten Risiko für die Entwicklung eines LCOS (Deppe et al. 2016) und einem gesenkten Katecholaminbedarf (Cheng et al. 2005). Überdies wird über eine geringere Inzidenz von Mikroembolien nach einer Off-Pump-Versorgung berichtet, welche als ursächlich für eine POCD erachtet werden (Liu et al. 2009; van Dijk et al. 2002). Auf molekularer Ebene werden weniger proinflammatorische Zytokine gefunden (Wan et al. 2004; Ascione et al. 2000b) und kleinere Studien weisen eine geringere Freisetzung myokardialer Ischämieparameter nach (Puskas et al. 2003; Khan et al. 2004).

Zusammenfassend können prospektiv randomisierte Studien mehrheitlich keine Über- oder Unterlegenheit des Off-Pump-Verfahrens in allgemeinen ACB-Kohorten belegen (Lamy et al. 2012; Diegeler et al. 2009; Shroyer et al. 2009; Houliand et al. 2012). Jedoch scheint sich das Off-Pump-Verfahren in bestimmten Risikogruppen vorteilhaft auszuwirken. Der Einfluss kurzfristiger Vorteile nach einer Off-Pump-Versorgung auf die langfristige Morbidität und Mortalität bleibt somit Gegenstand kontroverser Diskussionen.

1.7 Stellenwert von Blutungskomplikationen in der Herzchirurgie

Herzchirurgische Patienten sind durch die Invasivität des Eingriffs, die Einnahme einer Antikoagulation und den Einsatz der HLM prädisponiert, einen transfusionsbedürftigen Blutverlust zu erleiden (Pagano et al. 2018). Mit 10 bis 15 % aller Transfusionen werden in keiner anderen medizinischen Disziplin so viele Blutprodukte transfundiert wie in der Herzchirurgie (Horvath et al. 2013). Blutungskomplikationen betreffen dabei bis zu 20 % der Patienten, die sich einer ACB-OP unterziehen (Paparella et al. 2004), und sind aufgrund ihrer Assoziation mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen von hoher klinischer Relevanz (Koch et al. 2006; Gombotz & Hofmann 2013).

Fremdbluttransfusionen sind mit Revisionseingriffen sowie einer verlängerten intensivmedizinischen und stationären Behandlungsdauer assoziiert. Es besteht das Risiko der seltenen, aber lebensbedrohlichen, transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz (TRALI) oder Volumenüberladung (TACO) (Spiess 2004; Horvath et al. 2013). TRALI beschreibt eine pulmonale Infiltration mit granulozytären Antikörpern innerhalb von sechs Stunden nach einer Transfusion mit einer Letalität von 10 %. TACO bezeichnet ein akutes Lungenödem mit kardialer Dekompensation (Michels 2017). Hinzukommend bestehen Assoziationen zu postoperativen Komplikationen wie einer längeren Beatmungsdauer, der Entstehung von Pneumonien, septischen Verläufen, einer akuten Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, Schlaganfällen, Myokardinfarkten, vermehrten Wundinfektionen und einer erhöhten Sterblichkeit im Krankenhaus (Koch et al. 2006; Paone et al. 2012; Stone et al.

2012; Vivacqua et al. 2011; Biancari et al. 2012b). Das Transmissionsrisiko von Viruserkrankungen wie Hepatitis C und HIV spielt in der westlichen Welt eine marginale Rolle (Spiess 2004). Der Zusammenhang zwischen der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) und einer Erhöhung der Mortalitätsrate erweist sich auch nach Risikoadjustierungen in einer Propensity-Score-gematchten Patientenkohorte über einen Zeitraum von fünf Jahren hinweg als konsistent (Hazard Ratio: 2,228; 95%-KI: 1,268–3,934; $p < 0,007$) (Bhaskar et al. 2012).

Rethorakotomien erfolgen hauptsächlich infolge relevanter Nachblutungen und gehen im Falle einer Perikardtamponade oder eines exzessiven Blutverlustes mit einer hämodynamischen Instabilität einher (Fröjd & Jeppsson 2016). Revisionen nach ACB-OP stehen in einem Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität (Knapik et al. 2019), einer längeren intensivmedizinischen und stationären Behandlung (Karthik et al. 2004), einer verlängerten Beatmungsdauer (Paparella et al. 2004), einem höheren Bedarf an Katecholaminen (Karthik et al. 2004) und einem höheren Risiko für Sternuminfektionen (Lu 2003).

Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen einem Blutverlust und einem reduzierten postoperativen Ergebnis erklärt sich multifaktoriell. Dabei sind eine Anämie, eine Perikardtamponade und ein hämorrhagischer Schock mögliche Komplikationen, die aus einer Blutung resultieren. Eine Anämie und durchgeführte Revisionseingriffe stellen wiederum unabhängige Risikofaktoren für ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko dar (Moulton et al. 1996; Vivacqua et al. 2011; LaPar et al. 2018). Durch Lagerungsschäden werden mit der Transfusion teils dysfunktionale Blutzellen und Entzündungsmediatoren transferiert und der EKZ-assoziierte inflammatorische Prozess verstärkt sich (Fransen et al. 1999; Liu et al. 2018). Hierdurch können die Mikrozirkulation sowie die Freisetzung von Sauerstoff beeinträchtigt werden, mit der Folge einer möglichen Immunsuppression (Spiess 2004).

Maßnahmen, um Blutungskomplikationen zu begrenzen, wird daher in der Herzchirurgie eine hohe Priorität zugeschrieben. Der Stellenwert des Off-Pump-Verfahrens in der Minimierung von Blutungskomplikationen und ihren Folgen ist dabei unzureichend evaluiert. Die mehrheitliche Datenlage deutet zwar auf eine signifikante Reduktion von Blutungskomplikationen unter Verzicht der HLM hin (Lamy et al. 2012; Deppe et al. 2016; Taggart et al. 2015), hinsichtlich der Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität besteht jedoch kein einheitliches Bild (Pagano et al. 2018).

2 Patienten und Methodik

2.1 E-CABG-Studie

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten wurden im Rahmen der European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG) erhoben. Bei der E-CABG-Studie handelt es sich um eine multizentrische Kohorten- und beobachtende Registerstudie, für die an 16 europäischen Zentren Daten von insgesamt 7552 Patienten erhoben wurden, die sich einer isolierten Bypassoperation der Koronargefäße unterzogen. An der Datenerhebung beteiligt waren herzchirurgische Abteilungen kommunaler und universitärer Krankenhäuser aus sechs europäischen Ländern (England, Finnland, Deutschland, Frankreich, Schweden, Italien; s. Tabelle 1). Dokumentiert wurden prä-, intra- und postoperative Patientencharakteristika sowie Therapiedaten. Die primären Endpunkte bildeten die Mortalitäts- und die Schlaganfallrate. Die sekundären Endpunkte beinhalteten Blutungskomplikationen, die Verwendung mechanischer Assistenzsysteme, die stationäre und intensivmedizinische Behandlungsdauer, das postoperative ANV und das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern. Das E-CABG-Register wurde konzipiert, um Risikofaktoren zu identifizieren, die mit einem suboptimalen postoperativen Ergebnis nach ACB-OP assoziiert sind. Das E-CABG-Studienprotokoll ist mit der Nummer NCT02319083 unter Clinicaltrials.gov registriert (Biancari et al. 2015).

Tabelle 1: Teilnehmende Zentren der E-CABG-Studie

Zentrum	
1	Department of Cardiovascular Surgery, University Heart & Vascular Centre Hamburg, Hamburg, Germany
2	Department of Surgery, Oulu University Hospital, Oulu, Finland
3	Department of Cardiac Surgery, Verona University Hospital, Verona, Italy
4	Division of Cardiac Surgery, Ospedali Riuniti di Trieste, Trieste, Italy
5	Cardiac Surgery Unit, Ferrarotto Hospital, University of Catania, Catania, Italy
6	Department of Cardiac Surgery, Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medical University, Nuremberg, Germany
7	Department of Cardiac Surgery, Leicester University Hospital, Leicester, UK
8	Department of Thoracic and Cardio-Vascular Surgery, University Hospital Jean Minjot, Besançon, France
9	Department of Molecular Medicine and Surgery, Department of Cardiothoracic Surgery and Anesthesiology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
10	Unit of Cardiac Surgery, Department of Cardiosciences, Hospital S. Camillo-Forlanini, Rome, Italy
11	Division of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Pontchaillou University Hospital, Rennes, France
12	Department of Cardiac Surgery, St. Anna Hospital, Catanzaro, Italy
13	Division of Cardiac Surgery, Department of Cardiothoracic Sciences, Second University of Naples, Naples, Italy
14	Division of Cardiac Surgery, University of Parma, Parma, Italy
15	Division of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Robert Debré University Hospital, Reims, France
16	Department of Cardiac Surgery, Città di Lecce Hospital, GVM Care & Research, Lecce-Italy

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien der E-CABG-Studie

Alle Patienten über 18 Jahre, die sich an einem der teilnehmenden Zentren einer isolierten primär aortokoronaren oder Re-Bypassoperation unterzogen, wurden anonymisiert in die E-CABG-Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die sich jeder anderweitigen herzchirurgischen Prozedur oder kombinierten Verfahren unterzogen. Eine Ausnahme stellten hierbei Kombinationsverfahren zur chirurgischen Vorhofflimmer-Behandlung dar. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich vom 1. Januar 2015 bis zum 31. Mai 2017.

Das Universitäre Herz- und Gefäßzentrum Hamburg (UHZ) beteiligte sich ab dem Jahr 2017 als letztes Zentrum an der bereits angelaufenen E-CABG-Studie. Am UHZ erfolgten eine retrospektive und anonymisierte Datenerhebung und Auswertung bis zum Entlasszeitpunkt. An den anderen Zentren fand mit Einverständnis der Patienten über Inhalt und Ablauf der Studie eine prospektive Datenerhebung statt, für die eine postoperative Nachbeobachtung von zehn Jahren geplant ist. Der minimale Nachbeobachtungszeitraum umfasste 30 Tage.

2.1.2 E-CABG-Datenmanagement

Die Daten wurden anonymisiert in einer Microsoft-Excel-Tabelle mit vordefinierten Variablen erfasst. Für die statistische Auswertung wurden die einzelnen Tabellen zu einer Datenbank zusammengeführt und anonym ausgewertet, ohne einen Rückschluss auf den Patientennamen ziehen zu können.

2.1.3 Datenerhebung am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

Die Erhebung der prä-, intra- und postoperativen Daten am UHZ erfolgte retrospektiv gemeinsam mit Dr. Daniel Reichart, Dr. Liesa Castro und Dr. Till Joscha Demal aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie. Die Daten wurden hauptsächlich aus den digitalen Patientenakten des Klinikinformationssystems Soarian extrahiert. Alle 1045 Patienten, die sich im Zeitraum vom 1. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2016 in der herzchirurgischen Abteilung des UHZ einer isolierten Bypassoperation der Koronargefäße unterzogen hatten, wurden eingeschlossen. Mit einem Anteil von 13,9 % wurde der höchste Patientenanteil am Gesamtkollektiv der E-CABG-Studie am UHZ rekrutiert.

Eine schriftliche Anfrage bei der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Bearbeitungsnummer: WF-030/17) ergab nach Einreichung der Projektbeschreibung, dass aufgrund der lokal retrospektiven und anonymisierten Datenerhebung keine Beratung durch die Ethikkommission (Ethikantrag) erforderlich war.

2.2 WILL-BLEED-Score

Die vorliegende Arbeit verglich klinische Charakteristika sowie frühe postoperative Ergebnisse von Patienten mit einem präoperativ erhöhten Blutungsrisiko, die sich einer On- oder Off-Pump-Prozedur unterzogen. Das individuelle Blutungsrisiko wurde dabei retrospektiv anhand des WILL-BLEED-Scores (WBS) abgeschätzt. Das Ziel eines solchen Blutungsscores besteht in der präoperativen Identifizierung blutungsgefährdeter Patienten, um daraufhin gezielte Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie einer Blutung zu ergreifen und damit die gravierenden Konsequenzen, die aus einem Blutverlust resultieren können, zu begrenzen (Mariscalco et al. 2016; Meesters & Heymann 2019).

Beim WBS handelt es sich um ein von den Initiatoren der E-CABG-Studie neu konzipiertes Risikomodell zur präoperativen Abschätzung einer schwerwiegenden Blutung nach einer ACB-OP (Biancari et al. 2017). Der WBS wurde auf Basis einer logistischen Regressionsanalyse mit einer schrittweisen Rückwärtsselektion erstellt und anhand einer zweiten Patientenkohorte extern validiert (Biancari et al. 2018).

Die Parameter, aus denen der WBS additiv für den einzelnen Patienten berechnet und damit das individuelle Blutungsrisiko prognostiziert wird, sind Abbildung 5 zu entnehmen. Der WBS kann Werte zwischen 0 und größer gleich 9 annehmen. Ein höherer WBS ist dabei mit einem steigenden Blutungsrisiko assoziiert.



Abbildung 5: WILL-BLEED-Score (Biancari et al. 2017)

Antikoagulantien beziehen sich auf niedermolekulares bzw. unfraktioniertes Heparin oder Fondaparinux. Thrombozytenaggregationshemmung bezieht sich auf eine präoperative Pausierung < 5 Tage. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. Ein kritischer präoperativer Status liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft: präoperative Reanimation, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Beatmungspflicht vor Narkoseeinleitung, präoperativer Katecholaminbedarf, intraaortale Ballonpumpentherapie, akutes Nierenversagen (Anurie oder Oligurie < 10 ml/h).

Bei einem WBS von 0 bis 3 sind schwerwiegende Blutungen in 2,9 % der Fälle zu erwarten, bei Werten zwischen 4 bis 6 in 6,8 % und bei Score-Werten von > 6 in 24,6 % der Fälle. Als schwerwiegende Blutung wird dabei die Transfusion von mehr als vier EK oder eine Rethorakotomie aufgrund einer Blutung definiert. Diese Definition entspricht gleichzeitig einem E-CABG-Blutungsgrad ≥ 2 (s. Tabelle 11). Abbildung 6 zeigt die Blutungsrate in der Validierungsstudie in Abhängigkeit des WBS (Biancari et al. 2017).

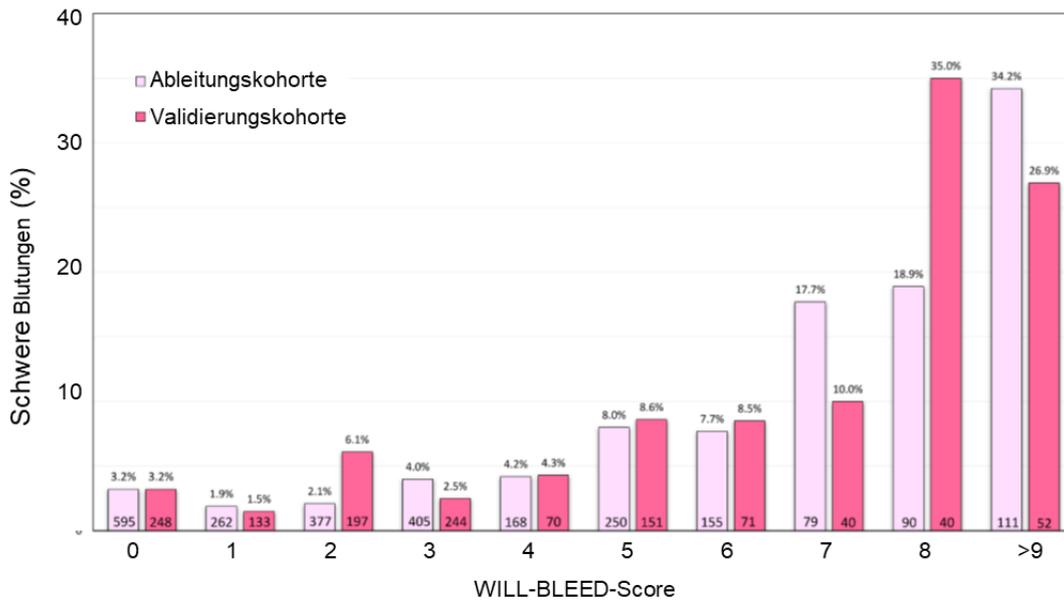


Abbildung 6: Blutungsrate in der Ableitungs- und Validierungskohorte in Abhängigkeit des WILL-BLEED-Scores (Biancari et al. 2017)

2.3 Patientenkollektiv

Für das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurden innerhalb des E-CABG-Registers (n = 7553) anhand des WBS alle Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko identifiziert. Hierfür wurde ein Grenzwert von ≥ 4 gewählt, für den gegenüber einem Wert von < 4 ein signifikant höheres Risiko für schwerwiegende perioperative Blutungen besteht (10,3 % vs. 3,0 %; $p < 0,001$; Odds Ratio (OR): 3,709, 95%-KI: 2,988–4,605) (Biancari et al. 2017).

Zur weiteren Analyse wurde die Teilstichprobe mit einem WBS ≥ 4 (n = 3548) anhand der Operationsmethode in zwei Gruppen aufgeteilt: 721 Patienten (20,3 %) wurden dabei Off-Pump und 2827 (79,7 %) On-Pump operiert (s. Abbildung 7).

Das Alter der Patienten reichte von 22,7 bis 90,7 Jahren mit einem Mittelwert von $67,9 \pm 9,7$ Jahren. Der Frauenanteil in der ausgewählten Kohorte betrug 24,3 % (n = 862).

Die Daten der 30-tägigen postoperativen Nachbeobachtungsperiode waren zu 98,1 % vollständig.

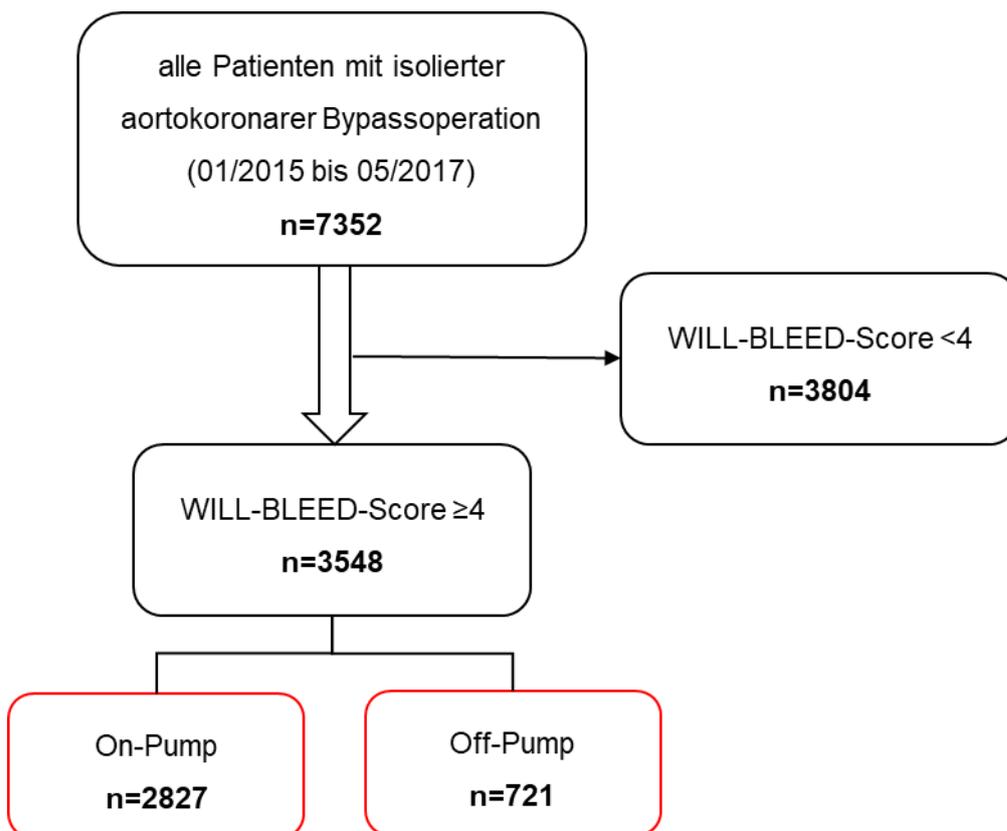


Abbildung 7: Studiendesign

2.4 Parameter

Insgesamt wurden für den Datensatz der E-CABG-Studie je Patient 316 vordefinierte prä-, intra- und postoperative Parameter erhoben. Für die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden 95 dieser Variablen analysiert.

2.4.1 Präoperative Parameter

2.4.1.1 Patientenspezifische Parameter

Die Parameter zu den allgemeinen Patientencharakteristika, Vorerkrankungen und zum kardialen Status sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Kodierung der patientenspezifischen Parameter

	Skalenniveau	Kodierung
Alter, (Jahre)	metrisch	Mittelwert \pm SD
Weibliches Geschlecht, n (%)	nominal	ja/nein
Body Mass Index, (kg/m ²)	metrisch	Mittelwert \pm SD
EuroSCORE II		
EuroSCORE II	metrisch	Mittelwert \pm SD
Kardiale Voroperation, n (%)	nominal	ja/nein
Diabetes Mellitus, n (%)	nominal	ja/nein
Arterieller Hypertonus, n (%)	nominal	ja/nein
Chronische Lungenerkrankung, n (%)	nominal	ja/nein
Apoplex, n (%)	nominal	ja/nein
Extrakardiale Arteriopathie, n (%)	nominal	ja/nein
Vorhofflimmern, n (%)	nominal	ja/nein
Eingeschränkte Mobilität, n (%)	nominal	ja/nein
Renale Funktion		
eGFR ml/min pro 1,73 m ² (MDRD)	metrisch	Mittelwert \pm SD
Chron. Niereninsuffizienz (Stadium, NKF), n (%)	ordinal	1, 2, 3, 4 oder 5
Dialysepflicht, n (%)	nominal	ja/nein
Kardialer Status		
Koronare Herzerkrankung (KHK), n (%)	ordinal	Ein-, Zwei- oder Dreifäß-KHK
SYNTAX-Score	metrisch	Mittelwert \pm SD
Akutes Koronarsyndrom, n (%)	nominal	nein, instabile AP, NSTEMI, STEMI
Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage, n (%)	nominal	ja/nein
Linksventrikuläre EF < 30 %, n (%)	nominal	ja/nein
NYHA-Stadium, n (%)	ordinal	I, II, III oder IV
Kritischer präoperativer Status, n (%)		
Kritischer präoperativer Status, n (%)	nominal	ja/nein
Präoperative Katecholamintherapie, n (%)	nominal	ja/nein

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; Chron: chronisch; NKF: National Kidney Foundation; AP: Angina pectoris; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association.

2.4.1.1.1 *Body Mass Index*

Für die Errechnung des Body Mass Index (BMI) wurde das Körpergewicht in Kilogramm durch das Quadrat der Körpergröße in Meter dividiert.

2.4.1.1.2 *EuroSCORE II*

Beim EuroSCORE II handelt es sich um ein etabliertes Risikostratifizierungsmodell für herzchirurgische Eingriffe, das auf Basis von 18 präoperativen Parametern die individuelle 30-Tages-Mortalität abschätzt. Dabei werden Wahrscheinlichkeiten zwischen 0 und 100 % ausgegeben (Nashef et al. 2012).

2.4.1.1.3 *Chronische Lungenerkrankung*

Eine chronische Lungenerkrankung wurde als das Vorhandensein einer Langzeittherapie mit Bronchodilatoren oder Steroiden definiert.

2.4.1.1.4 *Extrakardiale Arteriopathie*

Das Kriterium einer extrakardialen Arteriopathie war bei Vorliegen einer der folgenden Faktoren erfüllt: Claudicatio intermittens, Verschluss oder über 50-prozentige Stenose der A. carotis interna, Amputation als Folge einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder vorausgegangener bzw. geplanter Eingriff an der Aorta, den Arterien der unteren Extremität oder den Karotiden.

2.4.1.1.5 *Eingeschränkte Mobilität*

Eine eingeschränkte Mobilität wurde als schwerwiegende Beeinträchtigung der Mobilität infolge muskuloskelettaler oder neurologischer Funktionsstörungen definiert.

2.4.1.1.6 *Chronische Niereninsuffizienz*

Der Grad der Niereninsuffizienz wurde anhand der eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) klassifiziert (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz

Stadium	Glomeruläre Filtrationsrate
1	≥ 90 ml/Min
2	60–89 ml/Min
3	30–59 ml/Min
4	15–29 ml/Min
5	< 15 ml/Min

Modifizierte Tabelle nach (Stevens & Levin 2013)

2.4.1.1.7 SYNTAX-Score

Der SYNTAX-Score beurteilt die Komplexität einer KHK, mit dem Ziel, die Entscheidungsfindung im interdisziplinären Herzteam für die geeignete Revaskularisationsstrategie zu unterstützen. Dabei handelt es sich um einen angiographischen Score, der u. a. die Lokalisation, die Anzahl und den Schweregrad der Stenosen sowie die Länge der Läsion berücksichtigt. Der SYNTAX-Score kann Werte zwischen 0 und 83 annehmen. Für schwer erkrankte Patienten mit einem hohen SYNTAX-Score besteht ein Überlebensvorteil nach einer chirurgischen Bypassversorgung im Vergleich zur PCI (Head et al. 2010; Mohr et al. 2013; Serruys et al. 2009).

2.4.1.1.8 Akutes Koronarsyndrom

Das ACS stellt eine Manifestationsform der KHK dar und wurde nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. definiert (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Akutes Koronarsyndrom

Akutes Koronarsyndrom	Definition
Instabile AP	Erstmalige, in Ruhe auftretende oder im Charakter veränderte AP ohne laborchemisches und elektrokardiographisches Korrelat
NSTEMI	Erhöhte kardiale Biomarker und klinische Symptome oder EKG-Veränderungen; keine persistierende ST-Streckenhebungen
STEMI	ST-Streckenhebungen über 20 Minuten in mindestens zwei benachbarten Ableitungen

Modifizierte Tabelle nach (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. 2016); AP: Angina pectoris; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt.

2.4.1.1.9 Akuter Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage

Die Definition des akuten Myokardinfarktes basiert in der vorliegenden Studie auf der dritten universellen Definition der europäischen Gesellschaft für Kardiologie, die den akuten Myokardinfarkt nach fünf verschiedenen Typen klassifiziert (Thygesen et al. 2012). Für die Diagnosestellung der häufigsten Infarkttypen 1 und 2 müssen dabei zwei Haupt- und ein Nebenkriterium zutreffen (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Diagnosekriterien akuter Myokardinfarkt Typ 1 und 2

Hauptkriterien	Troponin-Erhöhung mindestens über 99. Perzentile des Referenzwertes und Abstieg oder Abfall des Troponins bei erneuter Bestimmung
Nebenkriterien	Klinische Symptome oder EKG-Veränderungen oder Nachweis einer Ischämie in der Bildgebung

Modifizierte Tabelle nach (Thygesen et al. 2012)

2.4.1.1.10 NYHA-Klassifikation

Die Klassifikation einer Herzinsuffizienzsymptomatik erfolgte gemäß den NYHA-Stadien in Tabelle 6.

Tabelle 6: NYHA-Klassifikation (New York Heart Association)

NYHA-Stadium	
I	Herzinsuffizienz ohne Symptome oder körperliche Einschränkungen
II	Leichtgradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, milde Belastungsdyspnoe oder pektanginöse Beschwerden bei starker körperlicher Belastung
III	Starke Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit; Belastungsdyspnoe und Angina pectoris bei geringfügiger Belastung
IV	Ausgeprägte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, Symptome in Ruhe, überwiegend Bettlägerigkeit

2.4.1.1.11 Kritischer präoperativer Status

Das Kriterium des kritischen präoperativen Status war erfüllt, falls eines oder mehrere der folgenden Merkmale zutraf: präoperative Reanimation, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Beatmungspflicht vor Narkoseeinleitung, präoperativer Katecholaminbedarf, intraaortale Ballonpumpentherapie (IABP) oder präoperatives ANV (Anurie oder Oligurie < 10 ml/h).

2.4.1.1.12 Katecholamine

Zu den Katecholaminen wurden Epinephrin, Norepinephrin, Milrinon, Amrinon, Dobutamin, Dopamin und Levosimendan gezählt.

2.4.1.2 Hämorrhagie-assoziierte Parameter

Tabelle 7 zeigt den präoperativen Gerinnungsstatus, den WBS und die antikoagulative Vormedikation. Zur Analyse des präoperativen Gerinnungsstatus wurden der Hämoglobin(Hb)-, Hämatokrit- und International-Normalized-Ratio(INR)-Wert sowie die Thrombozytenzahl aus dem Aufnahmelabor dokumentiert. Patienten mit einer Anämie wurden anhand der WHO-Kriterien identifiziert (Hb < 13,0 g/dl bei Männern, Hb < 12,0 g/dl bei Frauen).

Tabelle 7: Kodierung der Hämorrhagie-assoziierten Parameter

	Skalenniveau	Kodierung
Hämoglobin (g/l)	metrisch	Mittelwert ± SD
Hämatokrit (vol%)	metrisch	Mittelwert ± SD
Thrombozyten (10 ⁹ /l)	metrisch	Mittelwert ± SD
INR	metrisch	Mittelwert ± SD
Anämie	nominal	ja/nein
WILL-BLEED-Score	metrisch	Mittelwert ± SD
Thrombozytenaggregationshemmung	nominal	ASS, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel
Duale TAH	nominal	ja/nein
TAH Pause (Tage)	metrisch	Mittelwert ± SD
TAH Pause < 5 Tage	nominal	ja/nein
Ticagrelor Pause < 3 Tage	nominal	ja/nein
Clopidogrel Pause < 5 Tage	nominal	ja/nein
Prasugrel Pause < 7 Tage	nominal	ja/nein
Orales Antikoagulans	nominal	Phenprocoumon, Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban
Orales Antikoagulans Pause (Tage)	metrisch	Mittelwert ± SD
Monotherapeutische TAH + OAK	nominal	ja/nein
Duale TAH + OAK	nominal	ja/nein
NMH oder Fondaparinux	nominal	ja/nein
NMH Pause (Tage)	metrisch	Mittelwert ± SD
Unfraktioniertes Heparin	nominal	ja/nein
Unfraktioniertes Heparin Pause (Tage)	metrisch	Mittelwert ± SD
Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren	nominal	ja/nein
Thrombolyse	nominal	ja/nein
Ticlopidin oder Cangrelor	nominal	ja/nein
Bivalirudin	nominal	ja/nein

INR: International Normalized Ratio; ASS: Acetylsalicylsäure; TAH: Thrombozytenaggregationshemmung; OAK: Orales Antikoagulans; NMH: Niedermolekulares Heparin

2.4.2 Intraoperative Parameter

Die Kodierung der intraoperativen Parameter ist Tabelle 8 zu entnehmen. Bei der Operationsmethode wurde das On-Pump- vom Off-Pump-Verfahren unterschieden. Patienten, bei denen eine HLM-unterstützte Operation am schlagenden Herzen ohne Kardioplegie erfolgte (HB-CPB), wurden in der Auswertung der On-Pump-Gruppe zugerechnet.

Ein Off-Pump-erfahrener Chirurg wies sich durch die Durchführung von mehr als 20 Off-Pump-Eingriffen pro Jahr aus.

Als Aortenverkalkung wurde jedes Zeichen der palpablen oder mittels epiaortaler Sonographie darstellbaren Arteriosklerose der Aorta ascendens gewertet.

Als Aortic-no-touch-Technik wird der Verzicht auf jegliche Form der aortalen Manipulation während eines Off-Pump-Eingriffs verstanden. Hierbei kann durch den Einsatz sequentieller Anastomosen oder durch Verwendung der LIMA ein komplettes oder partielles Abklemmen der Aorta umgangen werden, um so eine Kalkembolisation mit konsekutivem Schlaganfall zu verhindern (Neumann et al. 2019; Diegeler et al. 2009).

Tabelle 8: Kodierung der intraoperativen Parameter

	Skalenniveau	Kodierung
Operationsindikation	nominal	elektiv, dringlich, notfallmäßig
Notfallmäßige OP-Indikation (E-CABG-Klasse 2–4)	nominal	ja/nein
Off-Pump-Chirurg (> 20 Fälle pro Jahr)	nominal	ja/nein
ACB-Operationen pro Zentrum pro Jahr	metrisch	Mittelwert ± SD
Aortenverkalkung	nominal	ja/nein
Aortic-no-touch-Technik	nominal	ja/nein
Anzahl der distalen Anastomosen	metrisch	Mittelwert ± SD
Doppelmammaria-Bypass (BIMA)	nominal	ja/nein
Linker Mammaria-Bypass (LIMA)	nominal	ja/nein
Rechter Mammaria-Bypass (RIMA)	nominal	ja/nein
Venöser Bypass	nominal	ja/nein
Radialis-Bypass	nominal	ja/nein
Komplett arterielle Revaskularisation	nominal	ja/nein
Eingriffsdauer (Min)	metrisch	Mittelwert ± SD
Aortenklemmzeit (Min)	metrisch	Mittelwert ± SD
Extrakorporale Zirkulationszeit (Min)	metrisch	Mittelwert ± SD

E-CABG: European Coronary Artery Bypass Graft; ACB-OP: Aortokoronare Bypassoperation; BIMA: Bilaterale Arteria mammaria interna; LIMA: Linke Arteria mammaria interna; RIMA: Rechte Arteria mammaria interna.

Die Operationsdringlichkeit wurde anhand der Kriterien in Tabelle 9 klassifiziert.

Tabelle 9: E-CABG-Klassifikation der Operationsdringlichkeit

	Definition
Elektiv	Elektives Vorgehen bei stabiler Angina pectoris
Dringlich	Medizinisch begründete OP vor Entlassung
Notfall	Operativer Eingriff, der nach dem Entschluss zur OP vor dem nächsten Werktag erfolgt
Notfall (Klasse 1)	Anhaltende Angina pectoris, EKG-Veränderungen und/oder steigende kardiale Biomarker trotz optimaler medikamentöser Therapie
Notfall (Klasse 2)	Hämodynamische Instabilität, durch Katecholamine stabilisierbar
Notfall (Klasse 3)	Hämodynamische Instabilität, nicht durch Katecholamine stabilisierbar und/oder Einsatz einer IABP
Notfall (Klasse 4)	Patienten, die auf dem Weg zum Operationssaal oder vor Einleitung einer Anästhesie eine kardiopulmonale Wiederbelebung (externe Herzmassage) benötigen

Modifizierte Tabelle nach (Biancari et al. 2015). OP: Operation; IABP: Intraaortale Ballonpumpe.

2.4.3 Postoperative Parameter

Die Kodierung der postoperativen Parameter ist Tabelle 10 zu entnehmen. Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und intraaortale Ballonpumpe (IABP) berücksichtigen einen intra- oder postoperativen Implantationszeitpunkt. Im Falle einer Rethorakotomie aufgrund einer hämodynamischen Instabilität, die durch eine Blutung verursacht wurde, fand eine Eintragung in beide Kategorien statt. Eine verlängerte Katecholamin-Substitution lag bei einer Anwendung über mindestens zwölf Stunden nach Beendigung der Operation vor.

Tabelle 10: Kodierung der postoperativen Parameter

	Skalenniveau	Kodierung
30-Tages-Mortalität	nominal	ja/nein
Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate	metrisch	Mittelwert ± SD
Transfundierte Erythrozytenkonzentrate	nominal	ja/nein
Transfundiertes Fresh Frozen Plasma	nominal	ja/nein
Transfundierte Thrombozytenkonzentrate	nominal	ja/nein
Fibrinogen	nominal	ja/nein
Blutverlust (ml)	metrisch	Mittelwert ± SD
Rethorakotomie aufgrund von Blutung	nominal	ja/nein
E-CABG-Blutungsgrad 2–3	nominal	ja/nein
Postoperativer Katecholaminbedarf (> 12 Stunden)	nominal	ja/nein
Post- oder intraoperative ECMO-Therapie	nominal	ja/nein
Post- oder intraoperative IABP-Therapie	nominal	ja/nein
Rethorakotomie aufgrund hämodynamischer Instabilität	nominal	ja/nein
Intensivaufenthalt (Tage)	metrisch	Mittelwert ± SD
Stationärer Aufenthalt (Tage)	metrisch	Mittelwert ± SD
Postoperatives Vorhofflimmern	nominal	ja/nein
Akutes Nierenversagen (Stadium, NKF)	ordinal	I, II oder III
Akutes Nierenversagen (Stadium III, NKF)	nominal	ja/nein
Postoperativer Schlaganfall	metrisch	ja/nein

E-CABG: European Coronary Artery Bypass Graft; IABP: Intraaortale Ballonpumpe; ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; NKF: National Kidney Foundation.

2.4.3.1.1 Blutverlust

Hierunter wurde die innerhalb der ersten zwölf postoperativen Stunden entstandene Blutmenge in den Thoraxdrainagen in ml erfasst. Der intraoperative Blutverlust wurde nicht registriert.

2.4.3.1.2 Blutprodukte

Der Parameter EK bezieht sich auf intra- und postoperative Transfusionen bis zur Entlassung. Die Parameter Thrombozytenkonzentrate (TK), Fresh Frozen Plasma (FFP) und Fibrinogen beziehen sich auf Transfusionen ab dem Zeitpunkt des Thoraxverschlusses bis zur Entlassung. Präoperative Transfusionen wurden nicht berücksichtigt. Da die Einheiten und Mengen von Blutprodukten zwischen den Zentren länderübergreifend variierten, fand eine binäre Kodierung (ja/nein) statt.

2.4.3.1.3 E-CABG-Blutungsklassifikation

Die E-CABG-Blutungsklassifikation ist Tabelle 11 zu entnehmen. Die Klassifikation dient der Einteilung von Blutungskomplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen in vier Schweregrade. Für die Auswertung dieser Arbeit wurde ein Schweregrad von 2 bis 3 betrachtet, für den Mariscalco et al. an einer Kohorte mit 7491 Patienten retrospektiv im Vergleich zu Grad 0 und 1 eine signifikante Assoziation zu einem kombinierten Endpunkt aus schweren postoperativen Komplikationen demonstrierten (Grad 2: OR (95%-KI): 7,74 (5,89–10,16), $p < 0,001$; Grad 3: OR (95%-KI): 47,55 (29,17–77,50), $p < 0,001$) (Mariscalco et al. 2016).

Tabelle 11: E-CABG-Blutungsklassifikation

Grad	Definition
0	Transfusion von maximal einem EK
1	Transfusion von TK, FFP, PPSB oder 2 bis 4 EK
2	Transfusion von 5 bis 10 EK oder Rethorakotomie aufgrund einer Blutung
3	Transfusion von > 10 EK

Transfusionen intra- und postoperativ bis zur Entlassung werden berücksichtigt. EK: Erythrozytenkonzentrat; TK: Thrombozytenkonzentrat; FFP: Fresh Frozen Plasma; PPSB: Prothrombinkonzentrat. Modifizierte Tabelle nach (Biancari et al. 2015)

2.4.3.1.4 Postoperatives Vorhofflimmern

Hierunter wurden paroxysmale oder persistierende Vorhofflimmer- und Vorhofflatterereignisse gewertet, die postoperativ elektrokardiographisch detektiert wurden. Die Ereignisse wurden unabhängig davon, ob eine pharmakologische oder elektrische Kardioversion erforderlich war, registriert.

2.4.3.1.5 Postoperativ akutes Nierenversagen

Das postoperative ANV wurde nach den Kriterien in Tabelle 12 klassifiziert.

Tabelle 12: Postoperatives akutes Nierenversagen

Stadium	Definition
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg des Serumkreatinins oder Anstieg um $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$
2	2- bis 2,9-facher Anstieg des Serumkreatinins
3	≥ 3 -facher Anstieg des Serumkreatinins oder Anstieg um $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ oder Beginn einer Nierenersatztherapie

Modifizierte Tabelle nach (Biancari et al. 2015)

2.4.3.1.1 Postoperativer Schlaganfall

Als postoperativer Schlaganfall wurden hämorrhagisch oder ischämisch bedingte neurologische Defizite definiert, die länger als 24 Stunden persistierten und durch eine Bildgebung (CT oder MRT) sowie einen Neurologen zu verifizieren waren.

2.4.3.2 Nachbeobachtungszeitraum

Der Zeitraum der Nachbeobachtung erstreckte sich ab dem Operationszeitpunkt über die ersten 30 postoperativen Tage. Hierfür wurden die in Tabelle 13 aufgeführten Parameter erhoben. Alle Informationen wurden retrospektiv aus vorliegenden Befunden von der anschließenden Rehabilitationsbehandlung und von erneuten stationären Aufenthalten zusammengetragen.

Tabelle 13: Kodierung Nachbeobachtungsperiode

	Skalenniveau	Kodierung
30-Tages-Mortalität	nominal	ja/nein
Todesursache	nominal	spezifische Todesursache

2.5 Statistische Auswertung

Die Tabellenerstellung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel Version 16.0 (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA). Für die statistische Analyse wurden die Programme IBM SPSS Version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und SAS Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Power Point Version 16.0 (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA).

Der exakte Test nach Fisher oder, wenn zulässig, der Chi-Quadrat-Test wurden zum Vergleich prä- und intraoperativer kategorialer Variablen zwischen den Gruppen eingesetzt. Der exakte Test nach Fisher wurde verwendet, wenn die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt waren. Die Ergebnisse wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten in Prozent dokumentiert. Metrische Variablen wurden durch die Ermittlung des Mittelwertes und der Standardabweichung dargestellt. Der Vergleich von intervallskalierten Variablen fand nach Prüfung der Testvoraussetzungen mithilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben statt.

Da für diese Studie keine Randomisierung erfolgte und Patientencharakteristika und damit Risikofaktoren in den Studiengruppen unterschiedlich verteilt vorlagen, können Unterschiede in den postoperativen Komplikationsraten zwischen den Gruppen durch einen Selektionsbias beeinflusst sein. Es wurde daher ein multivariates, gemischtes, risikoadjustiertes Modell für die Analyse der postoperativen Ergebnisse gewählt, um klinisch relevante Gruppenunterschiede retrospektiv angleichen zu können und eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu gewährleisten. Die gewählten Adjustierungsparameter sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Als Signifikanzniveau wurde für alle Tests ein $\alpha = 5\%$ gewählt.

Tabelle 14: Adjustierungsparameter

Alter
Weibliches Geschlecht
EuroSCORE II
Kritischer präoperativer Zustand
Linksventrikuläre Ejektionsfraktur < 30 %
Akutes Koronarsyndrom
WILL-BLEED-Score
Operationsdringlichkeit
Off-Pump-Chirurg > 20 Off-Pump-Eingriffe im Vorjahr
Anzahl der distalen Grafts
Chirurgisches Zentrum

3 Ergebnisse

Die in dieser Arbeit analysierte Kohorte (n = 3548) setzte sich aus 2827 (79,7 %) On-Pump- und 721 (20,3 %) Off-Pump-Patienten zusammen. Im Folgenden werden die prä-, intra- und postoperativen Daten im Vergleich zwischen der On-Pump- und der Off-Pump-Patientengruppe aufgeführt.

3.1 Präoperative Daten

3.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Allgemeine präoperative Patientencharakteristika, inklusive demographischer Daten, Vorerkrankungen und kardialer Parameter der untersuchten Patienten, sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Off-Pump-Patienten waren im Mittel signifikant älter als On-Pump-Patienten (Off-Pump: $68,9 \pm 10,1$ Jahre; On-Pump: $67,6 \pm 9,6$ Jahre; $p = 0,002$). Der Frauenanteil lag in der Off-Pump-Gruppe signifikant höher (Off-Pump: 197 (27,3 %); On-Pump: 665 (23,5 %), $p = 0,034$).

Darüber hinaus waren Patienten der Off-Pump-Gruppe gegenüber Patienten der On-Pump-Gruppe signifikant häufiger von einer kardialen Voroperation (Off-Pump: 8 (1,1 %); On-Pump: 9 (0,3 %); $p = 0,012$), einem arteriellen Hypertonus (Off-Pump: 592 (82,1 %); On-Pump: 2224 (78,7 %), $p = 0,042$), einer chronischen Lungenerkrankung (Off-Pump: 107 (14,8 %); On-Pump: 319 (11,3 %); $p = 0,009$), einem stattgehabten Schlaganfall (Off-Pump: 43 (6,0 %); On-Pump: 115 (4,1 %), $p = 0,028$), einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (eGFR: Off-Pump: 76 ± 31 ; On-Pump: 78 ± 28 ml/Min/1,73m²; $p = 0,001$), einer eingeschränkten Mobilität (Off-Pump: 39 (5,4 %); On-Pump: 81 (2,9 %), $p = 0,001$), einer hochgradig reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion < 30 % (Off-Pump: 60 (8,3 %); On-Pump: 177 (8,3 %); $p = 0,033$) und einer symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV: Off-Pump: 576 (79,9 %); On-Pump: 1992 (70,5 %); $p < 0,001$) betroffen.

Umgekehrt wiesen Off-Pump-Patienten in signifikant geringerer Anzahl ein ACS (Off-Pump: 576 (79,9 %); On-Pump: 2467 (87,3 %); $p < 0,001$), einen kritischen präoperativen Status (Off-Pump: 72 (10 %); On-Pump: 403 (14,3 %); $p = 0,003$) und eine koronare Dreigefäßerkrankung (Off-Pump: 468 (64,9 %); On-Pump: 2104 (74,4 %); $p < 0,001$) auf als die Vergleichsgruppe. In beiden Gruppen lag am häufigsten eine koronare Dreigefäßerkrankung vor in Abgrenzung zu einer Zwei- oder Eingefäßerkrankung.

Insgesamt ergab sich für die Off-Pump-Gruppe im Mittel ein signifikant höherer EuroSCORE II (Off-Pump: $4,6 \pm 6,7$ %; On-Pump: $3,8 \pm 6,8$ %, $p = 0,05$). Somit prognostizierte der EuroSCORE II für die Off-Pump-Patienten ein höheres 30-tägiges

Ergebnisse

Mortalitätsrisiko als für die On-Pump-Gruppe. Der SYNTAX-Score, als Ausdruck der Komplexität der KHK, ermittelte zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Für alle weiteren in Tabelle 15 aufgeführten Parameter ließ sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellen.

Tabelle 15: Präoperative Patientencharakteristika

	On-Pump (n = 2827)	Off-Pump (n = 721)	p-Wert
Alter (Jahre), Mittelwert ± SD	67,6 ± 9,6	68,9 ± 10,1	0,002
Weibliches Geschlecht, n (%)	665 (23,5)	197 (27,3)	0,034
Body Mass Index (kg/m²), Mittelwert ± SD	27,5 ± 4,3	27,4 ± 4,3	0,343
EuroSCORE II (%), Mittelwert ± SD			
	3,8 ± 6,8	4,6 ± 6,7	0,005
Kardiale Voroperation, n (%)	9 (0,3)	8 (1,1)	0,012
Diabetes Mellitus, n (%)	968 (34,2)	260 (36,1)	0,36
Arterieller Hypertonus, n (%)	2224 (78,7)	592 (82,1)	0,042
Chronische Lungenerkrankung, n (%)	319 (11,3)	107 (14,8)	0,009
Schlaganfall, n (%)	115 (4,1)	43 (6,0)	0,028
Extrakardiale Arteriopathie, n (%)	708 (25,0)	204 (28,3)	0,075
Vorhofflimmern, n (%)	257 (9,1)	78 (10,8)	0,158
Eingeschränkte Mobilität, n (%)	81 (2,9)	39 (5,4)	0,001
Renale Funktion			
eGFR ml/min pro 1,73m² (MDRD), Mittelwert ± SD	78 ± 28	76 ± 31	0,021
Chronische Niereninsuffizienz (Stadium >2; NKF), n (%)	651 (23,2)	201 (28,4)	0,004
Dialysepflicht, n (%)	57 (2,0)	21 (2,9)	0,143
Ausmaß der Koronaren Herzerkrankung (KHK)			
Ein-Gefäß-KHK, n (%)	68 (2,4)	66 (9,2)	<0,001
Zwei-Gefäß-KHK, n (%)	652 (23,1)	184 (25,5)	0,153
Drei-Gefäß-KHK, n (%)	2104 (74,4)	468 (64,9)	<0,001
SYNTAX-Score, Mittelwert ± SD	29,6 ± 11,6	30,2 ± 12,6	0,209
Akutes Koronarsyndrom, n (%)	2467 (87,3)	576 (79,9)	<0,001
Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tagen, n (%)	390 (13,8)	115 (16,0)	0,139
Linksventrikuläre EF < 30 %, n (%)	177 (6,3)	60 (8,3)	0,046
NYHA ≥ II, n (%)	1992 (70,5)	576 (79,9)	<0,001
Kritischer präoperativer Status, n (%)			
	403 (14,3)	72 (10,0)	0,003
Präoperative Katecholamintherapie, n (%)	141 (5,0)	31 (4,3)	0,441

SD: Standardabweichung; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; KHK: Koronare Herzerkrankung; EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association; NKF: National Kidney Foundation

3.1.2 Hämorrhagie-assoziierte Risikofaktoren

Tabelle 16 listet präoperative patientenspezifische Einflussfaktoren auf, die zu einer erhöhten Blutungsneigung beitragen können.

Tabelle 16: Hämorrhagie-assoziierte präoperative Risikofaktoren

	On-Pump (n = 2827)	Off-Pump (n = 721)	p-Wert
Hämoglobin (g/l), Mittelwert ± SD	13,0 ± 1,8	12,9 ± 1,9	0,07
Hämatokrit (vol%), Mittelwert ± SD	38,8 ± 5,2	38,6 ± 5,2	0,28
Thrombozyten (10 ⁹ /l), Mittelwert ± SD	232,6 ± 73,3	237,08 ± 75,4	0,149
INR, Mittelwert ± SD	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,4	0,942
Anämie, n (%)	1091 (38,6)	301 (41,7)	0,121
WILL-BLEED-Score, Mittelwert ± SD	7,0 ± 2,8	7,2 ± 2,9	0,048
TAH, n (%)	2631 (93,1)	660 (91,5)	0,158
Duale TAH, n (%)	1291 (46,7)	355 (49,2)	0,086
TAH Pause (Tage), Mittelwert ± SD	2,4 ± 5,2	2,3 ± 3,5	0,82
TAH Pause < 5 Tage, n (%)	649 (23,0)	218 (30,2)	<0,001
Ticagrelor Pause < 3 Tage, n (%)	243 (8,6)	68 (9,5)	0,454
Clopidogrel Pause < 5 Tage, n (%)	366 (12,9)	149 (20,8)	<0,001
Prasugrel Pause < 7 Tage, n (%)	25 (0,9)	11 (1,5)	0,121
Orales Antikoagulans, n (%)	80 (2,8)	33 (4,6)	0,017
Orales Antikoagulans Pause (Tage), Mittelwert ± SD	5,3 ± 3,5	4,5 ± 5,5	0,555
Mono TAH + orale Antikoagulans, n (%)	49 (1,7)	18 (2,5)	0,173
Duale TAH + orale Antikoagulans, n (%)	17 (0,6)	11 (1,5)	0,012
Niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux, n (%)	1243 (44)	369 (51,2)	0,001
Niedermolekulares Heparin Pause (Tage), Mittelwert ± SD	1,0 ± 3,5	1,3 ± 4,4	0,194
Unfraktioniertes Heparin, n (%)	184 (6,5)	80 (11,1)	<0,001
Unfraktioniertes Heparin Pause (Tage), Mittelwert ± SD	2,0 ± 9,8	0,1 ± 0,3	0,349
Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren, n (%)	75 (2,6)	12 (1,7)	0,125
Thrombolyse, n (%)	13 (0,5)	7 (1,0)	0,102
Ticlopidin oder Cangrelor, n (%)	11 (0,4)	3 (0,4)	>0,999
Bivalirudin, n (%)	4 (0,1)	0 (0,0)	-

SD: Standardabweichung; INR: International Normalized Ratio; TAH: Thrombozytenaggregationshemmung (ASS/Clopidogrel/Ticagrelor/Prasugrel/Ticlopidin/Cangrelor); orale Antikoagulans (Warfarin/Phenprocoumon/Rivaroxaban/Apixaban/Dabigatran); Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren (Tirofiban/Abciximab/Eptifibatid).

Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit erfüllten 48 % der Patienten aus dem E-CABG-Register einen WBS von ≥ 4 und wurden damit in die statistische Analyse eingeschlossen. Der WBS der untersuchten Studienkohorte lag im Mittel in der Off-Pump-Kohorte signifikant höher als in der On-Pump-Gruppe (Off-Pump: $7,2 \pm 2,9$; On-Pump: $7,0 \pm 2,8$; $p = 0,048$) (Abbildung 8 und Abbildung 9).

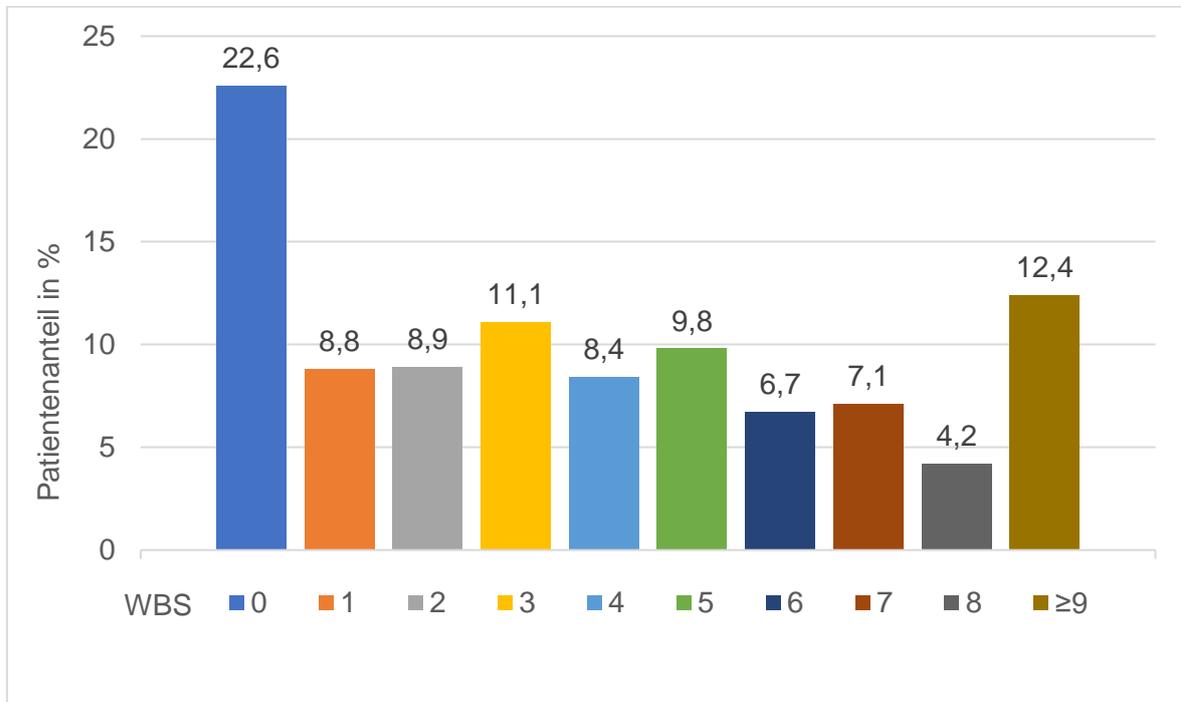


Abbildung 8: Verteilung des WBS im Gesamtregister der E-CABG-Studie. WBS: WILL-BLEED-Score, E-CABG: European Coronary Artery Bypass Grafting.

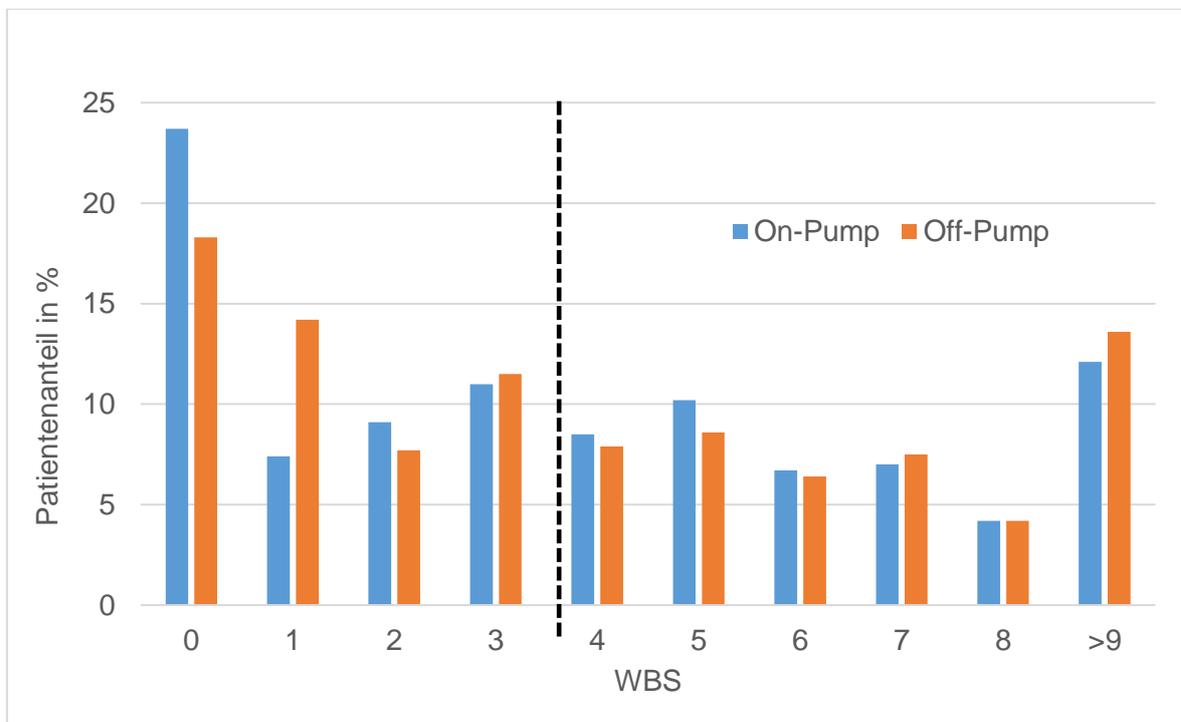


Abbildung 9: Verteilung des WBS im E-CABG-Gesamtregister gruppiert nach On- und Off-Pump. WBS: WILL-BLEED-Score, E-CABG: European Coronary Artery Bypass Grafting.

Bezüglich der Antikoagulation zeigten die Vergleichsgruppen einzelne signifikante Unterschiede. In der Off-Pump-Gruppe nahmen im Vergleich zur On-Pump-Gruppe signifikant mehr Patienten ein orales Antikoagulans (Off-Pump: 33 (4,6 %); On-Pump: 80 (2,8 %); $p = 0,017$) oder eine Dreifachtherapie aus einem oralen Antikoagulans und einer dualen TAH ein (Off-Pump: 17 (0,6 %); On-Pump: 11 (1,5 %); $p = 0,012$). Insgesamt wiesen jedoch in beiden Gruppen weniger als 5 % der Patienten eine antikoagulierende Mono- oder Kombinationstherapie auf.

Zusätzlich erhielten Off-Pump-Patienten signifikant häufiger ein niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux (Off-Pump: 369 (51,2 %); On-Pump: 1243 (44 %); $p = 0,001$) oder unfraktioniertes Heparin (Off-Pump: 80 (11,1 %); On-Pump: 184 (6,5 %); $p < 0,001$). Eine präoperative TAH-Pausierung, die kürzer war, als in der entsprechenden Leitlinie der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) vorgesehen (Pagano et al. 2018), betraf ebenfalls signifikant häufiger die Off-Pump-Gruppe (TAH-Pause < 5 Tage: Off-Pump: 218 (30,2 %); On-Pump: 649 (23 %); $p < 0,001$). Am häufigsten lag dabei eine nicht adäquate Einnahmepause für Clopidogrel vor (Off-Pump: 149 (20,8 %); On-Pump: 366 (12,9 %); $p < 0,001$).

Für alle weiteren Parameter aus Tabelle 16 wie den laborchemischen Status und die Einnahme einer TAH als monotherapeutische oder duale Therapie, ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

3.2 Intraoperative Daten

37 Patienten (1,0 %) wurden am schlagenden Herzen unter Einsatz der HLM ohne Kardioplegie operiert (HB-CPB). Bei weiteren 19 Patienten (0,5 %) erfolgte intraoperativ die Konversion zum HB-CPB-Verfahren. Diese 56 Patienten (1,5 %) wurden in der statistischen Analyse zur On-Pump-Gruppe gezählt.

Tabelle 17 fasst die intraoperativen Daten im Gruppenvergleich zusammen.

Tabelle 17: Intraoperative Daten

	On-Pump (n = 2827)	Off-Pump (n = 721)	p-Wert
Dringlich oder notfallmäßige OP-Indikation, n (%)	2111 (74,7)	432 (59,9)	< 0,001
Notfallmäßige OP-Indikation (E-CABG-Klasse 2–4), n (%)	85 (3,0)	26 (3,6)	0,409
Off-Pump-Chirurg (> 20 Fälle pro Jahr), n (%)	153 (5,4)	559 (77,5)	< 0,001
ACB-Operationen pro Zentrum pro Jahr, Mittelwert ± SD	278,2 ± 112	327,7 ± 148	< 0,001
Aortenverkalkung, n (%)	90 (3,2)	83 (11,5)	< 0,001
Aortic no-touch Technik, n (%)	-	467 (65,4)	< 0,001
Anzahl der distalen Anastomosen, Mittelwert ± SD	2,8 ± 0,9	2,4 ± 1,2	< 0,001
Doppelmammaria-Bypass (BIMA), n (%)	833 (29,5)	217 (30,1)	0,740
Linker Mammaria-Bypass (LIMA), n (%)	2750 (97,3)	692 (96,0)	0,068
Rechter Mammaria-Bypass (RIMA), n (%)	854 (30,2)	225 (31,2)	0,603
Venöser Bypass, n (%)	2199 (77,8)	302 (41,9)	< 0,001
Radialis-Bypass, n (%)	26 (0,9)	22 (3,1)	< 0,001
Komplett arterielle Revaskularisation, n (%)	628 (22,2)	419 (58,4)	< 0,001
Eingriffsdauer (Min), Mittelwert ± SD	249 ± 73	217 ± 75	< 0,001
Aortenklemmzeit (Min), Mittelwert ± SD	57 ± 26	-	-
Extrakorporale Zirkulationszeit (Min), Mittelwert ± SD	87 ± 36	-	-

SD: Standardabweichung; ACB-OP: Aortokoronare Bypassoperation; BIMA: Bilaterale Arteria mammaria interna; LIMA: Linke Arteria mammaria interna; RIMA: Rechte Arteria mammaria interna.

Off-Pump-Operationen erfolgten im Gegensatz zu On-Pump-Eingriffen signifikant häufiger als elektiver Eingriff (Off-Pump: 432 (59,9 %); On-Pump: 2111 (74,7 %); $p < 0,001$). Bei reiner Betrachtung einer notfallmäßigen Operationsindikation entsprechend der E-CABG-Notfall-Klasse 2 bis 4 ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermitteln (Off-Pump: 26 (3,6 %); On-Pump: 85 (3,0 %); $p = 0,409$).

Off-Pump-Patienten wurden im Mittel mit signifikant weniger distalen Anastomosen (Off-Pump: $2,4 \pm 1,2$; On-Pump: $2,8 \pm 0,9$; $p < 0,001$) und venösen Bypässen (Off-Pump: 302 (41,9 %); On-Pump: 2199 (77,8 %); $p < 0,001$) versorgt. Dabei gestaltete sich die Eingriffsdauer in der Off-Pump-Gruppe um 32 Minuten signifikant kürzer als in der On-Pump-Gruppe (Off-Pump: 217 ± 75 Min; On-Pump: 249 ± 73 Min; $p < 0,001$).

Ergebnisse

Ein Subgruppenvergleich unter Ausschluss von Patienten mit einfacher distaler Anastomose auf die linke Koronararterie (LAD) demonstrierte eine ähnliche Anastomosenanzahl zwischen den Gruppen ohne signifikanten Unterschied (Tabelle 18).

Tabelle 18: Subgruppenanalyse distale Anastomosenanzahl

	Dist. Anastomosen, Mittelwert	Subgruppe	p-Wert
On-Pump mit Ausschluss 1x dist. Anastomose LAD (n = 2722)	2,88	On-Pump (Ausschluss 1 x dist. Anastomose LAD) vs. Off-Pump (Ausschluss 1 x dist. Anastomose LAD)	0,291
Off-Pump mit Ausschluss 1x dist. Anastomose LAD (n = 527)	2,84		

	Dist. Anastomosen, Mittelwert	Subgruppe	p-Wert
On-Pump mit Ausschluss 1x dist. Anastomose LAD (n=2722)	2,88	On-Pump (Ausschluss 1x dist. Anastomose LAD) vs. Off-Pump (Ausschluss 1x dist. Anastomose LAD)	0,291
Off-Pump mit Ausschluss 1x dist. Anastomose LAD (n=527)	2,84		

LAD: Linke Koronararterie, dist.: distal

In der On-Pump-Gruppe betrug die mittlere Aortenklammzeit 57 ± 26 Min und die mittlere EKZ 87 ± 36 Min.

Demgegenüber wurden Off-Pump-Patienten signifikant häufiger komplett arteriell (Off-Pump: 419 (58,4 %); On-Pump: 628 (22,2 %); $p < 0,001$) und mit Radialis-Bypässen (Off-Pump: 22 (3,1 %); On-Pump: 26 (0,9 %); $p < 0,001$) revaskularisiert. Eine Aortenverkalkung bestand bei 11,5 % der Off-Pump- gegenüber 3,2 % der On-Pump-operierten Patienten ($p < 0,001$). 65,4 % der Off-Pump-Patienten konnten in der Aortic-no-touch-Technik ohne aortale Manipulation operiert werden. Off-Pump-erfahrene Chirurgen führten signifikant häufiger Off-Pump- als On-Pump-Eingriffe durch (Off-Pump: 559 (77,5 %); On-Pump: 153 (5,4 %) ($p < 0,001$). Demzufolge erfolgten 22,5 % der Off-Pump- und 94,6 % der On-Pump-Eingriffe durch Off-Pump-unerfahrene Chirurgen.

Darüber hinaus fanden Off-Pump- ggü. On-Pump-Eingriffen in Zentren mit einer im Mittel signifikant höheren Fallzahl an aortokoronaren Bypassoperationen statt (Off-Pump: $327,7 \pm 148$; On-Pump: $278,2 \pm 112$; $p < 0,001$).

Keine signifikanten Gruppenunterschiede bestanden im Einsatz von BIMA-, LIMA- oder RIMA-Bypässen.

3.3 Peri- und postoperative Ergebnisse

Die deskriptiven und adjustierten peri- und postoperativen Ergebnisse im Gruppenvergleich sind in Tabelle 19 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 19: Deskriptive und risikoadjustierte Ergebnisse

	Nicht-adjustierte Variablen		Adjustierte Variablen		Adjust. Relatives Risiko (RR) (On-Pump /Off-Pump)	Adjust. p-Wert
	On-Pump (n=2827)	Off-Pump (n=721)	On-Pump (n=2827)	Off-Pump (n=721)		
30-Tages-Mortalität, n (%)	98 (3,5% [1,5%; 3,6%])	21 (2,9% [1,9%; 4,1%])	2,9% [1,4%; 4,3%]	1,7% [0,5%; 2,9%]	1,71	0,120
Blutverlust (ml), Mittelwert	463 [81; 1104]	465 [84; 1095]	481 [439; 527]	426 [393; 459]	-	0,012
Anzahl transfundierter EKs, Mittelwert	1,79 [0,01; 5,98]	1,31 [0,01; 5,71]	1,43 [1,02; 1,84]	0,85 [0,63; 1,07]	-	<0,001
Transfundierte EKs, n (%)	1559 (56,9%[54,7%;59,2%])	319 (44,3% [40,1%;48,0%])	55,3% [53,1%; 57,1%]	44,9% [48,9%; 50,0%]	1,23	0,035
Transfundiertes Fresh Frozen Plasma, n (%)	249 (8,9% [7,8%; 10,0%])	56 (7,8% [6,9%; 9,0%])	7,9% [6,6%; 9,3%]	8,8% [7,8%; 9,0%]	1,01	0,110
Transfundierte Thrombozytenkonzentrate, n (%)	294 (10,4% [9,4%; 11,4%])	73 (10,2% [7,9%; 12,4%])	10,1% [8,9%; 12,3%]	10,3% [9,1%; 12,6%]	0,98	0,650
Fibrinogen, n (%)	109 (3,7%[3,2%; 4,2%])	21 (2,9% [1,7%;4,2%])	3,9% [3,4%; 4,4%]	3,5% [2,9%; 4,0%]	1,11	0,007
Rethorakotomie (Blutung), n (%)	100 (3,5% [3,1%; 3,9%])	28 (3,9% [3,4%; 4,4%])	4,3% [2,0%; 6,5%]	2,5% [0,9; 4,2%]	1,72	0,180
E-CABG Blutungsgrad 2-3, n (%)	301 (10,6% [8,5%; 12,7%])	63 (8,8% [5,9%; 11,7%])	3,4% [2,2%; 4,6%]	2,4% [1,3%; 3,5%]	1,41	0,100
Postoperative Katecholamintherapie (>12 Std.), n (%)	960 (34,0%[25,0%; 33,1%])	192 (26,6% [18,2%; 35,0%])	48,4% [34,1%; 63,0%]	40,6% [27,5%; 53,7%]	1,20	0,300
Post- oder intraoperative ECMO-Therapie, n (%)	29 (1,0% [0,05%; 1,5%])	5 (0,7% [0,2%; 1,3%])	0,9% [0,3%; 1,5%]	0,2% [0,01%; 1,2%]	4,5	0,054
Post- oder intraoperative IABP-Therapie, n (%)	250 (8,8% [2,8%; 14,4%])	26 (3,6% [0,5%; 12,7%])	8,1% [4,6%; 11,4%]	5,9% [2,2%; 11,4%]	1,37	0,350
Rethorakotomie (hämodynamische Instabilität), n (%)	32 (1,1% [0,2%; 3,4%])	16 (2,2% [0,8%; 5,8%])	1,2% [0,3%; 2,4%]	0,9% [0,2%; 1,9%]	1,33	0,605
Intensivaufenthalt (Tage), Mittelwert	3,3 [0,8; 9,1]	3,1 [0,7; 8,9]	4,4 [3,6; 8,1]	3,2 [2,0; 4,4]	-	0,049
Stationärer Aufenthalt (Tage), Mittelwert	10,6 [2,6; 20,1]	9,7 [3,1; 18,7]	10,4 [7,6; 14,6]	10,5 [7,8; 13,9]	-	0,210
Postoperatives Vorhofflimmern, n (%)	819 (29,0%[22,4%; 37,1%])	212 (29,4% [26,3%; 33,7%])	46,5% [34,9%; 58,1%]	31,3% [21,7%; 40,9%]	1,49	0,025
Akutes Nierenversagen (Stad. I-III, NKF), n (%)	751 (26,6%[21,6%; 32,1%])	214 (29,7% [23,5%; 35,9%])	41,4% [29,7%; 53,1%]	34,9% [24,6%; 45,2%]	1,18	0,280
Akutes Nierenversagen (Stad. III, NKF), n (%)	134 (2,3% [1,9%; 2,8%])	36 (2,8% [2,2%; 5,0%])	2,5% [2,1%; 2,9%]	2,6% [2,2%; 5,1%]	0,96	0,710
Postoperativer Schlaganfall, n (%)	31 (0,1%; 2,2%)	8 (0,1%; 2,1%)	2,4% [0,9%; 4,1%]	1,1% [0,2%; 2,7%]	2,18	0,094

In eckigen Klammern ist das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Adjust.: adjustiert; EK: Erythrozytenkonzentrate; E-CABG: European Coronary Artery Bypass Grafting; ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; IABP: Intraaortale Ballonpumpe; NKF: National Kidney Foundation. Der Blutverlust bezieht sich auf die ersten zwölf Stunden postoperativ. Die Adjustierungsparameter sind Tabelle 14 zu entnehmen.

3.3.1 Blutverlust

Das Off-Pump-Verfahren war im Vergleich zum On-Pump-Verfahren mit einem signifikant geringeren Blutverlust innerhalb der ersten zwölf postoperativen Stunden assoziiert (Off-Pump: 426 [393; 459] ml; On-Pump: 481 [439; 527] ml; $p = 0,012$) (Abbildung 10).

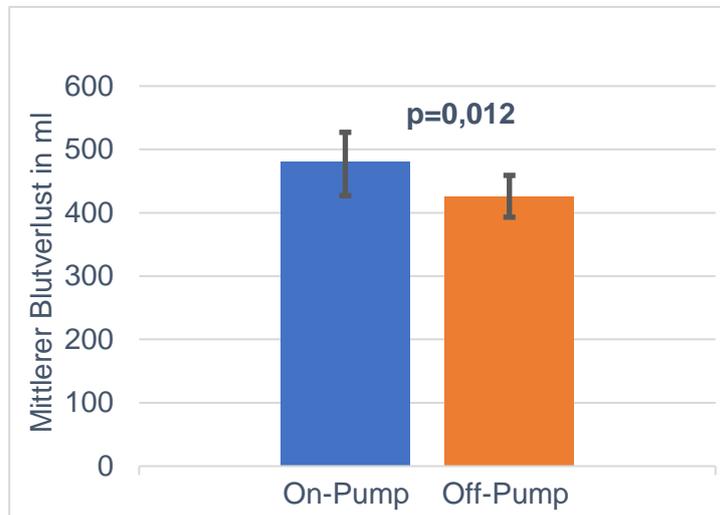


Abbildung 10: Adjustierter mittlerer Blutverlust. Die Fehlerbalken bilden das 95%-Konfidenzintervall ab.

3.3.2 Fremdblutprodukte

Abbildung 11 veranschaulicht die in der Off-Pump-Gruppe signifikant geringere mittlere Rate an transfundierten EK pro Patient (Off-Pump: 0,86 [0,64; 1,08] EK; On-Pump: 1,41 [0,99; 1,86] EK; $p < 0,001$).

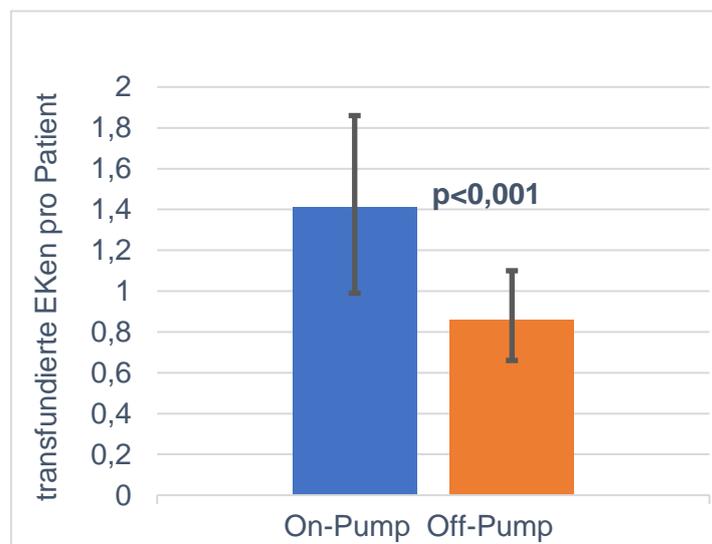


Abbildung 11: Adjustierte mittlere Rate an transfundierten Erythrozytenkonzentraten pro Patient. Die Fehlerbalken bilden das 95%-Konfidenzintervall ab.

Ergebnisse

Übereinstimmend lag der Anteil an EK-transfunden Patienten in der Off-Pump-Gruppe signifikant niedriger (Off-Pump= 44,9 % [48,9 %; 50,0 %]; On-Pump: 55,3 % [53,1 %; 57,1 %]; adjustiertes relatives Risiko [RR] = 1,23; $p = 0,035$).

Es gab keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich des Bedarfs an FFP und TK (Abbildung 12).

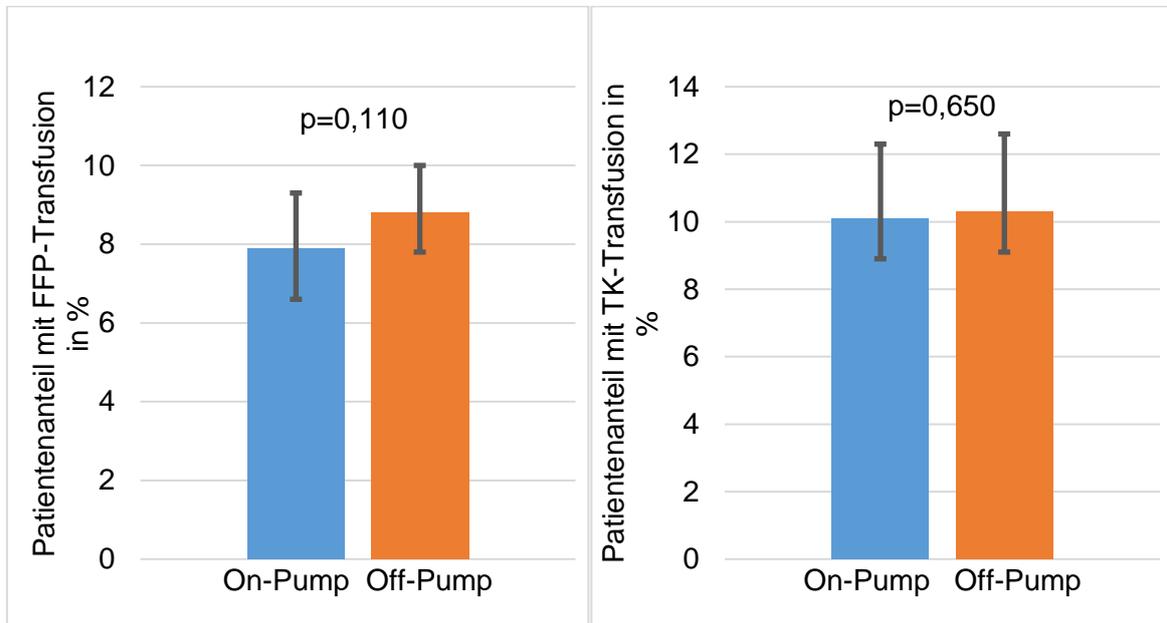


Abbildung 12: Adjustierter Patientenanteil mit FFP- und TK-Transfusionen im Gruppenvergleich. Die Fehlerbalken bilden das 95%-Konfidenzintervall ab. FFP: Fresh Frozen Plasma, TK: Thrombozytenkonzentrat.

3.3.3 Fibrinogen

Auch der Bedarf an Fibrinogen war in der Off-Pump-Gruppe signifikant reduziert (Off-Pump: 3,5 % [2,9 %; 4,0 %]; On-Pump: 3,9 % [3,4 %; 4,4 %]; adjustiertes relatives Risiko [RR] = 1,11; $p = 0,007$) (Abbildung 13).

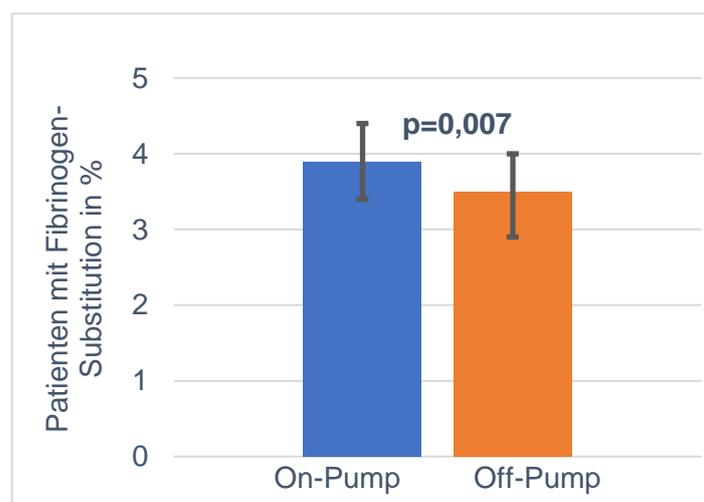


Abbildung 13: Adjustierter Patientenanteil mit Fibrinogen-Substitution. Die Fehlerbalken bilden das 95%-Konfidenzintervall ab.

3.3.4 E-CABG-Blutungsgrad ≥ 2 , Rethorakotomie und weitere Komplikationen

Bezüglich des E-CABG-Blutungsgrades ≥ 2 sowie der Rethorakotomie-Rate aufgrund einer Blutung oder einer hämodynamischen Instabilität bestand kein signifikanter Gruppenunterschied.

Der WBS prognostizierte schwerwiegende Blutungskomplikationen für 15,4 % der analysierten Patienten (s. Unterkapitel 2.3, Abbildung 6). 10,6 % der On-Pump- und 8,8 % der Off-Pump-Patienten (adjustiert 3,4 % der On-Pump-Patienten und 2,4 % der Off-Pump-Patienten bzw. 2,9 % der untersuchten Gesamtkohorte) wiesen eine schwerwiegende Blutungskomplikation auf. Damit liegt die in der vorliegenden Studienkohorte tatsächlich aufgetretene Komplikationsrate deutlich unter der prognostizierten Rate von 15,4 %. Abbildung 14 zeigt die nichtadjustierten Blutungskomplikationen in Abhängigkeit des WBS gruppiert nach der Operationsmethode.

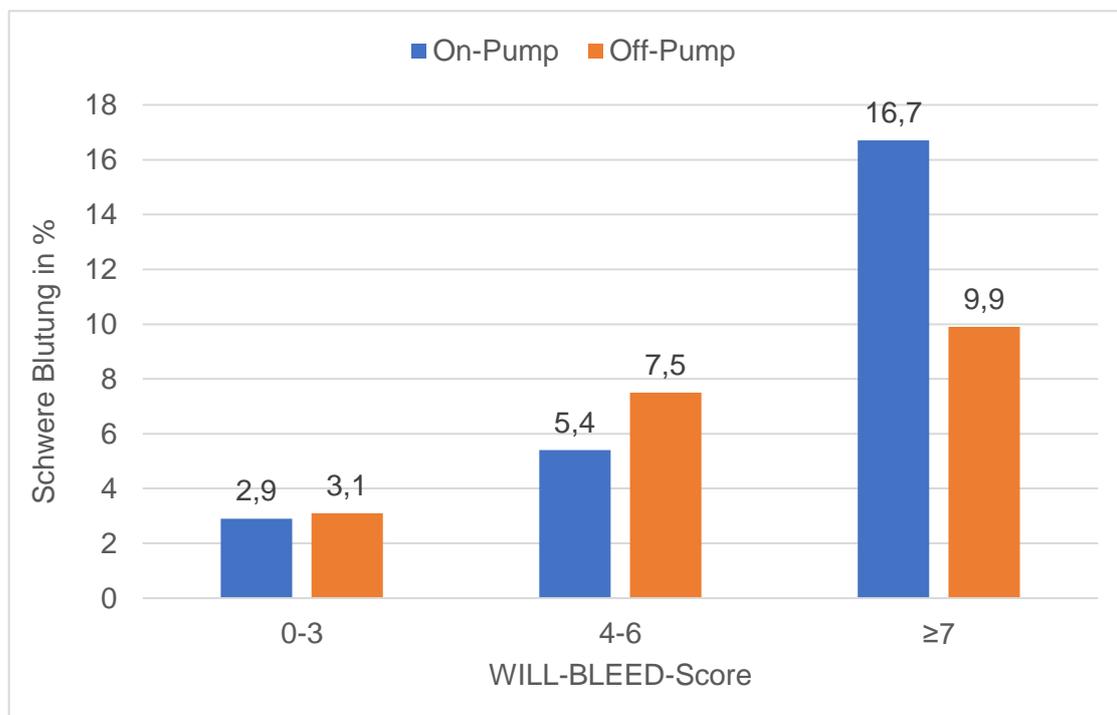


Abbildung 14: Nichtadjustierte Blutungsereignisse in Abhängigkeit des WILL-BLEED-Scores.

In die Auswertung eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem WBS ≥ 4 . Als schwere Blutung ist die Transfusion von mehr als vier Erythrozytenkonzentraten oder eine Rethorakotomie aufgrund einer Blutung definiert. Eine schwere Blutung entspricht einem E-CABG-Blutungsgrad ≥ 2 .

Keine signifikanten Gruppenunterschiede waren bezüglich einer verlängerten postoperativen Katecholamin-Substitution, der IABP-Rate und der Rate an postoperativem ANV festzustellen.

3.3.5 Vorhofflimmern

Obwohl sich die Vorhofflimmerrate in der Off-Pump-Gruppe präoperativ als höher erwies, boten Off-Pump-Patienten postoperativ eine signifikant geringere Vorhofflimmerrate (Off-Pump: 31,3 % [21,7 %; 40,9 %]; On-Pump: 46,5 % [34,9 %; 58,1 %]; adjustiertes relatives Risiko [RR] = 1,49; $p = 0,025$) (Abbildung 15).

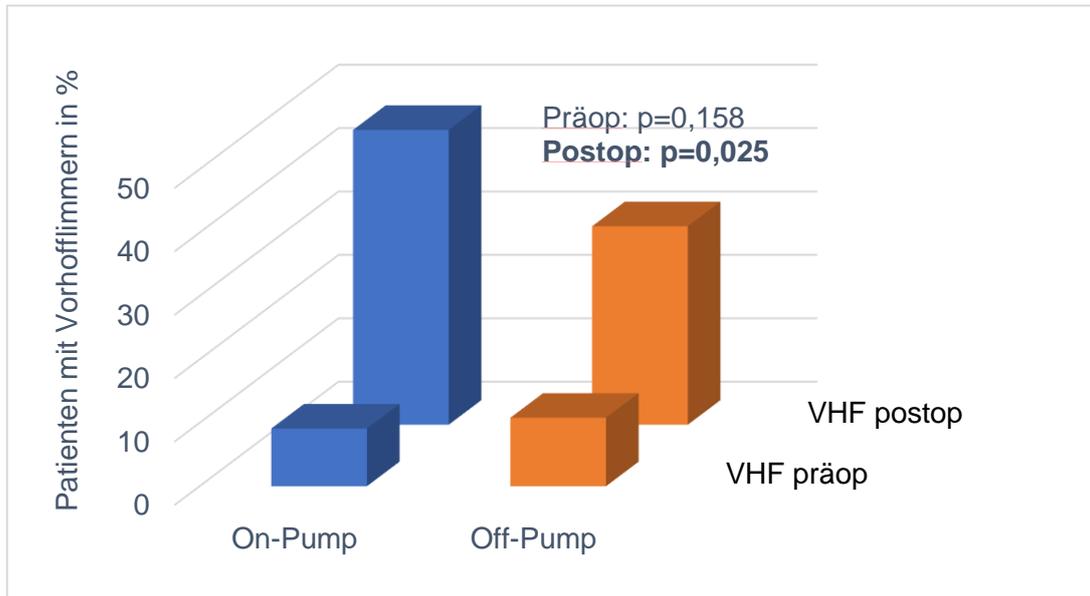


Abbildung 15: Prä- und postoperativ adjustierte Vorhofflimmerrate. Präop: präoperativ, postop: postoperativ, VHF: Vorhofflimmern.

3.3.6 Intensivmedizinische Verweildauer

Aus Abbildung 16 ist eine im Mittel um 1,2 Tage signifikant kürzere intensivmedizinische Verweildauer für die Off-Pump-Patienten ersichtlich (Off-Pump: 3,2 [2,0; 4,4] Tage; On-Pump: 4,4 [3,6; 8,1] Tage; $p = 0,049$).

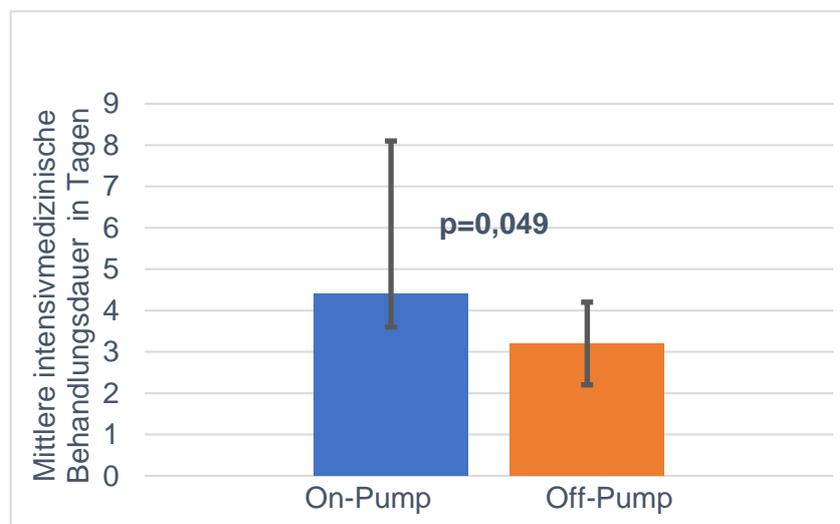


Abbildung 16: Adjustierte mittlere intensivmedizinische Verweildauer. Die Fehlerbalken bilden das 95 %- Konfidenzintervall ab.

3.3.7 Stationäre Verweildauer

Es bestand kein signifikanter Gruppenunterschied in der stationären Aufenthaltsdauer.

In einer ergänzenden Analyse wurde überprüft, ob die stationäre Verweildauer durch das spezifische Operationszentrum beeinflusst wurde. Hierbei ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Off-Pump-Rate pro Zentrum und der mittleren stationären Aufenthaltsdauer, obwohl die Off-Pump-Rate von 1,2 bis 56,5 % zwischen den Zentren variierte (Korrelation nach Pearson; $p = 0,324$, s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Zentrumsspezifische stationäre Aufenthaltsdauer

Zentrum	Off-Pump-Rate (%)	Mittlere Aufenthaltsdauer (Tage)
1	29,6	12,8
2	10,9	11,2
3	53,5	7,9
4	3,3	11,2
5	52,4	11,7
6	11,1	7,7
7	15,5	11,3
8	20,2	9,8
9	1,2	12
10	56,5	7,3
11	1,2	10,6
12	10,8	12,1
13	10,3	9,2
14	1,4	6,9
15	4	16,1
16	2,1	9,9

3.3.8 Schlaganfall

Off-Pump-Eingriffe waren mit einer geringeren Schlaganfallrate assoziiert, wenngleich dieser Befund nicht als signifikant angesehen werden kann (Off-Pump: 1,1 % [0,2 %; 2,7 %], On-Pump: 2,4 % [0,9 %; 4,1 %], adjustiertes relatives Risiko [RR] = 2,18; $p = 0,094$). Das relative Risiko, während des stationären Aufenthaltes einen Schlaganfall zu erleiden, lag damit für On-Pump-Patienten mehr als doppelt so hoch als für Off-Pump-Patienten.

Aus einer nichtadjustierten Subanalyse ging ein Trend zu einer reduzierten Schlaganfallrate für Off-Pump-Patienten mit Aortic-no-touch-Technik hervor gegenüber Off-Pump-Patienten, die mit aortaler Manipulation operiert wurden (Off-Pump Touch: 6 (2,5 %); Off-Pump no-Touch: 3 (0,6 %); $p = 0,072$, s. Tabelle 21).

Ergebnisse

Tabelle 21: Subgruppenanalyse postoperativer Schlaganfall

	Postoperativer Schlaganfall, n (%)	Subgruppe	p-Wert
On-Pump (n = 2788)	43 (1,5)	On-Pump vs. Off-Pump Touch	0,286
Off-Pump Touch (n = 244)	6 (2,5)	On-Pump vs. Off-Pump no-Touch	0,134
Off-Pump No-Touch (n = 464)	3 (0,6)	Off-Pump Touch vs. Off-Pump no-Touch	0,072

Eine weitere nichtadjustierte Subanalyse ergab, dass rethorakotomierte On-Pump-Patienten signifikant häufiger einen Schlaganfall erlitten als nichtrethorakotomierte On-Pump-Patienten. Für die Off-Pump-Subgruppe mit und ohne Schlaganfall war kein signifikanter Unterschied zu ermitteln (Tabelle 22).

Tabelle 22 Subgruppenanalyse Schlaganfall und Rethorakotomie

	Schlaganfall, n (%)	Subgruppe	p-Wert
On-Pump ohne Rethorakotomie (n=2727)	39 (1,4)	On-Pump ohne vs. On-Pump mit Rethorakotomie	<0,001
On-Pump mit Rethorakotomie (n=100)	6 (6,0)	Off-Pump ohne vs. Off-Pump mit Rethorakotomie	0,259
Off-Pump ohne Rethorakotomie (n=693)	8 (1,2)		
Off-Pump mit Rethorakotomie (n=28)	1 (3,6)		

3.3.9 ECMO

Für Off-Pump-Patienten bestand ein nichtsignifikanter Trend zu einer geringeren Unterstützungsrate mittels ECMO (Off-Pump: 0,2 % [0,01 %; 1,2 %]; On-Pump: 0,9 % [0,3 %; 1,5 %], adjustiertes relatives Risiko [RR] = 4,50; p = 0,054). Des Weiteren wurden On-Pump-Patienten mit ECMO-Unterstützung signifikant häufiger rethorakotomiert als On-Pump-Patienten ohne ECMO-Unterstützung. Kein signifikanter Unterschied existierte dagegen im Vergleich der Off-Pump-Subgruppe mit und ohne ECMO (Tabelle 23).

Tabelle 23 Subgruppenanalyse ECMO und Rethorakotomie

	Rethorakotomie Blutung, n (%)	Subgruppe	p-Wert
On-Pump ohne ECMO (n=2798)	91 (3,3)	On-Pump ohne vs. On-Pump mit ECMO	<0,001
On-Pump mit ECMO (n=29)	9 (31,0)	On-Pump mit vs. Off-Pump mit ECMO	0,146
Off-Pump ohne ECMO (n=716)	28 (3,9)	Off-Pump ohne vs. Off-Pump mit ECMO	>0,652
Off-Pump mit ECMO (n=5)	-		

ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung

Ergebnisse

Patienten, die zu On-Pump konvertierten, erforderten signifikant häufiger ECMO-Einsätze als die nichtkonvertierten On-Pump- und Off-Pump-Patienten (Tabelle 24).

Tabelle 24 Subgruppenanalyse ECMO und Konversion

	ECMO	Subgruppe	p-Wert
Off-Pump ohne Konversion (n=718)	5 (0,7)	Konvertiert mit ECMO vs. Off-Pump mit ECMO	0,001
Konversion zu HB-CPB oder Kardioplegie (n=21)	3 (14,3)	Konvertiert mit ECMO vs. On-Pump oder HB-CPB mit ECMO	0,001
On-Pump oder HB-CBP (n=2809)	26 (0,9)		

HB-CPB: Heart-beating Cardiopulmonary Bypass; ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung

3.3.10 Ergebnisse der 30-tägigen Nachbeobachtungsperiode

Die Daten der 30-tägigen Nachbeobachtungsperiode waren in der On-Pump-Gruppe zu 98,5 % (2784 Patienten) und in der Off-Pump-Gruppe zu 96,7 % (697 Patienten) vollständig.

3.3.10.1 30-Tages-Mortalitätsrate

Innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstarben 21 Off-Pump- und 98 On-Pump-Patienten. Die adjustierte Analyse ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied für die 30-tägige Mortalitätsrate (Off-Pump: 1,7 % [0,5 %; 2,9 %]; On-Pump: 2,9 % [1,4 %; 4,3 %]; $p = 0,120$). Von den 119 Verstorbenen erlagen 55 (46,2 %) Patienten und damit annähernd die Hälfte einer kardialen Ursache. Bei 61 (51,3 %) Patienten lagen nichtkardiale Todesursachen vor und in drei Fällen (2,5 %) ist die Ursache unbekannt. Abbildung 17 illustriert die Verteilung der Todesursachen gruppiert nach kardial, nichtkardial und unbekannt zwischen den Gruppen. Tabelle 25 listet die spezifischen Todesursachen auf.

Tabelle 25 Spezifische Todesursachen

Kardiale Todesursachen	Nicht-kardiale Todesursachen
Herz-Rhythmus-Störungen	Sepsis
Kardiogener Schock	Neoplasie
Dekompensierte Herzinsuffizienz	Zerebrovaskulär
Asystolie	Aortendissektion Typ A
ECMO-Komplikationen	Intestinale Ischämie
Akuter Myokardinfarkt	akutes Nierenversagen
Low-Cardiac-Output-Syndrom	Multiorganversagen
Plötzlicher Herztod	Leberversagen
	Hämatothorax
	Hämorrhagischer Schock
	ARDS/Respiratorische Insuffizienz

ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome.

Ergebnisse

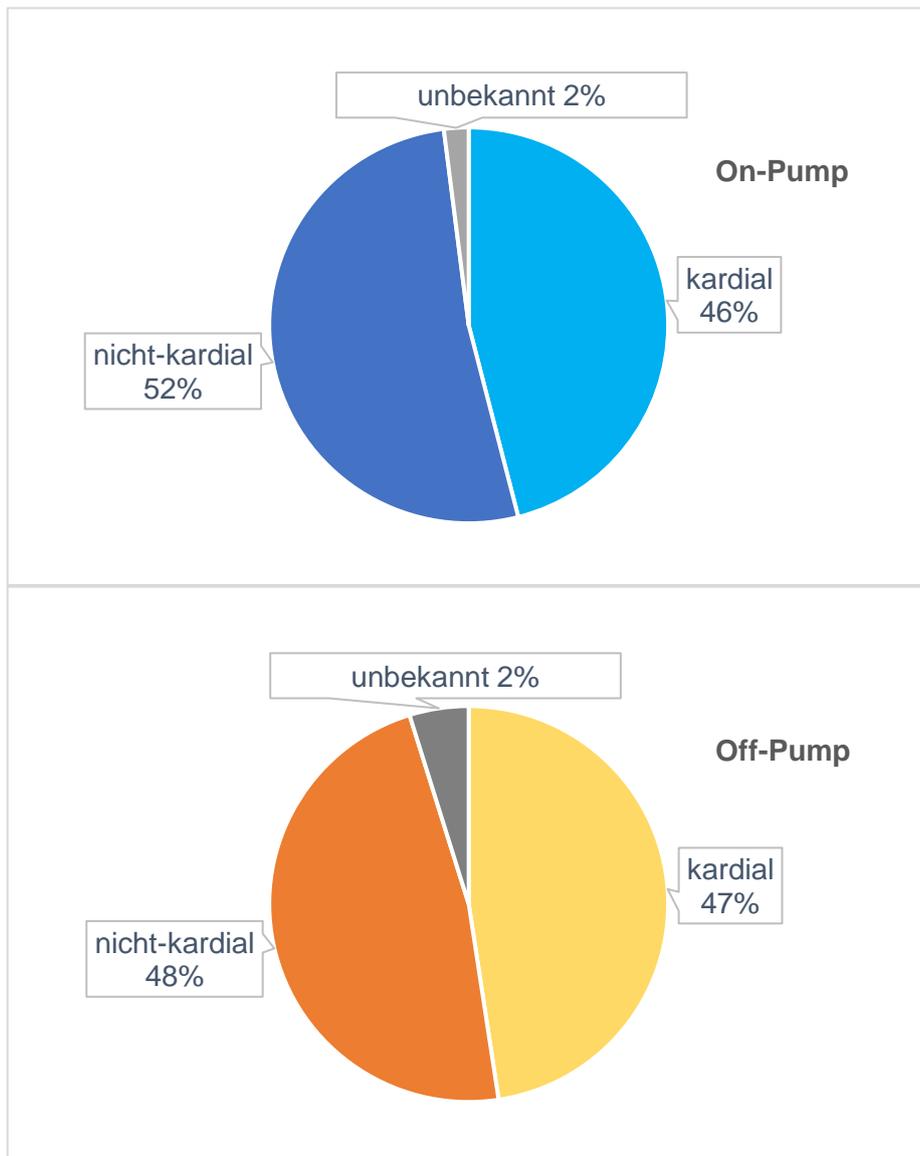
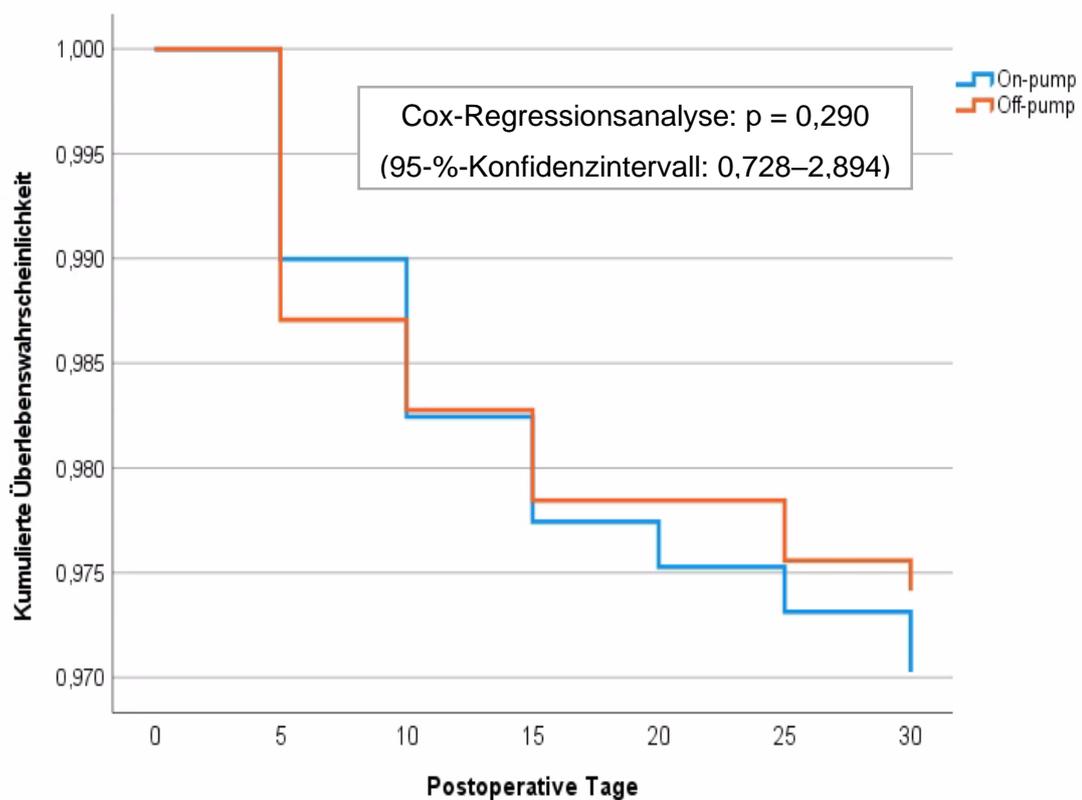


Abbildung 17: Todesursachen gruppiert nach kardial und nichtkardial.

Ergebnisse

Die Daten zur Überlebenswahrscheinlichkeit der ersten 30 Tage sind Abbildung 18 zu entnehmen. Aus der Kaplan-Meier-Kurve geht hervor, dass für beide Patientengruppen das Risiko, in der ersten postoperativen Woche zu sterben, am höchsten war. Danach reduzierte sich das Risiko sukzessiv. 19 der 21 (90,5 %) Off-Pump-Patienten verstarben im Krankenhaus. Aus der On-Pump-Gruppe verstarben 83 (84,7 %) Patienten während des stationären Aufenthaltes und 15 (15,3 %) Patienten nach der Entlassung bzw. im Rahmen eines zweiten stationären Aufenthaltes.

Die Daten zum peri- und postoperativen Myokardinfarkt und den postoperativen Rezidiv-Revaskularisationen erwiesen sich als unvollständig und wurden daher in dieser Arbeit nicht analysiert.



Zensierte Patienten							
On-Pump, n	2794	2764	2743	2728	2722	2716	2699
Off-Pump, n	697	687	681	681	681	679	678

Abbildung 188: Überlebenszeitanalyse – Kaplan-Meier-Kurve

Tage	0	5	10	15	20	25	30
On-Pump, n	2794	2764	2743	2728	2722	2716	2699
Off-Pump, n	697	687	681	681	681	679	678

4 Diskussion

Mit der hier vorgestellten Studie wurde erstmals der Einfluss eines präoperativ erhöhten Blutungsrisikos auf das Ergebnis nach einer Off-Pump- im Vergleich zu einer On-Pump-Versorgung in der Koronarchirurgie untersucht. Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich folgern, dass Patienten mit einem erhöht eingeschätzten Blutungsrisiko von einer Off-Pump-Versorgung profitieren. Der Verzicht der HLM war mit einem signifikant geringeren Blutverlust, signifikant weniger Fremdbluttransfusionen, einer signifikant geringeren postoperativen Vorhofflimmerrate und einer signifikant kürzeren Intensivverweildauer assoziiert. Überdies bestanden für die Off-Pump-Patienten nichtsignifikante Trends zu einer reduzierten postoperativen Schlaganfallrate und weniger ECMO-Anwendungen.

4.1 Diskussion der postoperativen Ergebnisse

4.1.1 Blutungskomplikationen

Das On-Pump-Verfahren war bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko mit einem höheren Blutverlust und einer hieraus resultierend höheren Rate an transfundierten EK assoziiert. Aus der Literatur geht eine hohe Evidenz für einen erhöhten Transfusionsbedarf unter Einsatz der HLM hervor (Rastan et al. 2006b; Paparella et al. 2004). Sowohl größere Beobachtungsstudien als auch randomisierte Studien und Metaanalysen weisen vergleichbare Ergebnisse zur vorliegenden Arbeit auf (Lamy et al. 2012; Diegeler et al. 2013; Mack et al. 2004; Taggart et al. 2015; Ueki et al. 2016; Deppe et al. 2016). Exemplarisch ergab eine Metaanalyse aus randomisiert-kontrollierten Studien für die Off-Pump-Gruppe einen um 128 ml geringeren postoperativen Blutverlust ($p = 0,0026$) und eine um mehr als 10,0 % reduzierte EK-Transfusionsrate (Off-Pump: 40,4 %; On-Pump: 50,8 %; $p < 0,001$) (Deppe et al. 2016).

Hierzu gegensätzlich dokumentiert die prospektiv randomisierte DOORS-Studie einen signifikant höheren Blutverlust in der Off-Pump-Gruppe ($p < 0,001$), jedoch ohne Unterschiede in der EK-Transfusionsrate zu verzeichnen (Houliand et al. 2012). Dieses diskrepante Ergebnis resultiert am ehesten daraus, dass in beiden Gruppen die gleiche Heparindosis eingesetzt wurde. Somit erhielten Off-Pump-Patienten eine höhere Heparindosis als üblicherweise (Houliand et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied in der Rethorakotomie rate aufgrund einer Blutung oder einer hämodynamischen Instabilität. Hiermit übereinstimmend stellen randomisierte Studien und Metaanalysen mehrheitlich ähnliche Revisionsraten bei beiden Operationsverfahren fest (Deppe et al. 2016; Khan et al. 2017; Shroyer et al. 2009). Hervorzuheben sind jedoch die CORONARY-Studie (Lamy et al. 2012) und eine multizentrische Beobachtungsstudie mit 118.140 Patienten (Cleveland

et al. 2001), in der On-Pump-Patienten signifikant häufiger einer Revision unterzogen wurden (Off-Pump: 2,07 %; On-Pump: 2,8 %; $p < 0,001$).

Die gesteigerte Inzidenz von Blutungskomplikationen in der On-Pump-Chirurgie wird in der Literatur primär auf prokoagulatorische und inflammatorische Effekte der extrakorporalen Zirkulation zurückgeführt (s. Unterkapitel 1.4.2.4) (Paparella et al. 2004). Als weitere Risikofaktoren für einen höheren Blutverlust waren die On-Pump-Patienten der vorliegenden Studie von einer längeren Operationsdauer und einer höheren ECMO-Rate betroffen (Biancari et al. 2012a; Vivacqua et al. 2011; Doll et al. 2004).

Der Zusammenhang von Blutungskomplikationen in der Herzchirurgie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität ist weitreichend belegt (Biancari et al. 2012a; Paone et al. 2012; Stone et al. 2012; Vivacqua et al. 2011). Koch et al. beschreiben eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, wonach die Anzahl der transfundierten EK mit einem proportionalen Anstieg der Mortalitätsrate assoziiert ist (Koch et al. 2006). Kinnunen et al. demonstrieren in einer multivariaten Analyse, dass ein E-CABG-Blutungsgrad von ≥ 2 mit einer erhöhten Mortalität, mehr Schlaganfällen, einer erhöhten Rate an Sternuminfektionen und dem Auftreten eines ANV einhergeht (Kinnunen et al. 2017). Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko könnte der Verzicht auf die HLM daher über eine Verringerung von Blutungskomplikationen die Rate weiterer postoperativer Komplikationen senken.

4.1.2 Postoperatives Vorhofflimmern

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Assoziation der EKZ mit einer erhöhten postoperativen Vorhofflimmerinzidenz (POVF) beobachtet werden. Dies steht im Einklang mit mehreren Metaanalysen und prospektiven Studien (Ascione et al. 2000a; Wu et al. 2013; Cheng et al. 2005; Dieberg et al. 2016). Dieses Ergebnis ist dadurch erklärbar, dass zum einen EKZ-assoziierte Faktoren wie die kardiale Ischämiezeit, die Kanülierung der Aorta und oxidativer Stress während der Reperfusion über einen inflammatorischen Mechanismus ein POVF begünstigen (Anselmi et al. 2009). Zum anderen wurden mehr EK in der On-Pump-Gruppe transfundiert. EK-Transfusionen werden als Risikofaktor eines POVF beschrieben (Liu et al. 2018; Koch et al. 2006). In einer Metaanalyse von Liu et al., die acht Kohortenstudien umfasst, wurde für transfundierte Patienten nach ACB-OP ein 1,45-fach (95%-KI: 1,26–1,67) höheres Risiko für das Auftreten eines POVF gegenüber nichttransfunden Patienten ermittelt (Liu et al. 2018). Koch et al. zeigen in einer prospektiven Propensity-Score-gematchten Studie eine signifikante Assoziation postoperativer EK-Transfusionen mit einer höheren POVF-Inzidenz (Koch et al. 2006; Wu et al. 2013).

POVF ist mit einer erhöhten frühen Mortalität, einer längeren stationären und intensivmedizinischen Behandlungsdauer mit damit einhergehend höheren Kosten, einem dreifach erhöhten Schlaganfallrisiko, einem achtfach erhöhten Risiko für spätere Vorhofflimmerepisoden sowie höheren Infektionsraten und höheren Raten an ANV assoziiert (Almassi et al. 1997; Gudbjartsson et al. 2019; Ahlsson et al. 2010). Die detaillierte kausale Kette zwischen einem POVf und postoperativen Komplikationen ist dabei nicht geklärt. So könnte es sich beim POVf um einen unabhängigen Risikofaktor für spätere Komplikationen oder einen Surrogatmarker für einen insgesamt reduzierten Gesamtzustand handeln (Gudbjartsson et al. 2019; Phan et al. 2015; Knaut et al. 2017). Dennoch könnte sich das Off-Pump-Verfahren bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko über eine Reduktion der POVf-Inzidenz mit den wiederum hiermit einhergehenden Komplikationen auch längerfristig als vorteilhaft erweisen.

4.1.3 Intensivmedizinischer und stationärer Aufenthalt

Die Intensivverweildauer erlaubt Aufschluss über den frühen postoperativen Patientenzustand und stellt einen Surrogatparameter peri- und postoperativer Komplikationen nach ACB-OP dar. In der vorliegenden Studie verblieben On-Pump-operierte Patienten durchschnittlich länger auf der Intensivstation. Diese Untersuchungsergebnisse werden von einer Metaanalyse unterstützt, die 16.261 Patienten aus 54 Studien einschließt. Hier verblieben Off-Pump-Patienten im Schnitt 0,34 Tage kürzer auf der Intensivstation (95%-KI: 0,50–0,17; $p < 0,001$) (Dieberg et al. 2016). Eine weitere Metaanalyse ermittelte ebenfalls eine signifikant kürzere Intensivverweildauer nach Off-Pump-Eingriffen (Deppe et al. 2016). Die unterschiedliche Verweildauer kann in diesen Analysen dadurch erklärt werden, dass Off-Pump-operierte Patienten früher extubiert wurden. Die oben aufgeführten Publikationen beschreiben signifikant verkürzte Beatmungsintervalle nach Off-Pump-Eingriffen. Pathophysiologisch wird hierfür die durch die HLM induzierte systemische Inflammation mit Steigerung der pulmonalvaskulären Permeabilität und des Wassergehaltes im Interstitium, der Ausbildung von Atelektasen und der Shunt-Erhöhung mit einer folglich pulmonalen Dysfunktion verantwortlich gemacht (Baehner et al. 2012).

Im Gegensatz hierzu waren sowohl in der ROOBY- als auch in der GOBCAPE-Studie keine Unterschiede in der intensivmedizinischen Behandlungsdauer zu beobachten (Shroyer et al. 2009; Diegeler et al. 2013). Dies könnte bei der ROOBY-Studie damit in Verbindung stehen, dass die Off-Pump-Patienten gehäuft von unerfahrenen Chirurgen operiert wurden, was mit mehr Komplikationen und damit einem längeren Intensiv-Aufenthalt assoziiert ist (Benedetto et al. 2018).

Hinsichtlich der stationären Aufenthaltsdauer ließ sich in der vorliegenden Studie kein Gruppenunterschied feststellen. Zentrumsspezifische Effekte wurden durch eine ergänzende Analyse ausgeschlossen. Auch die GOBCAPE- und die DOORS-Studie konnten diesbezüglich keinen signifikanten Gruppenunterschied ermitteln (Diegeler et al. 2013; Houliand et al. 2012). In den oben zitierten Metaanalysen von Dieberg et al. und Deppe et al. verbrachten Off-Pump-Patienten dagegen weniger Zeit in der stationären Behandlung (Dieberg et al. 2016; Deppe et al. 2016). Da die stationäre Entlassung u. a. von der Bettenkapazität und Verlegungsterminen in Anschlussheilbehandlungen beeinflusst wird, dient dieser Parameter jedoch nur bedingt als Indikator für eine schnellere Rekonvaleszenz.

4.1.4 Schlaganfall

Obwohl die Off-Pump-Kohorte der vorliegenden Arbeit häufiger von einem stattgehabten Schlaganfall und einer Aortenverkalkung betroffen war und damit ein höheres Schlaganfallrisiko bot (John et al. 2000; Albert et al. 2018), bestand ein nicht-signifikanter Trend zu einer höheren Schlaganfallrate in der On-Pump-Gruppe ($p = 0,094$). In der Literatur ist die Assoziation zwischen dem Verzicht auf die HLM und einer Reduktion der peri- und postoperativen Schlaganfallrate weitreichend beschrieben (Afilalo et al. 2012; Racz et al. 2004; Hannan et al. 2007; Wijeyesundera et al. 2005; Cleveland et al. 2001; Mack et al. 2004; Kuss et al. 2010). Zugeschrieben wird die Risikoreduktion hauptsächlich der Aortic-no-touch-Technik. In unserer Kohorte wurden 65,4 % der Off-Pump-Patienten mittels dieser Technik operiert. Im On-Pump-Verfahren lässt sich selbst bei einer komplett arteriellen Versorgung eine aortale Manipulation durch Einbringen der HLM-Kanüle nicht gänzlich vermeiden (Börgermann et al. 2012; Albert et al. 2018; Zhao et al. 2017). Eine größtenteils auf Beobachtungsstudien beruhende Metaanalyse zeigte eine Risikoreduktion von 78 % für postoperative Schlaganfälle bei Nutzung der Aortic-no-touch-Technik (OR: 0,22; 95%-KI: 0,14–0,33). Die postoperative Schlaganfallinzidenz der Aortic-no-touch-Gruppe erwies sich mit 0,4 % sogar ggü. den interventionell behandelten Patienten der SYNTAX-Studie als überlegen (Zhao et al. 2017).

Interessanterweise scheint ein E-CABG-Blutungsgrad ≥ 2 , der die Transfusion von mehr als vier EK oder eine Rethorakotomie aufgrund einer Blutung beinhaltet, mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert zu sein (Biancari et al. 2016).

Für die vorliegende Studie bestätigte sich, dass innerhalb der On-Pump-Gruppe rethorakotomierte Patienten signifikant häufiger einen Schlaganfall als nichtrethorakotomierte Patienten boten. Dementsprechend könnte die mit einer Rethorakotomie oder Massentransfusion einhergehende hämodynamische Instabilität mit daraus resultierender Hypotension und zerebraler Ischämie zu einer höheren

Schlaganfallinzidenz der On-Pump-Gruppe beigetragen haben. Ein thrombogenes Potential verursacht durch Fremdbluttransfusionen bleibt dennoch nicht auszuschließen. Folglich ist der Trend zum reduzierten Schlaganfallrisiko in der Off-Pump-Gruppe sowohl durch die Aortic-no-touch-Technik als auch mutmaßlich durch den geringeren Blutverlust und ein damit reduziertes Risiko für eine hämodynamische Instabilität erklärbar.

Die fehlende Signifikanz bezüglich des unterschiedlichen Schlaganfallrisikos könnte durch die niedrige Ereignisrate in der Gesamtkohorte und die Rate von 34,6 % der Off-Pump-Patienten mit aortaler Manipulation erklärt werden.

4.1.5 ECMO

Die ECMO fungiert als eine mechanische Unterstützung, um passager die Oxygenierungsfunktion der Lungen zu überbrücken und die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems aufrechtzuerhalten. In der vorliegenden Studie lag die ECMO-Therapierate in der On-Pump-Gruppe im Vergleich zur Off-Pump-Gruppe höher, jedoch ohne ein Signifikanzniveau zu erreichen ($p = 0,054$). Ein Vergleich zu anderen Studien gestaltet sich hier schwierig, da entweder keine oder unvollständige Angaben zum Einsatz einer ECMO im Rahmen der ACB-OP gegeben werden. Ähnlich zur vorliegenden Arbeit ermittelte die ROOBY-Studie keinen Unterschied bezüglich des Einsatzes mechanischer Assistenzsysteme zwischen der On-Pump- und der Off-Pump-Gruppe (Off-Pump: 1,5 %; On-Pump: 0,8 %, $p = 0,17$) (Shroyer et al. 2009). In einer prospektiven Studie an 18.150 Patienten, die unter Einsatz einer HLM operiert wurden, kam eine ECMO bei 1,2 % der Patienten zum Einsatz. Diese im Vergleich zur vorliegenden Studie höher liegende Einsatzrate ist am ehesten auf den Einschluss von Patienten mit kombinierten herzchirurgischen Eingriffen bei Doll et al. zurückzuführen (Doll et al. 2004).

In der vorliegenden Studie offenbarte eine Subanalyse, dass Patienten, die aufgrund einer Blutung rethorakotomiert wurden, signifikant häufiger eine ECMO-Unterstützung erhielten als nichtrethorakotomierte Patienten. Ebenso lag die ECMO-Rate in der Gruppe der von Off-Pump zu On-Pump konvertierten Patienten signifikant höher als in der Gruppe der nichtkonvertierten Patienten.

In der aortokoronaren Bypasschirurgie ergibt sich eine Indikation zur ECMO vorwiegend als Folge einer gescheiterten Entwöhnung von der HLM oder im Rahmen des LCOS bzw. aus dem Zustand der hämodynamischen Instabilität. Durch diese fulminanten Krankheitsverläufe ist die ECMO-Therapie mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Doll et al. 2004; Rastan et al. 2006a). Das On-Pump-Verfahren gilt dabei als Risikofaktor eines LCOS (Lomivorotov et al. 2017; Ding et al. 2015). In der

Metaanalyse von Deppe et al. zeigte sich ein verdoppeltes Risiko für ein LCOS, wenn On-Pump operiert wurde (OR: 0,52; 95%-KI: 0,37–0,73; $p = 0,0002$) (Deppe et al. 2016).

Eine weitere Ursache der höheren ECMO-Rate in der On-Pump-Gruppe könnte auf einer HLM-assoziierten Myokardschädigung beruhen, worüber die vorliegende Arbeit jedoch keinen Aufschluss gibt.

In der Literatur variiert die Inzidenz des perioperativen Myokardinfarktes zwischen 1,0 und 12,1 % je nach Definition und in Abhängigkeit des untersuchten Patientenkollektivs (Yau et al. 2008; Hlavicka et al. 2016; Diegeler et al. 2013; Puskas et al. 2003). Dabei ist der perioperative Myokardinfarkt wesentlich mit der Morbidität und Mortalität im mittel- und langfristigen Verlauf assoziiert (Yau et al. 2008).

Die Mehrheit der in den letzten Jahren publizierten Metaanalysen und prospektiv randomisierten Studien konnte keinen Unterschied der perioperativen Myokardinfarktrate (PMR) im Gruppenvergleich nachweisen (Cheng et al. 2005; Dieberg et al. 2016; Deppe et al. 2016; Newman et al. 2006; Kowalewski et al. 2016; Møller et al. 2012; Kuss et al. 2010; Diegeler et al. 2013; Lamy et al. 2012; Houliand et al. 2012; Thakur et al. 2020). Allerdings liegen Daten aus Beobachtungsstudien und der prospektiv randomisierten PRAGUE-VI-Studie vor, die eine signifikant höhere PMR für die On-Pump-Methode beschreiben (Yau et al. 2008; Cleveland et al. 2001; Mack et al. 2004; Hlavicka et al. 2016).

Neben EKZ- und patientenspezifischen Faktoren (Yau et al. 2008) werden eine längere Operationsdauer (Hlavicka et al. 2016), EK-Transfusionen (Murphy et al. 2007) und kristalloide Kardioplegielösungen (Zeng et al. 2014) mit einer perioperativen Myokardschädigung assoziiert.

Pathophysiologisch wird eine Zytokin-vermittelte Inflammationsreaktion für eine perioperative Myokardschädigung verantwortlich gemacht (s. Unterkapitel 1.4.2.5). Die Inflammationsreaktion kann z. B. durch das operative Trauma, patientenspezifische Faktoren oder Fremdbluttransfusionen ausgelöst und durch EKZ-assoziierte Faktoren wie eine inadäquate Kardioprotektion oder einen Ischämie-Reperfusionsschaden verstärkt werden (Schmidt et al. 2018; Baehner et al. 2012; Levy & Tanaka 2003; Vohra et al. 2008).

Die höhere EK-Transfusionsrate in der On-Pump-Gruppe der vorliegenden Arbeit könnte über einen inflammatorischen Mechanismus zu einer myokardialen Dysfunktion bis hin zum Bedarf einer ECMO-Unterstützung beigetragen haben. Umgekehrt ist die Verwendung einer ECMO mit vermehrten Blutungskomplikationen assoziiert (Makdisi & Wang 2015).

4.1.6 30-Tages-Mortalitätsrate

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Mortalitätsrate der ersten 30 postoperativen Tage kein signifikanter Unterschied zwischen den Operationsverfahren festgestellt werden. Die frühe Mortalitätsrate erwies sich als ähnlich zu vergleichbaren Studien, die Raten zwischen 1,0 und 3,0 % nennen (Cleveland et al. 2001; Deppe et al. 2016; Houliind et al. 2012; Diegeler 2011). Der ermittelte EuroSCORE II überschätzte für beide Kohorten die Mortalitätsrate.

Die vorliegenden Ergebnisse werden durch randomisierte Studien unterstützt, die trotz einer reduzierten Rate an Blutungskomplikationen in der Off-Pump-Gruppe keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tages-Letalität erheben konnten (Lamy et al. 2012; Diegeler et al. 2013; Taggart et al. 2015). Die Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Beobachtungsstudien, die eine signifikant geringere 30-Tages-Letalität für Off-Pump-Patienten publizieren (Cleveland et al. 2001; Mack et al. 2004) und zu Studien, die eine höhere langfristige Sterblichkeit für das Off-Pump-Verfahren dokumentieren (Shroyer et al. 2017; Møller et al. 2012; Takagi et al. 2010), die sich jedoch erst ab einer Nachbeobachtung von mindestens drei Jahren erschließt (Gaudino et al. 2018b).

Der fehlende signifikante Überlebensvorteil für die Off-Pump-Gruppe trotz einer geringeren perioperativen Komplikationsrate könnte auf der höheren Rate an nichtadjustierten Vorerkrankungen der Off-Pump-Patienten beruhen.

In der vorliegenden Arbeit führten in beiden Patientenkohorten in der Hälfte der Fälle kardiale Ursachen innerhalb der ersten 30 Tage zum Tode. Da die Todesursachen jedoch nicht durch eine Autopsie gesichert wurden, sind daraus abgeleitete Schlussfolgerungen nur eingeschränkt möglich. Die Mehrheit der Studien gibt keine Angaben zu den Todesursachen.

4.2 Diskussion der intraoperativen Parameter

4.2.1 Distale Anastomosen

Erwartungsgemäß wurden in der On-Pump-Gruppe signifikant mehr distale Anastomosen angefertigt als in der Off-Pump-Gruppe. Dieser Unterschied wird sowohl von Beobachtungsstudien als auch prospektiv randomisierten Studien und Metaanalysen bestätigt (Deppe et al. 2016; Lamy et al. 2012; Hannan et al. 2007; Houliind et al. 2012; Shroyer et al. 2009).

Als ursächlich hierfür werden erstens, wie in Unterkapitel 1.6 dargelegt, technische Aspekte angenommen (Khan et al. 2004). Zweitens kann, wie für die vorliegende Arbeit zutreffend, ein Selektionsbias zum On-Pump-Verfahren für Dreigeäßerkrankungen vorliegen und umgekehrt für Eingefäßerkrankungen zum Off-Pump-Verfahren. Drittens könnten die Off-

Pump-Patienten der vorliegenden Arbeit häufiger einem Hybrid-Verfahren zugeführt worden sein (s. Unterkapitel 1.5). So lag die postoperative PCI-Rate in der untersuchten Off-Pump-Gruppe höher als in der On-Pump-Gruppe. An dieser Stelle ist anzumerken, dass aufgrund von Unvollständigkeiten in der Nachbeobachtungsperiode die PCI-Rate nicht im Ergebnisteil dieser Arbeit aufgeführt wird. Des Weiteren war bei Betrachtung der distalen Anastomosenanzahl unter Ausschluss aller Patienten mit Einfachbypässen auf die LAD kein signifikanter Gruppenunterschied mehr festzustellen. Allerdings könnte es sich hierbei um einen rein statistischen Effekt handeln, da der Subgruppenanalyse eine kleinere Fallzahl zugrunde lag. Viertens wiesen die Chirurgen der vorliegenden Studie eine geringere Off-Pump-Expertise auf als in vergleichbaren Studien, die einen hohen Off-Pump-Erfahrungswert des Operateurs voraussetzten und auch für Mehrgefäßerkrankungen eine ähnliche Anzahl an Grafts und eine vergleichbare Rate an vollständigen Revaskularisationen bei beiden Verfahren zeigten (Puskas et al. 2003; Benedetto et al. 2018; Fattouch et al. 2009).

Zur Vollständigkeit der Revaskularisation, der Re-Interventionsrate und der Offenheitsrate der Bypässe gibt die vorliegende Studie keinen Aufschluss. In prospektiv randomisierten Studien war das Off-Pump-Verfahren mit einer höheren Rate an unvollständig durchgeführten Revaskularisationen (Lamy et al. 2012; Houliind et al. 2012; Shroyer et al. 2009; Diegeler et al. 2019), einem Trend zu einer höheren Re-Interventionsrate (Lamy et al. 2012; Diegeler et al. 2013) und einer höheren Rate an Bypassverschlüssen nach einem Jahr bzw. sechs Monaten assoziiert (Hattler et al. 2012; Houliind et al. 2014).

Die Bypassoffenheitsrate wird neben technischen Anforderungen an den Chirurgen auch durch Faktoren wie der Wahl und Beschaffenheit des Transplantats und der Zielgefäße, der Blutgerinnung und weiteren patientenspezifischen Parametern mitbestimmt. Zu den pathophysiologischen Mechanismen zählen eine endotheliale Dysfunktion, Vasospasmen, Thrombosen und oxidativer Stress (Gaudino et al. 2017). Einige Autoren spekulieren über einen möglicherweise prokoagulatorischen Zustand nach Off-Pump-Eingriffen, der zu einem frühen Bypassversagen beitragen könnte (Puskas et al. 2011; Zhang et al. 2014).

Unvollständige Revaskularisationen und Bypass-Verschlüsse werden mit einer Steigerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht (Khan et al. 2004; Shroyer et al. 2017). In einer Metanalyse, die 13 randomisierte Studien mit 13.234 Patienten zusammenfasst, wurden signifikant höhere Re-Interventionsraten in der Off-Pump-Gruppe nach zwölf Monaten und über vier Jahre hinaus mit einer zugleich höheren Sterblichkeit der Off-Pump-Patienten nach fünf Jahren festgestellt (Thakur et al. 2020). Gegenteilig hierzu erweisen sich die Resultate der MASS-III-Studie, die nach einem

Nachbeobachtungszeitraum von zehn Jahren trotz einer signifikant geringeren Revaskularisationsrate des Circumflexa-Versorgungsgebietes lediglich einen nichtsignifikanten Trend zu einer höheren Überlebensrate in der On-Pump-Gruppe ermittelte (Hueb et al. 2019). Der Studie ist allerdings ein kleines Patientenkollektiv anzulasten.

4.2.2 Eingriffsdauer

Die On-Pump-Gruppe wies eine um 32 Minuten signifikant längere Eingriffsdauer auf als die Off-Pump-Gruppe. Mögliche Ursachen hierfür könnten in der höheren distalen Anastomosenanzahl und der höheren Rate an Dreifäßerkrankungen in der On-Pump-Gruppe mit einer folglich höheren Eingriffskomplexität liegen. Die CORONARY- und PREVENT-Studie stellten ebenfalls eine signifikant längere Eingriffsdauer in der On-Pump-Gruppe bei höherer Graftanzahl fest (Lamy et al. 2012; Mack et al. 2004; Magee et al. 2008). Auch in einer retrospektiven Beobachtungsstudie an 72 ACS-Patienten wurde eine um 91 Minuten längere Eingriffszeit in der On-Pump-Gruppe bei einer gleichzeitig höheren Graftanzahl und mehr Dreifäßerkrankungen beschrieben (Ochi et al. 2003).

4.2.3 Intraoperative Konversion vom Off-Pump- zum On-Pump-Verfahren

Bei 18 Patienten (2,4 %) wurde intraoperativ der Einsatz der HLM am weiterhin schlagenden Herzen und bei drei Patienten (0,4 %) mit begleitender Kardioplegie erforderlich. Dabei erhielten signifikant mehr Patienten aus der Konversionsgruppe eine ECMO-Unterstützung gegenüber nichtkonvertierten Patienten.

Die Gesamt-Konversionsrate der vorliegenden Studie liegt mit 2,8 % höher als eine vergleichbare retrospektive Studie, die eine Konversionsrate von 1,63 % beschreibt (Hannan et al. 2007), jedoch unterhalb der Rate von 4,9 %, die eine Metaanalyse dokumentiert (Mukherjee et al. 2012). Als Gründe für eine Konversion werden hämodynamische Instabilitäten, eine unzureichende Darstellung der Zielgefäße, diffus schwer kalzifizierte Zielgefäße oder ein tiefer intramyokardialer Verlauf der LAD aufgeführt (Rastan et al. 2006a; Hlavicka et al. 2016). Intraoperative Konversionen vom Off-Pump-Verfahren zum Einsatz der HLM sind mit einem sechs- bis siebenfach erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (Rastan et al. 2006b; Mukherjee et al. 2012). In einer Übersichtsarbeit wurde belegt, dass diejenigen 12,4 % der Patienten, die in der ROOBY-Studie zum On-Pump-Verfahren konvertiert wurden, den kombinierten Endpunkt im Mittel dreimal so häufig erreichten wie die On-Pump- und die nichtkonvertierte Off-Pump-Gruppe (Franke 2014). Dabei ist indes nicht geklärt, ob die Folge oder die Ursache der Konversion das schlechtere Outcome begründet.

4.3 Diskussion der präoperativen Gruppenunterschiede

Die Off-Pump-Gruppe war signifikant älter, von mehr Vorerkrankungen betroffen, nahm häufiger eine Antikoagulation ein, wies einen höheren Frauenanteil und häufiger eine koronare Eingefäßerkrankung auf, während in der On-Pump-Gruppe signifikant häufiger ein ACS, eine Dreigefäßerkrankung und ein kritischer präoperativer Status mit nichtelektiver Operationsindikation vorlagen. Die multimorbide Patientenstruktur der Off-Pump-Gruppe spiegelte sich in einem signifikant höheren EuroSCORE II und WBS wider.

Der beobachtete Selektionsbias für das Off-Pump-Verfahren ist insofern nicht verwunderlich, als dass der Verzicht der HLM für multimorbide und risikobehaftete Patientengruppen als die schonendere Operationsvariante betrachtet wird (LaPar et al. 2011; Puskas et al. 2009). Der Selektionsbias für das Off-Pump-Verfahren in Bezug auf die Vorerkrankungen, das Alter und Geschlecht (Hannan et al. 2007; Racz et al. 2004; Cleveland et al. 2001; Mack et al. 2004) sowie die Gruppenunterschiede im koronaren Gefäßstatus finden sich bei einer Vielzahl von Beobachtungsstudien wieder (Cleveland et al. 2001; Chamberlain et al. 2002; Sabik et al. 2002). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit werden Patienten mit hochgradiger linksventrikulärer Dysfunktion mehrheitlich konventionell operiert. Als ursächlich hierfür kann am ehesten die durch die HLM gewährleistete hämodynamische Stabilität erachtet werden (Zhao et al. 2017).

Der Selektionsbias zum On-Pump-Verfahren für das ACS, den kritischen präoperativen Status und die nichtelektive Operationsindikation erwies sich als konsistent mit den Daten vergleichbarer Kohorten (Cleveland et al. 2001; Chamberlain et al. 2002; Sabik et al. 2002). Obwohl die Erhaltung eines nativen Koronarflusses und die Vermeidung einer globalen myokardialen Ischämie als Vorteile des Off-Pump-Verfahrens für ACS-Patienten zu bewerten sind, wird die hämodynamische Instabilität, die während kardialer Manipulation auftreten kann, als Limitation des Off-Pump-Verfahrens in Notfallsituationen angesehen (Moscarelli et al. 2013). Die beschriebene Problematik könnte den Selektionsbias zugunsten der HLM erklären, die auch während kardialer Manipulationen eine hämodynamische Stabilität sicherstellt (Rastan et al. 2006a). Aus der Übersichtsarbeit von Moscarelli et al. geht zudem hervor, dass hämodynamisch instabile ACS-Patienten in einigen Zentren von einer Off-Pump-Versorgung exkludiert werden (Moscarelli et al. 2013). Große prospektive Studien, die ACS-Patienten mit und ohne hämodynamische Instabilität zum On- oder Off-Pump-Verfahren randomisieren, sind bislang nicht durchgeführt worden, sodass in den meisten Zentren in kritischen Situationen mittels On-Pump-Technik operiert wird.

Durch die Adjustierung für die wesentlichen Parameter (s. Tabelle 14) erscheint die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen erhalten, zumal nichtadjustierte Unterschiede

bezüglich der antikoagulierenden Mono- und Tripeltherapie weniger als 5 % der Patienten betrafen und daher zwar als statistisch signifikant, aber klinisch eher nicht relevant zu bewerten sind.

Bemerkenswerterweise bot die On-Pump-Gruppe eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen, obwohl die Off-Pump-Gruppe in Bezug auf arteriellen Hypertonus, chronische Lungenerkrankung, stattgehabten Schlaganfall, kardiale Voroperation, chronische Niereninsuffizienz, eingeschränkte Mobilität, Eingefäßerkrankung, hochgradige linksventrikuläre Dysfunktion, NYHA \geq II, Aortenverkalkung, pausierte TAH $<$ 5 Tage, niedermolekulares Heparin/Fondaparinux, orale Antikoagulation sowie unfraktioniertes Heparin von mehr nichtadjustierten Vorerkrankungen und gerinnungshemmenden Medikamenten betroffen war.

4.4 Diskussion der Methode

4.4.1 Diskussion des statistischen Modells

In der vorliegenden Studie wurde ein risikoadjustiertes Modell für die Analyse der postoperativen Ergebnisse gewählt (s. Tabelle 14). Mit der Adjustierung wurden signifikante prä- und intraoperative Gruppenunterschiede retrospektiv angeglichen, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen herzustellen. Im Gegensatz zum Propensity-Score-Matching bietet das adjustierte Modell den Vorteil, alle Patienten mit in die Analyse einschließen und somit die statistische Power erhöhen zu können (Blackstone 2002). Damit bleiben die Vorzüge einer Beobachtungsstudie, nämlich eine hohe nichtselektionierte Fallzahl, die den klinischen Alltag realistisch abbildet, mit der Möglichkeit, seltene Komplikationen zu detektieren, erhalten. Anzumerken ist gleichwohl, dass aus mathematischen Gründen nicht alle Gruppenunterschiede adjustiert wurden. Da die wesentlichen Unterschiede jedoch adjustiert oder durch adjustierte Scores wie z. B. den EuroSCORE II abgebildet werden, ist der Einfluss verbliebener Unterschiede nicht relevant.

4.4.2 Diskussion des WILL-BLEED-Scores

Zur Abschätzung peri- und postoperativer Blutungskomplikationen wurde der WBS gewählt, der im Gegensatz zu anderen herzchirurgischen Blutungsscores spezifisch für koronarchirurgische Eingriffe entwickelt wurde (Biancari et al. 2017). An einer Kohorte mit Niedrigrisiko-Patienten wurde für den WBS eine exaktere Vorhersagekraft im Gegensatz zu vergleichbaren Scores nachgewiesen (Salsano et al. 2020). Überdies basiert der WBS auf leicht zu ermittelnden Parametern und bietet übersichtliche Interpretationsmöglichkeiten (s. Abbildung 5). Hierdurch ist eine unkomplizierte Anwendung im klinischen Alltag gewährleistet (Roldán & Marín 2017).

In der vorliegenden Arbeit überschätzte der WBS die tatsächliche Rate an Blutungskomplikationen, die unterhalb der prognostizierten Rate lag. Als Ursache für diese Diskrepanz sind Unterschiede in den Grundgesamtheiten zwischen der vorliegenden Patientenkohorte und der WBS-Studienkohorte anzunehmen. In der vorliegenden Arbeit bestand ein kritischer präoperativer Status im Vergleich zur Studien- und Validierungskohorte mehr als dreimal so häufig. Der kritische Status wird im WBS mit einer deutlichen Risikoerhöhung für Blutungskomplikationen gewichtet, was möglicherweise die überschätzte Prognose für die untersuchte Patientenkohorte erklärt (Biancari et al. 2017).

4.5 Studienlimitationen

Die Studie unterliegt den Limitationen eines retrospektiven, nichtrandomisierten Designs mit möglichem Selektionsbias in der Zusammensetzung der Vergleichsgruppen. Relevante Gruppenunterschiede wurden allerdings adjustiert und mögliche Auswirkungen interinstitutioneller Behandlungsunterschiede in der gemischten Modellanalyse berücksichtigt. Weiter ist zu beachten, dass für die Interpretation der Resultate einige Daten nicht vorlagen, so etwa die Vollständigkeit der Revaskularisation, die Offenheitsrate der Bypässe, die Re-Interventions- und die Ein-Jahres-Mortalitätsraten sowie Daten zur Lebensqualität.

Positiv hervorzuheben sind die hohe Fallzahl und das multizentrische Design. Im Gegensatz zu den kontrolliert randomisierten Studien der letzten Jahre, die wie die GOBCAPE-Studie alle Notfalleingriffe exkludierten (Diegeler et al. 2013), in der ROOBY-Studie ausschließlich ein männliches Niedrigrisikokollektiv betrachteten (Shroyer et al. 2009) oder in der CORONARY-Studie alle Patienten mit einem kürzlich zurückliegenden Myokardinfarkt ausschlossen (Lamy et al. 2012), wurde in der vorliegenden Studie ein heterogenes Patientenkollektiv mit entsprechendem Risikoprofil eingeschlossen. Hierdurch sind die Alltagsbedingungen realistisch abgebildet, mit klinisch relevanten Erkenntnissen für die Wahl der Operationstechnik bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen. Da jedoch das Off-Pump-Verfahren mit einer erhöhten Rate an unvollständigen Revaskularisationen assoziiert ist (Kereiakes 2014) und unvollständige Revaskularisationen wiederum mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen (Shroyer et al. 2017), sollte keine generelle Empfehlung für eine Off-Pump-Versorgung ausgesprochen werden.

4.6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend war der Verzicht der HLM im Vergleich zu On-Pump-Eingriffen mit weniger peri- und postoperativen Komplikationen assoziiert. Signifikante Unterschiede in der 30-Tages-Mortalität konnten nicht beobachtet werden. Die Hypothese bestätigte sich damit in mehreren sekundären Endpunkten für das untersuchte Risikokollektiv. Folglich

scheinen Patienten mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen von einer Off-Pump-Versorgung zu profitieren, sofern eine vollständige Revaskularisation sichergestellt ist. Eine präoperative Evaluation der Patienten mittels WBS kann daher empfohlen werden. Zur Untermauerung dieser Daten sind gleichwohl randomisierte Untersuchungen erforderlich.

4.7 Ausblick

Therapieempfehlungen werden primär auf der Grundlage von kontrolliert randomisierten Studien mit dem höchsten Evidenzgrad ausgesprochen (Börgermann et al. 2012). Studien, die zukünftig Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko in Bezug auf das Off-Pump- vs. On-Pump-Verfahren evaluieren, sollten daher prospektiv randomisiert geplant werden, sich aus Kollektiven zusammensetzen, die das Patientenrisiko im klinischen Alltag realistisch abbilden und einen möglichst langen Nachbeobachtungszeitraum miteinschließen.

Folgende Aspekte könnten dabei für dieses Patientenkollektiv näher betrachtet werden:

- Blutungskomplikationen können durch unterschiedliche Antikoagulationsstrategien und individuelle Risikofaktoren beeinflusst sein. Eine zukünftige Studie könnte demnach Daten zu den Heparinisierungsprotokollen erfassen, Unterschiede in der Heparindosis adjustieren und die Ursache des individuellen Blutverlustes ermitteln.
- Unvollständige Revaskularisationen werden mit erhöhten Re-Interventions- und Mortalitätsraten assoziiert (Shroyer et al. 2017). In einer künftigen Studie wäre es daher interessant, Daten zur Vollständigkeit der Revaskularisation sowie der Bypassqualität und -offenheitsrate zu erheben.
- Eine prospektive Folgestudie könnte überprüfen, ob sich durch eine präoperative Anwendung des WBS die Inzidenz von Blutungskomplikationen und die Mortalitätsrate signifikant reduzieren lassen. Ergänzend könnte ein Vergleich mit weiteren Blutungsscores erfolgen.
- Die Expertise des Off-Pump-Operators und die Fallzahl des Zentrums üben einen Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse aus (Birkmeyer et al. 2003; Benedetto et al. 2018). Dieser Einfluss auf das Outcome könnte speziell für Patienten, bei denen Blutungskomplikationen prognostiziert sind, analysiert werden.
- Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse ließen sich potenzielle Risikofaktoren der primären (Schlaganfall und 30-Tages-Mortalität) und sekundären Endpunkte (z. B. ECMO, Blutungskomplikationen, Vorhofflimmern) ermitteln und Subgruppen (z. B. Patienten mit einem Blutverlust über 400 ml) analysieren, um weitere Patientengruppen zu identifizieren, die von einer der Operationsoptionen profitieren könnten.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Blutungskomplikationen sind in der aortokoronaren Bypasschirurgie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Die vorliegende Studie evaluierte, ob Patienten mit einem präoperativ erhöht eingeschätzten Blutungsrisiko weniger Komplikationen nach einer Off-Pump-Versorgung ohne Herz-Lungen-Maschine im Vergleich zum On-Pump-Verfahren mit Herz-Lungen-Maschine aufweisen.

Methodik: Das multizentrische E-CABG-Register schloss 7352 isoliert bypassoperierte Patienten von Januar 2015 bis Mai 2017 ein. Retrospektiv wurden daraus anhand des WILL-BLEED-Scores alle Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko identifiziert (n = 3548) und in eine On- und eine Off-Pump-Gruppe unterteilt. Die frühen, postoperativen Ergebnisse wurden nach Adjustierung für prä- und intraoperative Gruppenunterschiede durch ein multivariates, gemischtes Modell analysiert.

Ergebnisse: 721 (20,3 %) Patienten wurden Off-Pump operiert. Off-Pump-Patienten waren älter (Off-Pump: $68,9 \pm 10,1$; On-Pump: $67,6 \pm 9,6$ Jahre; $p = 0,002$), zeigten einen höheren EuroSCORE II (Off-Pump: $4,6 \pm 6,7$; On-Pump: $3,8 \pm 6,8$; $p = 0,005$) und häufiger ein NYHA-Stadium \geq II (Off-Pump: 79,9 %; On-Pump: 70,5 %; $p < 0,001$) während in der On-Pump-Gruppe häufiger ein akutes Koronarsyndrom (Off-Pump: 79,9 %; On-Pump: 87,3 %; $p < 0,001$) und eine nichtelektive Operationsindikation (Off-Pump: 59,9 %; On-Pump: 74,7 %; $p < 0,001$) vorlagen. Off-Pump-Patienten wurden signifikant häufiger komplett arteriell (Off-Pump: 58,4 %; On-Pump: 22,2 %; $p < 0,001$), jedoch mit weniger distalen Anastomosen revaskularisiert (Off-Pump: $2,4 \pm 1,2$; On-Pump: $2,8 \pm 0,9$; $p < 0,001$). 65,4 % der Off-Pump-Patienten wurden in der Aortic-no-touch-Technik operiert. Postoperativ war das Off-Pump-Verfahren mit einer geringeren Nachblutungsmenge (Off-Pump: 426 [393; 459] ml; On-Pump: 481 [439; 527] ml; $p = 0,012$), einer reduzierten Rate an transfundierten Erythrozytenkonzentraten (Off-Pump: 0,86 [0,64; 1,08]; On-Pump: 1,41 [0,99; 1,86], $p < 0,001$) und Vorhofflimmern (Off-Pump: 31,3 % [21,7 %; 40,9 %]; On-Pump: 46,5 % [34,9 %; 58,1 %], $p = 0,025$), einer kürzeren Intensivverweildauer (Off-Pump: 3,2 [2,0; 4,4]; On-Pump: 4,4 [3,6; 8,1] Tage, $p = 0,049$) sowie nichtsignifikanten Trends zu weniger ECMO-Einsätzen (Off-Pump: 0,2 % [0,01 %; 1,2 %]; On-Pump: 0,9 % [0,3 %; 1,5 %], $p = 0,054$) und einer geringeren Schlaganfallrate (Off-Pump: 1,1 % [0,2 %; 2,7 %]; On-Pump: 2,4 % [0,9 %; 4,1 %], $p = 0,094$) assoziiert. In der 30-Tages-Mortalität ließ sich kein signifikanter Gruppenunterschied feststellen (Off-Pump: 1,7 % [0,5 %; 2,9 %]; On-Pump: 2,9 % [1,4 %; 4,3 %]; $p = 0,120$).

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko waren Off-Pump- im Vergleich zu On-Pump-Eingriffen mit weniger, postoperativen Komplikationen assoziiert. Diese Patientenkohorte scheint demnach im kurzfristigen Verlauf von einem Verzicht der Herz-Lungen-Maschine zu profitieren, sofern eine vollständige Revaskularisation sichergestellt werden kann.

Background: Haemorrhagic complications in coronary artery bypass grafting (CABG) surgery are associated with increased morbidity and mortality. This study evaluated whether patients with preoperatively estimated increased bleeding risk present with a better outcome after undergoing off-pump surgery without cardiopulmonary bypass compared to on-pump CABG with cardiopulmonary bypass.

Methods: The multicenter E-CABG registry included a total of 7352 patients undergoing isolated CABG from January 2015 to May 2017. High bleeding risk patients were identified retrospectively applying the WILL-BLEED score (n = 3548) and divided into an on- or off-pump surgery group. The early postoperative results were analyzed after adjustment for pre- and intraoperative group differences using a multivariate mixed model.

Results: 721 (20,7 %) patients underwent off-pump surgery. Off-pump patients were older (off-pump: 68.9 ± 10.1 ; on-pump: 67.6 ± 9.6 years; $p = 0.002$), had a higher EuroSCORE II (off-pump: 4.6 ± 6.7 ; on-pump: 3.8 ± 6.8 ; $p = 0.005$) and more often presented with a NYHA stage \geq II (off-pump: 79.9 %; on-pump: 70,5 %; $p < 0.001$) whereas acute coronary syndrome (off-pump: 79.9 %; on-pump: 87.3 %; $p < 0.001$) and a non-elective indication for surgery (off-pump: 59.9 %; on-pump: 74.7 %; $p < 0.001$) were more common in the on-pump group. Off-pump surgery was more often performed with complete arterial grafting (off-pump: 58.4 %; on-pump: 22.2 %; $p < 0.001$), but with fewer distal anastomoses (off-pump: 2.4 ± 1.2 ; on-pump: 2.8 ± 0.9 ; $p < 0.001$). In 65.4 % of the off-pump cases the aortic no-touch technique was performed. Postoperatively, off-pump surgery was associated with a lower blood loss (off-pump: 426 [393; 459] ml; on-pump: 481 [439; 527] ml; $p = 0.012$), a reduced rate of red blood cell transfusions (off-pump: 0.86 [0.64; 1.08]; on-pump: 1.41 [0.99; 1.86]; $p < 0.001$), a lower rate of atrial fibrillation (off-pump: 31.3 % [21,7 %; 40.9 %]; on-pump: 46.5 % [34.9 %; 58.1 %], $p = 0.025$), a shorter intensive care unit stay (off-pump: 3.2 [2.0; 4.4]; on-pump: 4.4 [3.6; 8.1] days, $p = 0.049$) and trends towards fewer ECMO supports (off-pump: 0.2 % [0.01 %; 1.2 %]; on-pump: 0.9 % [0.3 %; 1.5 %], $p = 0.054$) as well as a lower stroke rate (off-pump: 1.1 % [0.2 %; 2.7 %]; on-pump: 2.4 % [0.9 %; 4.1 %], $p = 0.094$). There was no significant difference in 30 day mortality between the groups (off-pump: 1.7 % [0.5 %; 2.9 %]; on-pump: 2.9 % [1.4 %; 4.3 %]; $p = 0.120$).

Conclusion: In patients with increased risk of bleeding, off-pump surgery was associated with fewer postoperative complications compared to on-pump technique. Therefore, this patient cohort might benefit from avoiding cardiopulmonary bypass, if complete revascularization can be ensured.

6 Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Studie wurden als Kongressbeitrag beim 49. Treffen der German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery präsentiert und in den folgenden Fachzeitschriften veröffentlicht:

Demal, T.J., Fehr, S., Mariscalco, G., Reiter, B., Bibiza, E., Reichenspurner, H., Gatti, G., Onorati, F., Faggian, G., Salsano, A., Santini, F., Perrotti, A., et al. (2021): Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With High Risk of Bleeding. Heart, lung & circulation.

Demal, T.J., Fehr, S., Reiter, B., Reichenspurner, H., Gatti, G., Onorati, F., Mariscalco, G., Santini, F., Biancari, F. (2020): Outcome of Patients with Elevated Risk of Bleeding in on-versus off-pump Coronary Artery Bypass Grafting (CABG). The Thoracic and cardiovascular surgeon 68, DGTHG-V63.

7 Literaturverzeichnis

- Afilalo, J., Rasti, M., Ohayon, S.M., Shimony, A., Eisenberg, M.J. (2012): Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *European heart journal* 33, 1257–1267.
- Ahlsson, A., Fengsrud, E., Bodin, L., Englund, A. (2010): Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 37, 1353–1359.
- Albert, A., Ennker, J., Hegazy, Y., Ullrich, S., Petrov, G., Akhyari, P., Bauer, S., Ürer, E., Ennker, I.C., Lichtenberg, A., Priss, H., Assmann, A. (2018): Implementation of the aortic no-touch technique to reduce stroke after off-pump coronary surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 156, 544-554.e4.
- Almassi, G.H., Schowalter, T., Nicolosi, A.C., Aggarwal, A., Moritz, T.E., Henderson, W.G., Tarazi, R., Shroyer, A.L., Sethi, G.K., Grover, F.L., Hammermeister, K.E. (1997): Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Annals of surgery* 226, 501-11; discussion 511-3.
- Anselmi, A., Possati, G., Gaudino, M. (2009): Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? *The Annals of thoracic surgery* 88, 326–333.
- Ascione, R., Caputo, M., Calori, G., Lloyd, C.T., Underwood, M.J., Angelini, G.D. (2000a): Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery: A prospective, randomized study. *Circulation* 102, 1530–1535.
- Ascione, R., Lloyd, C.T., Underwood, M.J., Lotto, A.A., Pitsis, A.A., Angelini, G.D. (2000b): Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* 69, 1198–1204.
- Baehner, T., Boehm, O., Probst, C., Poetzsch, B., Hoefl, A., Baumgarten, G., Knuefermann, P. (2012): Kardiopulmonaler bypass in der herzchirurgie. *Der Anaesthetist* 61, 846–856.
- Beckmann, A., Meyer, R., Lewandowski, J., Markewitz, A., Gummert, J. (2020): German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 68, 263–276.
- Beckmann, A., Meyer, R., Lewandowski, J., Markewitz, A., Harringer, W. (2019): German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 67, 331–344.
- Behrends, J.C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., Hoth, M., Kurtz, A., Leipziger, J., Müller, F., Pedain, C., Rettig, J., et al. (2017): *Physiologie*. 3., vollständig überarbeitete Auflage: Duale Reihe. Stuttgart: Thieme.
- Benedetto, U., Lau, C., Caputo, M., Kim, L., Feldman, D.N., Ohmes, L.B., Di Franco, A., Soletti, G., Angelini, G.D., Girardi, L.N., Gaudino, M. (2018): Comparison of Outcomes for Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Low-Volume and High-Volume Centers and by Low-Volume and High-Volume Surgeons. *The American journal of cardiology* 121, 552–557.
- Bhaskar, B., Dulhunty, J., Mullany, D.V., Fraser, J.F. (2012): Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *The Annals of thoracic surgery* 94, 460–467.
- Biancari, F., Brascia, D., Onorati, F., Reichart, D., Perrotti, A., Ruggieri, V.G., Santarpino, G., Maselli, D., Mariscalco, G., Gherli, R., Rubino, A.S., Feo, M. de, et al. (2017): Prediction of severe bleeding after coronary surgery: the WILL-BLEED Risk Score. *Thrombosis and haemostasis* 117, 445–456.
- Biancari, F., Mikkola, R., Heikkinen, J., Lahtinen, J., Airaksinen, K.E.J., Juvonen, T. (2012a): Estimating the risk of complications related to re-exploration for bleeding after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *European journal of*

- cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 41, 50–55.
- Biancari, F., Mikkola, R., Heikkinen, J., Lahtinen, J., Kettunen, U., Juvonen, T. (2012b): Individual surgeon's impact on the risk of re-exploration for excessive bleeding after coronary artery bypass surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 26, 550–556.
- Biancari, F., Ruggieri, V.G., Perrotti, A., Svenarud, P., Dalén, M., Onorati, F., Faggian, G., Santarpino, G., Maselli, D., Dominici, C., Nardella, S., Musumeci, F., et al. (2015): European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG registry): Study Protocol for a Prospective Clinical Registry and Proposal of Classification of Postoperative Complications. *Journal of cardiothoracic surgery* 10, 90.
- Biancari, F., Tauriainen, T., Kinnunen, E.-M., Airaksinen, J. (2018): External Validation of the WILL-BLEED Risk Score. *Thrombosis and haemostasis* 118, 433–434.
- Biancari, F., Tauriainen, T., Perrotti, A., Dalén, M., Faggian, G., Franzese, I., Chocron, S., Ruggieri, V.G., Bounader, K., Gulbins, H., Reichart, D., Svenarud, P., et al. (2016): Bleeding, transfusion and the risk of stroke after coronary surgery: A prospective cohort study of 2357 patients. *International journal of surgery (London, England)* 32, 50–57.
- Birkmeyer, J.D., Stukel, T.A., Siewers, A.E., Goodney, P.P., Wennberg, D.E., Lucas, F.L. (2003): Surgeon volume and operative mortality in the United States. *The New England journal of medicine* 349, 2117–2127.
- Blackstone, E.H. (2002): Comparing apples and oranges. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 123, 8–15.
- Boeken, U., Feindt, P. (2008): Ist das SIRS/Sepsis-Syndrom in der Herzchirurgie Folge der extrakorporalen Zirkulation und damit unvermeidlich? *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 22, 110–118.
- Börgermann, J., Hakim, K., Renner, A., Parsa, A., Aboud, A., Becker, T., Masshoff, M., Zittermann, A., Gummert, J.F., Kuss, O. (2012): Clampless off-pump versus conventional coronary artery revascularization: a propensity score analysis of 788 patients. *Circulation* 126, S176-82.
- Chamberlain, M.H., Ascione, R., Reeves, B.C., Angelini, G.D. (2002): Evaluation of the effectiveness of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients: an observational study. *The Annals of thoracic surgery* 73, 1866–1873.
- Cheng, D.C., Bainbridge, D., Martin, J.E., Novick, R.J. (2005): Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 102, 188–203.
- Cleveland, J.C., Shroyer, A.L., Chen, A.Y., Peterson, E., Grover, F.L. (2001): Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *The Annals of thoracic surgery* 72, 1282-8; discussion 1288-9.
- Collet, J.-P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D.L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C.P., Gilard, M., et al. (2020): 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*.
- Cremer, J., Schöttler, J. (2010): Koronare Herzkrankheit (KHK). In: *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*, S. 569–588. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Deppe, A.-C., Arbash, W., Kuhn, E.W., Slottosch, I., Scherner, M., Liakopoulos, O.J., Choi, Y.-H., Wahlers, T. (2016): Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials†. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 49, 1031-41; discussion 1041.
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2016): ESC Pocket Guidelines. Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS).
- Dieberg, G., Smart, N.A., King, N. (2016): On- vs. off-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology* 223, 201–211.

- Diegeler, A. (2011): Koronare Bypasschirurgie ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir* 25, 15–18.
- Diegeler, A., Börgermann, J., Kappert, U., Breuer, M., Böning, A., Ursulescu, A., Rastan, A., Holzhey, D., Treede, H., Rieß, F.-C., Veeckmann, P., Asfoor, A., et al. (2013): Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *The New England journal of medicine* 368, 1189–1198.
- Diegeler, A., Börgermann, J., Kappert, U., Hilker, M., Doenst, T., Böning, A., Albert, M., Färber, G., Holzhey, D., Conradi, L., Rieß, F.-C., Veeckmann, P., et al. (2019): Five-Year Outcome After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *Circulation* 139, 1865–1871.
- Diegeler, A., Rastan, A., Mohr, F. (2009): Off-pump- versus On-pump-Chirurgie – Vorteile nur für Hochrisikopatienten? *Der Klinikarzt* 38, 552–557.
- Ding, W., Ji, Q., Shi, Y., Ma, R. (2015): Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *International heart journal* 56, 144–149.
- Doll, N., Kiaii, B., Borger, M., Bucurius, J., Krämer, K., Schmitt, D.V., Walther, T., Mohr, F.W. (2004): Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *The Annals of thoracic surgery* 77, 151-7; discussion 157.
- Dominici, C., Salsano, A., Nenna, A., Spadaccio, C., El-Dean, Z., Bashir, M., Mariscalco, G., Santini, F., Chello, M. (2019): Neurological outcomes after on-pump vs off-pump CABG in patients with cerebrovascular disease. *Journal of Cardiac Surgery* 34, 941–947.
- Eifert, S., Kilian, E., Beiras-Fernandez, A., Juchem, G., Reichart, B., Lamm, P. (2010): Early and mid term mortality after coronary artery bypass grafting in women depends on the surgical protocol: retrospective analysis of 3441 on- and off-pump coronary artery bypass grafting procedures. *Journal of cardiothoracic surgery* 5, 90.
- Falk, V. (2010): Stay off-pump and do not touch the aorta! *European heart journal* 31, 278–280.
- Fattouch, K., Guccione, F., Dioguardi, P., Sampognaro, R., Corrado, E., Caruso, M., Ruvolo, G. (2009): Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 137, 650-6; discussion 656-7.
- Feindt, P., Harig, F., Weyand, M. (Hg.) (2006): Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine.
- Ferraris, V.A., Ferraris, S.P., Saha, S.P., Hessel, E.A., Haan, C.K., Royston, B.D., Bridges, C.R., Higgins, R.S.D., Despotis, G., Brown, J.R., Spiess, B.D., Shore-Lesserson, L., et al. (2007): Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *The Annals of thoracic surgery* 83, S27-86.
- Franke, U. (2014): Koronarchirurgie in Off-Pump-Technik. Wer profitiert davon? *Aktuelle Kardiologie* 3, 88–92.
- Fransen, E., Maessen, J., Dentener, M., Senden, N., Buurman, W. (1999): Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 116, 1233–1239.
- Fröjd, V., Jeppsson, A. (2016): Reexploration for Bleeding and Its Association With Mortality After Cardiac Surgery. *The Annals of thoracic surgery* 102, 109–117.
- Gaudino, M., Angelini, G.D., Antoniadis, C., Bakaeen, F., Benedetto, U., Calafiore, A.M., Di Franco, A., Di Mauro, M., Femes, S.E., Girardi, L.N., Glineur, D., Grau, J., et al. (2018a): Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: 30 Years of Debate. *Journal of the American Heart Association* 7, e009934.
- Gaudino, M., Antoniadis, C., Benedetto, U., Deb, S., Di Franco, A., Di Giammarco, G., Femes, S., Glineur, D., Grau, J., He, G.-W., Marinelli, D., Ohmes, L.B., et al. (2017): Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. *Circulation* 136, 1749–1764.
- Gaudino, M., Benedetto, U., Bakaeen, F., Rahouma, M., Tam, D.Y., Abouarab, A., Di Franco, A., Leonard, J., Elmously, A., Puskas, J.D., Angelini, G.D., Girardi, L.N., et al. (2018b): Off- Versus On-Pump Coronary Surgery and the Effect of Follow-Up Length

- and Surgeons' Experience: A Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* 7, e010034.
- Gombotz, H., Hofmann, A. (2013): Patient Blood Management : Dreisäulenstrategie zur Verbesserung des Outcome durch Vermeidung allogener Blutprodukte. *Der Anaesthetist* 62, 519–527.
- Gudbjartsson, T., Helgadóttir, S., Sigurdsson, M.I., Taha, A., Jeppsson, A., Christensen, T.D., Riber, L. (2019): New-onset postoperative atrial fibrillation after heart surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*.
- Gundry, S.R., Romano, M.A., Shattuck, O.H., Razzouk, A.J., Bailey, L.L. (1998): Seven-year follow-up of coronary artery bypasses performed with and without cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 115, 1273-7; discussion 1277-8.
- Haan, J. de, Boonstra, P.W., Monnick, S.H., Ebels, T., van Oeveren, W. (1995): Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *The Annals of thoracic surgery* 59, 901–907.
- Hake, U., Dahm, M., Böning, A., Massoudy, P., Schmitz, C., Tzanova, I. (2007): Koronaroperationen ohne Herz-Lungen-Maschine. *Dtsch Arztebl*, 2127–2132.
- Hannan, E.L., Wu, C., Smith, C.R., Higgins, R.S.D., Carlson, R.E., Culliford, A.T., Gold, J.P., Jones, R.H. (2007): Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 116, 1145–1152.
- Hartmann M, Boehm O, Koch A. et al. (2005): Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation. *Kardiotechnik* 2, 32–43.
- Hattler, B., Messenger, J.C., Shroyer, A.L., Collins, J.F., Haugen, S.J., Garcia, J.A., Baltz, J.H., Cleveland, J.C., Novitzky, D., Grover, F.L. (2012): Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation* 125, 2827–2835.
- Hausenloy, D.J., Yellon, D.M. (2013): Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *The Journal of clinical investigation* 123, 92–100.
- Head, S.J., Milojevic, M., Daemen, J., Ahn, J.-M., Boersma, E., Christiansen, E.H., Domanski, M.J., Farkouh, M.E., Flather, M., Fuster, V., Hlatky, M.A., Holm, N.R., et al. (2010): Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet (London, England)* 391, 939–948.
- Hlavicka, J., Straka, Z., Jelinek, S., Budera, P., Vanek, T., Maly, M., Widimsky, P. (2016): Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting surgery in high-risk patients: PRAGUE-6 trial at 30 days and 1 year. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 160, 263–270.
- Horvath, K.A., Acker, M.A., Chang, H., Bagiella, E., Smith, P.K., Iribarne, A., Kron, I.L., Lackner, P., Argenziano, M., Ascheim, D.D., Gelijns, A.C., Michler, R.E., et al. (2013): Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 95, 2194–2201.
- Houliand, K. (2013): On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery: what is the status after ROOBY, DOORS, CORONARY and GOPCABE? *Future cardiology* 9, 569–579.
- Houliand, K., Fenger-Grøn, M., Holme, S.J., Kjeldsen, B.J., Madsen, S.N., Rasmussen, B.S., Jepsen, M.H., Ravkilde, J., Aaroe, J., Hansen, P.R., Hansen, H.S., Mortensen, P.E. (2014): Graft patency after off-pump coronary artery bypass surgery is inferior even with identical heparinization protocols: results from the Danish On-pump Versus Off-pump Randomization Study (DOORS). *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 148, 1812-1819.e2.
- Houliand, K., Kjeldsen, B.J., Madsen, S.N., Rasmussen, B.S., Holme, S.J., Nielsen, P.H., Mortensen, P.E. (2012): On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish on-pump versus off-pump randomization study. *Circulation* 125, 2431–2439.

- Hueb, W., Rezende, P.C., Gersh, B.J., Soares, P.R., Favarato, D., Lima, E.G., Garzillo, C.L., Jatene, F.B., Ramires, J.A.F., Filho, R.K. (2019): Ten-Year Follow-Up of Off-Pump and On-Pump Multivessel Coronary Artery Bypass Grafting: MASS III. *Angiology* 70, 337–344.
- Iribarne, A., Schmoker, J.D., Malenka, D.J., Leavitt, B.J., McCullough, J.N., Weldner, P.W., DeSimone, J.P., Westbrook, B.M., Quinn, R.D., Klemperer, J.D., Sardella, G.L., Kramer, R.S., et al. (2017): Does Use of Bilateral Internal Mammary Artery Grafting Reduce Long-Term Risk of Repeat Coronary Revascularization? A Multicenter Analysis. *Circulation* 136, 1676–1685.
- John, R., Choudhri, A.F., Weinberg, A.D., Ting, W., Rose, E.A., Smith, C.R., Oz, M.C. (2000): Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 69, 30-5; discussion 35-6.
- Karthik, S., Grayson, A.D., McCarron, E.E., Pullan, D.M., Desmond, M.J. (2004): Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *The Annals of thoracic surgery* 78, 527-34; discussion 534.
- Kasper, D.L., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J., Sattorp, N., Möckel, M., Siegmund, B., Dietel, M., Harrison, T.R. (Hg.) (2016): *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage, deutsche Ausgabe: S. 1921-1923. New York: McGraw-Hill Education.
- Kereiakes, D.J. (2014): Reassessing the importance of complete versus incomplete coronary revascularization. *Reviews in cardiovascular medicine* 15, 24–30.
- Khan, H., Uzzaman, M., Benedetto, U., Butt, S., Raja, S.G. (2017): On- or off-pump coronary artery bypass grafting for octogenarians: A meta-analysis of comparative studies involving 27,623 patients. *International journal of surgery (London, England)* 47, 42–51.
- Khan, N.E., Souza, A. de, Mister, R., Flather, M., Clague, J., Davies, S., Collins, P., Wang, D., Sigwart, U., Pepper, J. (2004): A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *The New England journal of medicine* 350, 21–28.
- Kinnunen, E.-M., Feo, M. de, Reichart, D., Tauriainen, T., Gatti, G., Onorati, F., Maschietto, L., Bancone, C., Fiorentino, F., Chocron, S., Bounader, K., Dalén, M., et al. (2017): Incidence and prognostic impact of bleeding and transfusion after coronary surgery in low-risk patients. *Transfusion* 57, 178–186.
- Knapik, P., Knapik, M., Zembala, M.O., Przybyłowski, P., Nadziakiewicz, P., Hrapkiewicz, T., Cieśla, D., Deja, M., Suwalski, P., Jasiński, M., Tobota, Z., Maruszewski, B.J., et al. (2019): In-hospital and mid-term outcomes in patients reoperated on due to bleeding following coronary artery surgery (from the KROK Registry). *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*.
- Knaut, M., Sindt, M., Madej, T. (2017): Postoperatives Vorhofflimmern. *Z Herz- Thorax-Gefäßschir* 31, 95–109.
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R.F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., et al. (2020): 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal* 41, 407–477.
- Koch, C.G., Li, L., van Wagoner, D.R., Duncan, A.I., Gillinov, A.M., Blackstone, E.H. (2006): Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *The Annals of thoracic surgery* 82, 1747–1756.
- Kowalewski, M., Pawlitzak, W., Malvindi, P.G., Boksanski, M.P., Perlinski, D., Raffa, G.M., Kowalkowska, M.E., Zaborowska, K., Navarese, E.P., Kolodziejczak, M., Kowalewski, J., Tarelli, G., et al. (2016): Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 151, 60-77.e1-58.
- Kozik, D.J., Tweddell, J.S. (2006): Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *The Annals of thoracic surgery* 81, S2347-54.

- Kuss, O., Salviati, B. von, Börgermann, J. (2010): Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 140, 829-35, 835.e1-13.
- Laffey, J.G., Boylan, J.F., Cheng, D.C.H. (2002): The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 97, 215–252.
- Lamy, A., Devereaux, P.J., Prabhakaran, D., Taggart, D.P., Hu, S., Paolasso, E., Straka, Z., Piegas, L.S., Akar, A.R., Jain, A.R., Noiseux, N., Padmanabhan, C., et al. (2012): Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *The New England journal of medicine* 366, 1489–1497.
- Lamy, A., Devereaux, P.J., Prabhakaran, D., Taggart, D.P., Hu, S., Straka, Z., Piegas, L.S., Avezum, A., Akar, A.R., Lanus Zanetti, F., Jain, A.R., Noiseux, N., et al. (2016): Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *The New England journal of medicine* 375, 2359–2368.
- Lante, W., Markewitz, A. (2011): Therapie des Low-cardiac-output-Syndroms nach herzchirurgischen Operationen. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir* 25, 159–167.
- LaPar, D.J., Bhamidipati, C.M., Reece, T.B., Cleveland, J.C., Kron, I.L., Ailawadi, G. (2011): Is off-pump coronary artery bypass grafting superior to conventional bypass in octogenarians? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 141, 81–90.
- LaPar, D.J., Hawkins, R.B., McMurry, T.L., Isbell, J.M., Rich, J.B., Speir, A.M., Quader, M.A., Kron, I.L., Kern, J.A., Ailawadi, G. (2018): Preoperative anemia versus blood transfusion: Which is the culprit for worse outcomes in cardiac surgery? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 156, 66-74.e2.
- LaPar, D.J., Mery, C.M., Kozower, B.D., Kern, J.A., Kron, I.L., Stukenborg, G.J., Ailawadi, G. (2012): The effect of surgeon volume on mortality for off-pump coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 143, 854–863.
- Larsen, R. (2017): Herz-Lungen-Maschine und extrakorporale Zirkulation. In: *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, S. 47–81. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Lemma, M.G., Coscioni, E., Tritto, F.P., Centofanti, P., Fondacone, C., Salica, A., Rossi, A., Santo, T. de, Di Benedetto, G., Piazza, L., Rinaldi, M., Schinosa, A.L.D.L.T., et al. (2012): On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in high-risk patients: operative results of a prospective randomized trial (on-off study). *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 143, 625–631.
- Levy, J.H., Tanaka, K.A. (2003): Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery* 75, S715-20.
- Liebold, A. (2015): Extrakorporale Zirkulation. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir* 29, 299–311.
- Likosky, D.S., Leavitt, B.J., Marrin, C.A., Malenka, D.J., Reeves, A.G., Weintraub, R.M., Caplan, L.R., Baribeau, Y.R., Charlesworth, D.C., Ross, C.S., Braxton, J.H., Hernandez, F., et al. (2003): Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 76, 428–434.
- Litmathe, J., Boeken, U., Feindt, P., Gams, E. (2004): Auswirkungen der extracorporalen Zirkulation (EKZ) auf das Gerinnungssystem und die Fibrinolysekaskade. *Z Herz-, Thorax-, Gefchir* 18, 222–230.
- Liu, S., Li, Z., Liu, Z., Hu, Z., Zheng, G. (2018): Blood transfusion and risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine* 97, e9700.
- Liu, Y.-H., Wang, D.-X., Li, L.-H., Wu, X.-M., Shan, G.-J., Su, Y., Li, J., Yu, Q.-J., Shi, C.-X., Huang, Y.-N., Sun, W. (2009): The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesia and analgesia* 109, 1013–1022.
- Lomivorotov, V.V., Efremov, S.M., Kirov, M.Y., Fominskiy, E.V., Karaskov, A.M. (2017): Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 31, 291–308.
- Lu, J. (2003): Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 23, 943–949.

- Machado, M.N., Nakazone, M.A., Maia, L.N. (2014): Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PloS one* 9, e98028.
- Mack, M.J., Pfister, A., Bachand, D., Emery, R., Magee, M.J., Connolly, M., Subramanian, V. (2004): Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 127, 167–173.
- Magee, M.J., Alexander, J.H., Hafley, G., Ferguson, T.B., Gibson, C.M., Harrington, R.A., Peterson, E.D., Califf, R.M., Kouchoukos, N.T., Herbert, M.A., Mack, M.J. (2008): Coronary artery bypass graft failure after on-pump and off-pump coronary artery bypass: findings from PREVENT IV. *The Annals of thoracic surgery* 85, 494-9; discussion 499-500.
- Makdisi, G., Wang, I.-W. (2015): Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *Journal of thoracic disease* 7, E166-76.
- Mariscalco, G., Gherli, R., Ahmed, A.B., Zanobini, M., Maselli, D., Dalén, M., Piffaretti, G., Cappabianca, G., Beghi, C., Biancari, F. (2016): Validation of the European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG) Bleeding Severity Definition. *The Annals of thoracic surgery* 101, 1782–1788.
- Meesters, M.I., Heymann, C. von (2019): Optimizing Perioperative Blood and Coagulation Management During Cardiac Surgery. *Anesthesiology clinics* 37, 713–728.
- Michels, G. (2017): Transfusionsmedizin. In: Michels, G., Kochanek, M. (Hg.): *Repetitorium Internistische Intensivmedizin*, S. 135–152. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Moens, A.L., Claeys, M.J., Timmermans, J.P., Vrints, C.J. (2005): Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *International journal of cardiology* 100, 179–190.
- Mohr, F.W., Morice, M.-C., Kappetein, A.P., Feldman, T.E., Stähle, E., Colombo, A., Mack, M.J., Holmes, D.R., Morel, M., van Dyck, N., Houle, V.M., Dawkins, K.D., et al. (2013): Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* (London, England) 381, 629–638.
- Møller, C.H., Penninga, L., Wetterslev, J., Steinbrüchel, D.A., Gluud, C. (2012): Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD007224.
- Moscarelli, M., Harling, L., Ashrafian, H., Athanasiou, T. (2013): Should we consider off-pump coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 16, 350–355.
- Moulton, M.J., Creswell, L.L., Mackey, M.E., Cox, J.L., Rosenbloom, M. (1996): Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 111, 1037–1046.
- Mukherjee, D., Ashrafian, H., Kourliouros, A., Ahmed, K., Darzi, A., Athanasiou, T. (2012): Intra-operative conversion is a cause of masked mortality in off-pump coronary artery bypass: a meta-analysis. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 41, 291–299.
- Murphy, G.J., Reeves, B.C., Rogers, C.A., Rizvi, S.I.A., Culliford, L., Angelini, G.D. (2007): Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 116, 2544–2552.
- Nashef, S.A.M., Roques, F., Sharples, L.D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A.R., Lockowandt, U. (2012): EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 41, 734-44; discussion 744-5.
- Neumann, F.J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., et al. (2019): 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal* 40, 87–165.
- Newman, M.F., Mathew, J.P., Grocott, H.P., Mackensen, G.B., Monk, T., Welsh-Bohmer, K.A., Blumenthal, J.A., Laskowitz, D.T., Mark, D.B. (2006): Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet* (London, England) 368, 694–703.

- Ochi, M., Hatori, N., Saji, Y., Sakamoto, S., Nishina, D., Tanaka, S. (2003): Application of off-pump coronary artery bypass grafting for patients with acute coronary syndrome requiring emergency surgery. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 9, 29–35.
- Oyama, J.i., Shimokawa, H., Momii, H., Cheng, X., Fukuyama, N., Arai, Y., Egashira, K., Nakazawa, H., Takeshita, A. (1998): Role of nitric oxide and peroxynitrite in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *The Journal of clinical investigation* 101, 2207–2214.
- Pagano, D., Milojevic, M., Meesters, M.I., Benedetto, U., Bolliger, D., Heymann, C. von, Jeppsson, A., Koster, A., Osnabrugge, R.L., Ranucci, M., Ravn, H.B., Vonk, A.B.A., et al. (2018): 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 53, 79–111.
- Paone, G., Brewer, R., Theurer, P.F., Bell, G.F., Cogan, C.M., Prager, R.L. (2012): Preoperative predicted risk does not fully explain the association between red blood cell transfusion and mortality in coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 143, 178–185.
- Paparella, D., Brister, S.J., Buchanan, M.R. (2004): Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive care medicine* 30, 1873–1881.
- Paparella, D., Yau, T.M., Young, E. (2002): Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 21, 232–244.
- Parolari, A., Poggio, P., Myasoedova, V., Songia, P., Piloizzi, A., Alamanni, F., Tremoli, E. (2016): Molecular pathways activation in coronary artery bypass surgery: which role for pump avoidance? *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)* 17, 54–61.
- Patel, Viral; Unai, Shinya; Gaudino, Mario; Bakaeen, Faisal (2019): Current Readings on Outcomes After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. In: *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 31 (4), S. 726-733.
- Phan, K., Ha, H.S.K., Phan, S., Medi, C., Thomas, S.P., Yan, T.D. (2015): New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 48, 817–824.
- Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A.L., Cooney, M.-T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M.S., et al. (2016): 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal* 37, 2315–2381.
- Puskas, J.D., Kilgo, P.D., Kutner, M., Pusca, S.V., Lattouf, O., Guyton, R.A. (2007): Off-pump techniques disproportionately benefit women and narrow the gender disparity in outcomes after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 116, 1192-9.
- Puskas, J.D., Thourani, V.H., Kilgo, P., Cooper, W., Vassiliades, T., Vega, J.D., Morris, C., Chen, E., Schmotzer, B.J., Guyton, R.A., Lattouf, O.M. (2009): Off-Pump Coronary Artery Bypass Disproportionately Benefits High-Risk Patients. *The Annals of thoracic surgery* 88, 1142–1147.
- Puskas, J.D., Williams, W.H., Duke, P.G., Staples, J.R., Glas, K.E., Marshall, J.J., Leimbach, M., Huber, P., Garas, S., Sammons, B.H., McCall, S.A., Petersen, R.J., et al. (2003): Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 125, 797–808.
- Puskas, J.D., Williams, W.H., O'Donnell, R., Patterson, R.E., Sigman, S.R., Smith, A.S., Baio, K.T., Kilgo, P.D., Guyton, R.A. (2011): Off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and

- freedom from reintervention: long-term follow-up of a randomized trial. *The Annals of thoracic surgery* 91, 1836-42; discussion 1842-3.
- Racz, M.J., Hannan, E.L., Isom, O.W., Subramanian, V.A., Jones, R.H., Gold, J.P., Ryan, T.J., Hartman, A., Culliford, A.T., Bennett, E., Lancey, R.A., Rose, E.A. (2004): A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy. *Journal of the American College of Cardiology* 43, 557–564.
- Rasmussen, L.S. (2006): Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 20, 315–330.
- Rastan, A.J., Eckenstein, J.I., Hentschel, B., Funkat, A.K., Gummert, J.F., Doll, N., Walther, T., Falk, V., Mohr, F.W. (2006a): Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies. *Circulation* 114, 1477-85.
- Rastan, A.J., Walther, T., Falk, V., Gummert, J.F., Eckenstein, J.I., Mohr, F.W. (2006b): Off-Pump-Koronarrevaskularisation : "State of the art" 2006 und Ergebnisse im Vergleich zur konventionellen Bypassoperation. *Herz* 31, 384–395.
- Rieß, F.-C. (2014): „Off-pump“-Verfahren. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 28, 21–23.
- Ross, R. (1993): The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362, 801–809.
- Sabik, J.F., Blackstone, E.H. (2008): Coronary artery bypass graft patency and competitive flow. *Journal of the American College of Cardiology* 51, 126–128.
- Sabik, J.F., Gillinov, A.M., Blackstone, E.H., Vacha, C., Houghtaling, P.L., Navia, J., Smedira, N.G., McCarthy, P.M., Cosgrove, D.M., Lytle, B.W. (2002): Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 124, 698–707.
- Salsano, A., Dominici, C., Nenna, A., Olivieri, G.M., Miette, A., Barbato, R., Sportelli, E., Natali, R., Maestri, F., Chello, M., Mariscalco, G., Santini, F. (2020): Predictive scores for major bleeding after coronary artery bypass surgery in low operative risk patients. *The Journal of cardiovascular surgery (Torino)*, 10.23736/S0021-9509.20.11048-6.
- Schachner, T., Stanger, O. (2020): Chirurgische Therapie der koronaren Herzkrankheit. In: Stanger, O. (Hg.): *Kompendium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen: Entscheidungsgrundlagen für den verantwortlichen Herzchirurgen*, S. 79–93. Vienna: Springer Vienna.
- Schmid, C. (2014): *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schmidt, A.K., Assmann, A., Lichtenberg, A., Boeken, U. (2018): Systemische Inflammation und Herzchirurgie. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 32, 59–66.
- Seabra, V.F., Alobaidi, S., Balk, E.M., Poon, A.H., Jaber, B.L. (2010): Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5, 1734–1744.
- Segesser, L. von (2010): Prinzipien und Entwicklungsschritte der extrakorporalen Zirkulation. In: *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*, S. 73–109. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Seghaye, M.C., Grabitz, R.G., Duchateau, J., Busse, S., Däbritz, S., Koch, D., Alzen, G., Hörnchen, H., Messmer, B.J., Bernuth, G. von (1996): Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 112, 687–697.
- Selim, M. (2007): Perioperative stroke. *The New England journal of medicine* 356, 706–713.
- Selnes, O.A., Gottesman, R.F., Grega, M.A., Baumgartner, W.A., Zeger, S.L., McKhann, G.M. (2012): Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *The New England journal of medicine* 366, 250–257.
- Serruys, P.W., Morice, M.-C., Kappetein, A.P., Colombo, A., Holmes, D.R., Mack, M.J., Ståhle, E., Feldman, T.E., van den Brand, M., Bass, E.J., van Dyck, N., Leadley, K., et al. (2009): Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 360, 961–972.

- Shen, S., Zhang, J., Wang, W., Zheng, J., Xie, Y. (2016): Impact of intra-operative cell salvage on blood coagulation in high-bleeding-risk patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective randomized and controlled trial. *Journal of translational medicine* 14, 228.
- Shroyer, A.L., Grover, F.L., Hattler, B., Collins, J.F., McDonald, G.O., Kozora, E., Lucke, J.C., Baltz, J.H., Novitzky, D. (2009): On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *The New England journal of medicine* 361, 1827–1837.
- Shroyer, A.L., Hattler, B., Wagner, T.H., Collins, J.F., Baltz, J.H., Quin, J.A., Almassi, G.H., Kozora, E., Bakaeen, F., Cleveland, J.C., Bishawi, M., Grover, F.L. (2017): Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *The New England journal of medicine* 377, 623–632.
- Spiess, B.D. (2004): Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 8, 267–281.
- Stryer, H.C., Chandler, A.B., Dinsmore, R.E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., Rosenfeld, M.E., Schwartz, C.J., Wagner, W.D., Wissler, R.W. (1995): A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 92, 1355–1374.
- Statistisches Bundesamt (2020): Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html> (Aufruf am 18.03.2020).
- Stevens, P.E., Levin, A. (2013): Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine* 158, 825–830.
- Stone, G.W., Clayton, T.C., Mehran, R., Dangas, G., Parise, H., Fahy, M., Pocock, S.J. (2012): Impact of major bleeding and blood transfusions after cardiac surgery: analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial. *American heart journal* 163, 522–529.
- Stoppe, C. (2016): Kardioprotektion beim herzchirurgischen Patienten. *Alles Gute kommt von Herzen. Der Anaesthesist*, 1–14.
- Taggart, D.P., Altman, D.G., Gray, A.M., Lees, B., Nugara, F., Yu, L.-M., Flather, M. (2015): Effects of on-pump and off-pump surgery in the Arterial Revascularization Trial. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 47, 1059–1065.
- Takagi, H., Matsui, M., Umemoto, T. (2010): Off-pump coronary artery bypass may increase late mortality: a meta-analysis of randomized trials. *The Annals of thoracic surgery* 89, 1881–1888.
- Thakur, U., Nerlekar, N., Muthalaly, R.G., Comella, A., Wong, N.C., Cameron, J.D., Harper, R.W., Smith, J.A., Brown, A.J. (2020): Off- vs. On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Long-Term Survival is Driven by Incompleteness of Revascularisation. *Heart, lung & circulation* 29, 149–155.
- Thourani, V.H., Guyton, R.A. (2012): Graft patency after off-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation* 125, 2806–2808.
- Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., Simoons, M.L., Chaitman, B.R., White, H.D., Katus, H.A., Apple, F.S., Lindahl, B., Morrow, D.A., Chaitman, B.A., Clemmensen, P.M., et al. (2012): Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal* 33, 2551–2567.
- Topkara, V.K., Cheema, F.H., Kesavaramanujam, S., Mercado, M.L., Cheema, A.F., Namerow, P.B., Argenziano, M., Naka, Y., Oz, M.C., Esrig, B.C. (2005): Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction. *Circulation* 112, 1344–50.
- Torregroza, C., Raupach, A., Feige, K., Weber, N.C., Hollmann, M.W., Huhn, R. (2020): Perioperative Cardioprotection: General Mechanisms and Pharmacological Approaches. *Anesthesia and analgesia* 131, 1765–1780.
- Ueki, C., Miyata, H., Motomura, N., Sakaguchi, G., Akimoto, T., Takamoto, S. (2016): Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 151, 1092–1098.

- Ueki, C., Miyata, H., Motomura, N., Sakata, R., Sakaguchi, G., Akimoto, T., Takamoto, S. (2018): Off-pump technique reduces surgical mortality after elective coronary artery bypass grafting in patients with preoperative renal failure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 156, 976–983.
- van Dijk, D., Jansen, E.W.L., Hijman, R., Nierich, A.P., Diephuis, J.C., Moons, K.G.M., Lahpor, J.R., Borst, C., Keizer, A.M.A., Nathoe, H.M., Grobbee, D.E., Jaegere, P.P.T. de, et al. (2002): Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA* 287, 1405–1412.
- Vivacqua, A., Koch, C.G., Yousuf, A.M., Nowicki, E.R., Houghtaling, P.L., Blackstone, E.H., Sabik, J.F. (2011): Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *The Annals of thoracic surgery* 91, 1780–1790.
- Vohra, H.A., Bahrami, T., Farid, S., Mafi, A., Dreyfus, G., Amrani, M., Gaer, J.A.R. (2008): Propensity score analysis of early and late outcome after redo off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 33, 209–214.
- Wan, I.Y.P., Arifi, A.A., Wan, S., Yip, J.H.Y., Sihoe, A.D.L., Thung, K.H., Wong, E.M.C., Yim, A.P.C. (2004): Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 127, 1624–1631.
- Wan, S., LeClerc, J.L., Vincent, J.L. (1997): Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112, 676–692.
- Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R.M., Bhutta, Z.A., Carter, A., Casey, D.C., Charlson, F.J., Chen, A.Z., Coates, M.M., Coggeshall, M., Dandona, L., et al. (2016): Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 388, 1459–1544.
- Westaby, S. (1987): Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive care medicine* 13, 89–95.
- Wijeyesundera, D.N., Beattie, W.S., Djaiani, G., Rao, V., Borger, M.A., Karkouti, K., Cusimano, R.J. (2005): Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies. *Journal of the American College of Cardiology* 46, 872–882.
- Wu, N., Xu, B., Xiang, Y., Wu, L., Zhang, Y., Ma, X., Tong, S., Shu, M., Song, Z., Li, Y., Zhong, L. (2013): Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *International journal of cardiology* 169, 62–72.
- Yau, J.M., Alexander, J.H., Hafley, G., Mahaffey, K.W., Mack, M.J., Kouchoukos, N., Goyal, A., Peterson, E.D., Gibson, C.M., Califf, R.M., Harrington, R.A., Ferguson, T.B. (2008): Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from PROject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection PREVENT IV). *The American journal of cardiology* 102, 546–551.
- Zeng, J., He, W., Qu, Z., Tang, Y., Zhou, Q., Zhang, B. (2014): Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 28, 674–681.
- Zhang, B., Zhou, J., Li, H., Liu, Z., Chen, A., Zhao, Q. (2014): Comparison of graft patency between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting: an updated meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery* 97, 1335–1341.
- Zhao, D.F., Edelman, J.J., Seco, M., Bannon, P.G., Wilson, M.K., Byrom, M.J., Thourani, V., Lamy, A., Taggart, D.P., Puskas, J.D., Valletly, M.P. (2017): Coronary Artery Bypass Grafting With and Without Manipulation of the Ascending Aorta: A Network Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 69, 924–936.

8 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Prof. Dr. Dr. Reichenspurner für die wissenschaftliche Betreuung und Möglichkeit einer berufsbegleitenden Promotion am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg.

Prof. Biancari danke ich dafür, die E-CABG-Studie ins Leben gerufen und mir eine Mitarbeit ermöglicht zu haben.

Bei Dr. Beate Reiter bedanke ich mich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens sowie die wertvollen Anmerkungen und Denkanstöße zur Auswertung und Abfassung meiner Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Till Demal für den Vorschlag des Themas, die Unterstützung bei der Erhebung der Daten, die geduldige Betreuung, die konstruktiven Ratschläge zur Umsetzung meiner Promotion und das Wecken meines Interesses am wissenschaftlichen Arbeiten.

Ebenfalls gilt mein Dank Dr. Daniel Reichart und Dr. Liesa Castro für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Eric Bibiza aus dem Institut für Biometrie und Epidemiologie danke ich für die statistische Beratung.

Außerordentlich dankbar bin ich meinem Mann, Hannes Fehr, für die stets motivierenden Worte, die ansteckende Tatkraft und die Betreuung unserer Tochter in den langen Phasen meiner Abwesenheit.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für ihren uneingeschränkten Rückhalt bedanken und dafür, mir meinen Werdegang überhaupt erst ermöglicht zu haben.

9 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: