

S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten

Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf

(AWMF Register 001/016)

Autoren der Leitlinie

Dr. Marit Habicher¹, Dr. Thomas Zajonz², PD Dr. Andreas Bauer³, Prof. Dr. Andreas Böning⁴, Dr. Joachim Erb⁵, PD Dr. Matthias Göpfert⁶, Christian Hackmann⁷, Dr. Sebastian Haas⁶, Prof. Dr. Axel Heller⁸, Prof. Dr. Matthias Heringlake⁹, PD Dr. Marc Kastrup¹, Prof. Dr. Erich Kilger³, Dr. Axel Kröner¹⁰, Prof. Dr. Stephan Alexander Loer¹¹, Prof. Andreas Markewitz¹², Prof. Daniel Reuter⁶, Prof. Dr. Uwe Schirmer¹³, Prof. Dr. Claudia Spies¹, Prof. Dr. Sascha Treskatsch¹, PD Dr. Georg Trummer¹⁴, Prof. Dr. Christoph Wiesenack¹⁵, Prof. Michael Sander²

¹Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum, Chariteplatz 1, 10117 Berlin

²Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie; Universitätsklinikum Gießen, Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35392 Gießen

³LMU München, Klinik für Anaesthesiologie Marchioninistrasse 15, 81377 München

⁴Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie; Universitätsklinikum Gießen, Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35392 Gießen

⁵Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin; Universitätsklinik Basel, Spitalstrasse 21, 4031 Basel, Schweiz

⁶Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg

⁷Universitätsklinikum Münster; Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster

⁸Universitätsklinikum Carl Gustav Carus; Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

⁹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

¹⁰Uniklinik Köln; Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Kerpener Str. 62, 50937 Köln

¹¹VU University Medical Center Amsterdam; Klinik für Anästhesiologie, Amstelveenseweg 601, 1081 HX Amsterdam

¹²Bundeszentralwehrkrankenhaus Koblenz; Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie Rübenacher Straße 170, 56072 Koblenz

¹³Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum; Herz- und Diabeteszentrum NRW Institut für Anästhesiologie, Georgstraße 11, 32545 Bad Oeynhausen

¹⁴Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitäts-Herzzentrum Freiburg - Bad Krozingen, Deutschland; Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland

¹⁵Evangelisches Diakoniekrankenhaus; Anästhesiologische Klinik, Wirthstraße 11, 79110 Freiburg

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. M. Sander

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie; Universitätsklinikum Gießen, Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35392 Gießen

Inhaltsverzeichnis

1. Leitlinienerstellung – Methodik	5
1.1 Einleitung	5
1.2 Leitlinienthemen und Zielsetzung	8
1.3 Erstellungsprozess	8
1.4 Mitglieder der Leitliniengruppe	10
1.5 Auswahl der Literatur	10
1.6 Organisatorischer und methodischer Ablauf der Leitlinienerstellung	14
1.7 Finanzierung der Leitlinienerstellung	15
1.8 Evidenz- und Empfehlungsgradschema	15
1.9 Empfehlungsgrade (GoR)	19
1.10 Erläuterungen zu den Empfehlungen des Leitlinienentwurfes	20
1.11 Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren	20
2. Basismonitoring	22
2.1. EKG	23
2.2 Pulsoxymetrie	25
2.3 Kapnographie / Kapnometrie	26
2.4 Invasive und nicht-invasive Blutdruckmessung	27
2.5 Zentralvenöser Druck	31
2.6 Bilanzierung	34
2.7 Blutgasanalyse	34
2.8 Temperatur	36
2.9 Zentralvenöse Sättigung	37
2.10. NIRS	46
2.11 Zusammenfassung	50
2.12 Kernempfehlungen Basismonitoring	51
3. Erweitertes hämodynamisches Monitoring	55
3.1. Echokardiographie	55
3.1.2 Indikationen	56
3.1.3 Effektivität	57
3.1.4 Echokardiographie und Hämodynamik	60
3.1.5 Risiken	69
3.1.6 Kontraindikationen	70
3.1.7 Allgemeine Limitationen	71
3.1.8 Qualifizierung und Ausbildung	72
3.1.9 Zusammenfassung	72
3.2. Thermodilution und Pulskonturanalyse	75
3.2.1 Transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse	75
3.2.2 Indikationen	75
3.2.3 Herzzeitvolumenmessung mittels Pulskonturanalyse	76
3.2.4. Vergleich transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse versus PAK	76
3.2.5 Rekalibration	80
3.2.6. Alternative Verfahren der Thermodilution	82
3.2.7 GEDVI	82
3.2.8 Mathematische Koppelung zwischen Herzzeitvolumen und ITBV	85
3.2.9 Parameter der Vorlast	85
3.2.10 Schlagvolumenvariationen und Pulsdruckvariationen	86
3.2.11 Risiken	92
3.2.12 Zusammenfassung	92
3.2.13 Unkalibrierte Pulskonturanalyse	93
3.2.14 Indikationen	93
3.2.15 Validierungsstudien	94

3.2.16 Risiken	102
3.2.17 Zusammenfassung	102
3.2.18 Nicht invasive Pulskonturanalyse	102
3.2.19 Zusammenfassung	103
3.3. Pulmonalarterienkatheter	104
3.3.1 Bestehende Leitlinien für den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters in der kardiochirurgischen Intensivmedizin	106
3.3.2 Indikationen	111
3.3.3 Neue Publikationen	112
3.3.4 Gemischtvenöse Sättigung	118
3.3.5 Parameter der Vorlast	124
3.3.6 Qualifizierung und Ausbildung	125
3.3.7 Kontraindikationen	126
3.3.8 Risiken	126
3.3.9 Zusammenfassung	128
3.4. Kernempfehlungen erweitertes Hämodynamisches Monitoring	131
4. Zielparameter der Herz-Kreislauftherapie	134
4.1. Zentralvenöse und gemischtvenöse Sättigung (ScvO ₂ / SvO ₂)	135
4.2. Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)	137
4.3. Herzzeitvolumen (HZV)/ Schlagvolumenindex (SVI)	139
4.4. Dynamische Parameter : Schlagvolumenvarianz (SVV) und Pulsdruckvarianz (PPV)	140
4.5. Zentraler Venendruck (ZVD)	141
4.6. Linksventrikulärer enddiastolischer Flächenindex (LVEDAI)	142
4.7. RV-LV-Index	142
4.8. Globales enddiastolisches Volumen (GEDVI)	143
4.9. Pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP)	144
4.10. Diurese	145
4.11. Laktat	145
4.12. Weitere Parameter	146
5. Volumentherapie	148
5.1 Kristalloide Lösungen	148
5.2 Kolloidale Lösungen	150
5.3 Hypertone versus isotone kristalloide Lösungen	155
5.4 Kolloidale versus kristalloide Lösungen	156
5.5 Natürliche versus künstliche kolloidale Lösungen	161
5.6 Bestehende Leitlinien für die Volumentherapie in der Kardiochirurgie	164
5.7 Risiken	165
5.7.1 Künstliche Kolloide und Blutgerinnung	166
5.7.2 Künstliche Kolloide und Nierenfunktion	171
5.8 Balancierte Lösungen	175
5.9 Hämotherapie	176
5.10 Zusammenfassung	176
5.11 Evidenz-basierte Empfehlungen	177
5.12 Algorithmus Volumentherapie	179
6. Postoperative Kreislaufdysfunktion	180
6.1 Frequenz- und Rhythmusoptimierung	181
6.2 Basisdiagnostik	185
6.3 Zusammenfassung	190
6.4 Evidenz-basierte Empfehlungen	191
6.5. Algorithmus postoperative Kreislaufdysfunktion	192
7. Positiv inotrope und vasoaktive Substanzen	192
7.1 Natürliche Katecholamine	193

7.2 Synthetische Katecholamine	199
7.3 Phosphodiesterase (PDE)-III-Inhibitoren	202
7.4 Levosimendan	206
7.5 Reine Vasodilatoren	211
7.5 Vasopressoren	214
7.6 Dosierungen positiv inotroper und vasoaktiver Substanzen	224
8. Linksherzinsuffizienz	226
8.1 Prädiktive Faktoren für den Einsatz vasoaktiver und inotroper Substanzen nach CPB	227
8.2 Einsatz vasoaktiver und positiv inotroper Substanzen nach CPB	228
8.3 Singuläre Gabe von PDE-III-Inhibitoren nach CPB	230
8.4 Kombination von Katecholaminen und PDE-III-Inhibitoren nach CPB	232
8.5 Prophylaktische Gabe von PDE-III-Inhibitoren zum Weaning vom CPB	235
8.6 Levosimendan	237
8.7 Zielorientierte Therapie	246
8.8 Evidenz-basierte Empfehlungen Linksherzinsuffizienz	250
8.9. Algorithmus Linksherzinsuffizienz	252
9. Rechtsherzinsuffizienz	252
9.1 Diagnose	255
9.2 Quantifizierung der Vorlast	257
9.3 Quantifizierung der Nachlast	260
9.4 Therapie	260
9.5 Rechtsventrikulärer Infarkt	264
9.6 Pulmonaler Hypertonus nach kardiochirurgischen Eingriffen	265
9.7 Intravenöse Vasodilatoren	266
9.8 Inhalative Vasodilatoren	267
9.9 Alternative Substanzen	274
9.10 Zusammenfassung	275
9.11 Evidenz-basierte Empfehlungen Rechtsherzinsuffizienz	277
9.12 Algorithmus Rechtsherztherapie	278
10. Herzklappenchirurgie	279
10.1 Frequenz- und Rhythmusoptimierung	279
10.2 Aortenklappenstenose postoperativ	281
10.3 Aortenklappeninsuffizienz postoperativ	282
10.4 Mitralklappeninsuffizienz postoperativ	282
10.5 Mitralklappenstenose postoperativ	284
11. Intraaortale Ballonpumpe	285
12. Leitlinienverbreitung, Qualitätsmanagement und Ökonomie	286
12.1 Qualitätsmanagement und Ökonomie	287
13. Literaturverzeichnis	291

1. Leitlinienerstellung – Methodik

1.1 Einleitung

Das hämodynamische Monitoring und die Differentialtherapie mittels adäquater Volumensubstitution sowie positiv inotroper und vasoaktiver Substanzen sind die Grundpfeiler der postoperativen intensivmedizinischen Behandlung von kardiochirurgischen Patienten.

Empfehlungen zur Therapie mit Volumenersatzlösungen und kreislaufwirksamen Medikamenten im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung von kardio-chirurgischen Patienten sind nur sinnvoll, wenn gleichzeitig Zielkriterien der Herz-Kreislauftherapie festgelegt werden. Durch entsprechendes Monitoring und die Erfassung der hämodynamischen Parameter muss eine Kontrolle des Behandlungsansatzes erfolgen. Die Auswertung der erhobenen Messwerte, zusammen mit dem klinischen Bild, welches der Patient bietet, erlaubt die Entwicklung eines weiterführenden Therapiekonzeptes.

Durch die Festlegung von Zielkriterien und deren Implementierung in Behandlungspfade soll die Ursache einer hämodynamischen Instabilität erfasst und adäquat behandelt werden. Das kardiochirurgische Patientengut ist in dieser Hinsicht sehr komplex, da häufig mehrere Ursachen vorliegen können.

Mehrere Veröffentlichungen haben basierend auf Befragungen zur intensiv-medizinischen Praxis in Deutschland und Europa die weit variierenden Konzepte der Behandlung mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen und der Indikationsstellungen hinsichtlich des erweiterten hämodynamischen Monitorings aufgezeigt (75, 150).

Die Ergebnisse weisen eine große Variabilität der Strategien und Ziele bei der Behandlung von Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen auf. Mögliche Erklärungen für diese divergierenden Ergebnisse sind der Mangel an klaren Daten aus der Literatur, regionale Präferenzen und persönliche Erfahrung der behandelnden Intensivmediziner.

Zur Erfassung der nationalen Praxis der kardiochirurgischen Intensivmedizin in Deutschland wurde daher eine Umfrage unter 80 kardiochirurgischen Kliniken im ersten Quartal 2005 und wiederholt im Jahre 2008 über die Arbeitsgruppe Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und den wissenschaftlichen

Arbeitskreis Kardioanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) initiiert.

Der Fragebogen umfasste 37 Fragen zum hämodynamischen Monitoring, zur Volumentherapie, zur Hämotherapie und zur Therapie mit inotropen und vasoaktiven Substanzen von postoperativen kardiochirurgischen Patienten. Die Rückläuferquote dieser anonym ausgewerteten Befragung betrug 69% (2005) und 77,5% (2008). Die erfassten Daten repräsentieren ein Volumen von ca. 75.000 kardiochirurgischen Patienten, die im Jahr 2004 in den 55 an der Umfrage partizipierenden Zentren und Kliniken intensivmedizinisch behandelt wurden. Bei 103.967 kardiochirurgischen Eingriffen im letzten Jahr in Deutschland (34) ergibt sich durch die Ergebnisse ein repräsentatives Bild der gängigen nationalen Praxis der kardiochirurgischen Intensivmedizin, welches in der Erstellung des Leitlinienentwurfes berücksichtigt wurde (248, 249).

Ziel dieser Leitlinie ist eine Bewertung der verfügbaren Monitoring-Verfahren im Hinblick auf Indikationen, Vorgehen, Aussagen, Limitationen, Kontraindikationen und Risiken. Sie ist Anleitung für die Differentialtherapie mit Volumenersatzmitteln versus positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen, die differenzierte Katecholamintherapie einschließlich der Inodilatoren und Kalzium-Sensitizer.

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte in thematischer Abgrenzung zu den Leitlinien-Arbeitskreisen Transfusionsmedizin, Sepsis und perioperative Nierenfunktion.

Die Vielfalt an verfügbaren Monitoring-Verfahren und positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen verdeutlicht die Notwendigkeit der Entwicklung von Leitlinien in der kardiochirurgischen Intensivmedizin, wobei es nicht unbedingt entscheidend ist, dass die Leitlinie komplett umgesetzt wird, sondern dass ein lokal praxisorientiertes Konzept unter den örtlichen Gegebenheiten definiert und konsequent eingesetzt wird.

Nicht eingeschlossen in den Erstellungsprozess dieser Leitlinie wurden die Therapie mit Blut- und Blutprodukten, die Therapie mit ventrikulären Assistsystemen, die extrakorporaler Membranoxygenation, sowie- in der Aktualisierung 2016 die Einsatzkriterien der intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) und der Herztransplantation, für welche separate Leitlinien geplant bzw. Leitlinien schon vorhanden sind. Der Ausschluss dieser Themenbereiche erfolgte im Konsens der Arbeitsgruppen.

Aus den unbestrittenen Vorteilen einer leitlinienorientierten Therapie ergibt sich für die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), die Deutsche

Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), die Deutsche Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) und die deutsche Gesellschaft für Fachpflege (DGF) die Zielsetzung, unter Bündelung aller verfügbaren Kräfte einen nationalen Ansatz zur Entwicklung einer Leitlinie zur Verbesserung der Qualität der Versorgung kardiochirurgischer Intensivpatienten zu schaffen.

Dieser Leitlinienentwurf muss folgenden grundsätzlichen Anforderungen gerecht werden:

- Leitlinien zum hämodynamischen Monitoring, einer adäquaten Volumen-therapie und der Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen sind Hilfen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen, die auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und auf in der Praxis bewährten Verfahren beruhen.
- Ein einziges ideales Monitoring-Verfahren, das allen Anforderungen an die hämodynamische Überwachung erfüllt, ist nicht existent. Ebenso wenig gibt es ein ideales Therapiekonzept zur Volumensubstitution und zur Behandlung mit hämodynamisch aktiven Substanzen bei kardio-chirurgischen Intensivpatienten.
- Mit dem vorliegenden Leitlinienentwurf sollte die überwiegende Mehrzahl der kardiochirurgischen Patienten gut therapierbar sein.
- Ein routinemäßiges Monitoring der Therapie und eine Kontrolle der Therapieeffekte sind erforderlich.
- Ein patientenorientiertes Monitoring, eine Volumentherapie sowie eine Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen erfordern die stetige kritische Überprüfung der angestrebten hämodynamischen Zielparameter an den jeweiligen Krankheitsverlauf.
- Ziele und Wege des Therapiekonzeptes müssen für alle am Behandlungsprozess Beteiligte transparent dargestellt werden.

1.2 Leitlinienthemen und Zielsetzung

Folgende thematische Bereiche wurden als Schwerpunkte der Leitlinie eingestuft:

- 1) Häodynamisches Monitoring
- 2) Differentialtherapie mit Infusionslösungen sowie positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen

Die Zielsetzung der vorliegenden Leitlinie umfasst eine Optimierung der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten nach operativen oder interventionellen Eingriffen am Herzen und herznaher Gefäße auf den Ebenen der Struktur- und Prozessqualität zur Erzielung einer Verbesserung der Ergebnisqualität unter Berücksichtigung der Gesichtspunkte einer effektiven und effizienten Versorgung dieser spezifischen Patientenpopulation.

Die Leitlinie wurde konzipiert für das ärztliche und pflegerische Personal, welches im Bereich der postoperativen Versorgung kardiochirurgischer Patienten tätig ist.

1.3 Erstellungsprozess

Das methodische Vorgehen des Leitlinienentwicklungsprozesses entspricht den Anforderungen der Evidenz-basierten Medizin, wie sie von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und dem Ärztlichen Zentrum für Qualität (ÄZQ) in der Medizin als Standard definiert wurden.

Diese Leitlinie ist das Ergebnis einer systematischen Literaturrecherche und der kritischen Evidenzbewertung verfügbarer Daten mit wissenschaftlichen Methoden.

Folgende Arbeitsschritte sind durchgeführt worden:

1) Definition der Suchbegriffe zu allen Themenschwerpunkten und Festlegung der relevanten Datenbanken.

2) Systematische Recherche der wissenschaftlichen Literatur, aber auch bereits verfügbarer Standardleitlinien, Empfehlungen und Expertenmeinungen.

3) Evaluation dieser Publikationen nach Evidenzkriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Levels of Evidence 2009).

(<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>, Stand 12.2009) Ergänzend wurde in den Evidenztabelle die Bewertung nach den Evidenzkriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine von 2011 bei der Aktualisierung hinzugefügt.

4) Konsensusverfahren:

Für die Teilnehmer an dem Leitlinienverfahren wurde ein schriftliches Mandat für die Vertretung der beteiligten wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften eingeholt.

Die Textversion der Leitlinie wurde durch die Redaktionsgruppe unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur erstellt. In einer Konsensuskonferenzen (Nominaler Gruppenprozess) am 21/22.04.2016 unter Leitung einer externen Moderatorin der AWMF wurden die Kernaussagen und Empfehlungen mit der gesamten Leitliniengruppe abgestimmt. Die vollständige Dokumentation der einzelnen Schritte des Konsensusprozesses ist bei den Leitlinienkoordinatoren hinterlegt.

Die Abstimmungsergebnisse wurden von der Redaktionsgruppe in den Text und die Algorithmen eingearbeitet und allen Mitgliedern zur Diskussion im Delphi-Verfahren gestellt.

Die endgültige Verabschiedung der Leitlinie und der Aktualisierung erfolgt durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.

1.4 Mitglieder der Leitliniengruppe

Die Leitlinienkoordination erfolgte durch Prof. Dr. Sander, als Vertreter der DGAI.

Die methodische Begleitung der Leitlinienentwicklung erfolgte durch Prof. Dr. Kopp.

Die Redaktionsgruppe und Expertengruppe umfasste als Mitglieder: Priv.-Doz. Dr. Andreas Bauer, Prof. Dr. Andreas Böning, Dr. Mathias Carl, Dr. Joachim Erb, PD Dr. Matthias Göpfert, Dr. Sebastian Haas, Dr. Marit Habicher, Christian Hackmann, Prof. Dr. Axel Heller, Prof. Dr. Matthias Heringlake, PD Dr. Marc Kastrup, Prof. Dr. Erich Kilger, Dr. Axel Kröner, Prof. Dr. Stephan Alexander Loer, Prof. Andreas Markewitz, Prof. Daniel Reuter, Prof. Michael Sander, Prof. Dr. Uwe Schirmer, Prof. Dr. Claudia Spies, Prof. Dr. Sascha Treskatsch, PD Dr. Georg Trummer, Prof. Dr. Christoph Wiesenack, Dr. Thomas Zajonz.

1.5 Auswahl der Literatur

In der intialen Fassung der Leitlinie von 2005 wurden in den Datenbanken Cochrane Library (Cochrane Reviews) und PubMed / Medline mit Hilfe eines Literaturverwaltungsprogramm sowie Embase zur gezielten Suche einzelner Arbeiten für die oben genannten Themen in dem Recherchezeitraum 1990 bis Juli 2005 anhand von vorformulierten Schlüsselwörtern insgesamt 9.064 Arbeiten identifiziert. Nach Sichtung der Publikationstitel und Abstracts und Ausschluss aller nicht englisch- oder deutschsprachigen Veröffentlichungen wurden 1.995 Artikel für die weitere Literaturanalyse berücksichtigt. Nach Ausschluss von Duplikaten und Auswahl anhand der Schwerpunktkriterien gingen 655 themenrelevante Arbeiten in die weitere Literaturanalyse mit ein.

Nach Durchsicht der angegebenen Referenzen, Handsuche in relevanten Publikationsorganen, der Nachbenennung relevanter Literatur durch die Experten des Arbeitskreis S3-Leitlinie Hämodynamisches Monitoring und Herz/Kreislauf und der Einbeziehung von häufig zitierten klinisch relevanten Arbeiten, die vor 1990 erschienen, wurden weitere 231 themenbezogene Veröffentlichungen mit in die Literaturanalyse eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Arbeiten, die nicht der gesuchten Thematik entsprachen, ältere Arbeiten vom gleichen Autor und Arbeiten deren Hauptschwerpunkt vorrangig

pharmakologische Modelle waren bzw. die eine tierexperimentelle Grundlage hatten. Nach Einschluss der Literatur, die von den Experten genannt wurde, gingen 363 Veröffentlichungen in die Entwicklung des Leitlinienentwurfes ein.

Das erfolgte Aktualisierungsverfahren der Leitlinie beinhaltete eine erneute systematische Literaturrecherche nach den gleichen Vorgaben, die den Zeitraum August 2005 bis Oktober 2009 umfasste. Es erfolgte eine Ergänzung der Suchstichworte aufgrund der hohen klinischen Relevanz um:

- Central venous saturation and cardiac surgery postoperative

Hinsichtlich der geringen klinischen Relevanz entfielen die Suchstichworte:

- Dopexamine and cardiac surgery postoperative

Die aktualisierte Literaturrecherche anhand der vorformulierten Schlüsselwörter umfasste insgesamt 3.494 Arbeiten. Nach Sichtung der Publikationstitel und Abstracts und Ausschluss aller nicht englisch- oder deutschsprachigen Veröffentlichungen wurden 254 Artikel für die weitere Literaturanalyse berücksichtigt. Nach Ausschluss von Duplikaten, Auswahl anhand der Schwerpunktkriterien und Nachbenennung relevanter Literatur durch die Experten des Arbeitskreis S3-Leitlinie Hämodynamisches Monitoring und Herz/Kreislauf gingen 212 themenrelevante Arbeiten in die weitere Literaturanalyse mit ein.

Die erneute Aktualisierung der Leitlinie beinhaltete wiederum eine erneute systematische Literaturrecherche nach den gleichen Vorgaben, die den Zeitraum von November 2009 bis Mai 2015 umfasste. Zusätzlich zu den bisher durchgeführten Literaturrecherchen erfolgte die systematische Literatursuche auch in der Embase Datenbank. Es erfolgte eine Ergänzung der Suchstichworte aufgrund der hohen klinischen Relevanz um:

- NIRS and cardiac surgery postoperative
- Near-infrared spectroscopy and cardiac surgery postoperative

Die aktualisierte Literaturrecherche anhand der vorformulierten Schlüsselwörter umfasste insgesamt 10.216 Arbeiten. Nach Sichtung der Publikationstitel und Abstracts und Ausschluss aller nicht englisch- oder deutschsprachigen Veröffentlichungen wurden 2.342 Artikel für die weitere Literaturanalyse berücksichtigt. Nach Ausschluss von Duplikaten, Auswahl anhand der Schwerpunktkriterien und Nachbenennung relevanter Literatur durch die Experten des Arbeitskreis S3-Leitlinie Hämodynamisches Monitoring und Herz/Kreislauf gingen 330 themenrelevante Arbeiten in die weitere Literaturanalyse mit ein.

Schwerpunkt Datenbanken:

- 1) Cochrane Library (Cochrane Reviews)
- 2) PubMed / MEDLINE
- 3) Embase nur zur gezielten Suche einzelner Arbeiten bei Aktualisierung 2015
systemische Literatursuche ab November 2009

Schwerpunkt Auswahl (unter Berücksichtigung der Evidenzkriterien / Cochrane-kriterien für Studien):

- 1) Systematische Übersichtsarbeiten
- 2) Meta-Analysen
- 3) Kontrollierte Studien
- 4) Klassische Übersichtsarbeiten, Fallserien, Fallberichte, Kongressberichte, Lehrbücher
- 5) Informationsmaterialien der Pharmaindustrie zu ihren jeweiligen Produkten

Zeitraum:

- 1) Recherche ab 1990 bis Juli 2005 / Update August 2005 bis Oktober 2009/ 2. Update November 2009 bis Mai 2015 (Nachrecherche bis 01.06.2016)
- 2) Zurückverfolgen älterer Arbeiten mit hoher klinischer Relevanz
- 3) Zurückverfolgen häufig zitierter Arbeiten

Sprachen:

- 1) Englisch
- 2) Deutsch

Einschluss:

- 1) Alle Länder
- 2) Besondere Berücksichtigung von Arbeiten aus Europa und Deutschland
- 3) Vorrangig klinisch orientierte Arbeiten

Ausschluss (Ausnahme spezielle Relevanz):

- 1) Spezielle Patientengruppen: Kinder
- 2) Spezialthemen
- 3) Tierexperimentelle Arbeiten
- 4) Arbeiten mit vorrangig pharmakologischen Modellen wurden zurückgestellt
- 5) Existenz neuerer Arbeiten zur gleichen Thematik vom gleichen Autor

Kontrolle der Literatur:

Arbeitskreis S3-Leitlinie Hämodynamisches Monitoring und Herz/Kreislauf der DGTHG und der DGAI (Nachbenennung relevanter Arbeiten durch die Experten)

Die genauen Zahlen sowie Tabellen mit den einzelnen Suchbegriffen bei der Literaturrecherche sind im Leitlinienreport und im Appendix ausführlich aufgeführt.

1.6 Organisatorischer und methodischer Ablauf der Leitlinienerstellung

Die Leitlinienerstellung wurde durch Frau Prof. Kopp (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF) methodisch begleitet. Die organisatorischen Vorbereitungen begannen im Oktober 2004. Bis Juni 2005 wurde die Literaturrecherche und Literaturbewertung der systematischen Suche und der erste Entwurf erstellt.

Ergänzungen der Literaturliste wurden noch bis zum 26.09.2005 berücksichtigt. Die Abstimmung der Evidenz-basierten Empfehlungen erfolgte auf zwei Konsensus-konferenzen (Nominaler Gruppenprozess) am 19.09.2005 und am 10.10.2005 unter Moderation von Frau Prof. Kopp (AWMF).

Die redaktionelle Überarbeitung des Volltextes, der Evidenz-basierten Empfehlungen und der Algorithmen nach den Konsensuskonferenzen erfolgte durch die Redaktionsgruppe bis April 2006.

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte durch die Redaktionsgruppe (2009/2010). Die Abstimmung der Änderungen und Ergänzungen, die sich durch die Aktualisierung der Leitlinie ergeben, wurden allen Mitgliedern zur Diskussion in einem erneuten Delphi-Verfahren gestellt. Die aktualisierte S3-Leitlinie wurde durch die beteiligten Fachgesellschaften geprüft und im April 2010 verabschiedet.

Die 2. Aktualisierung erfolgte durch die Leitliniengruppe (2015/2016/2017). Die Aktualisierung der S3-Leitlinie wurde durch die beteiligten Fachgesellschaften geprüft und am endgültig am 14.12.2017 verabschiedet.

1.7 Finanzierung der Leitlinienerstellung

Die vorliegende Leitlinie wurde mit finanzieller Unterstützung der DGTHG und der DGAI erstellt. Eine Interessenskonflikterklärung wurde von allen Leitliniengruppenteilnehmern im Voraus zur Konsensussitzung schriftlich ausgefüllt, entsprechend ausgewertet und bei den Leitlinienkoordinatoren hinterlegt. Bei in Frage kommenden Interessenskonflikten wurden diese Mitglieder von der Abstimmung bei den einzelnen Themen ausgeschlossen. Die bei den Konsensusverfahren angefallenen Reisekosten der Teilnehmer wurden von den wissenschaftlichen Fachgesellschaften übernommen. Im Leitlinienreport sind die jeweiligen Interessenskonflikte aller Leitliniengruppenmitglieder näher ausgeführt.

1.8 Evidenz- und Empfehlungsgradschema

Tabelle 1: Bewertung der Evidenz “Levels of Evidence“

Als Evidenz- und Empfehlungsgradschema wurde die Einteilung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine zu Grunde gelegt (Levels of Evidence 2009, <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>, 12/2009).

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses

2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Tabelle 2: Einteilung der Empfehlungsgrade entsprechend der Einteilung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009).	
A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because of:

- EITHER a single result with a wide Confidence Interval (such that, for example, an ARR in an RCT is not statistically significant but whose confidence intervals fail to exclude clinically important benefit or harm)
- OR a Systematic Review with troublesome (and statistically significant) heterogeneity.
- Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems which lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note #2 for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when <u>all</u> patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but <u>none</u> now die on it.

§§	By poor quality <u>cohort</u> study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality <u>case-control</u> study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
++	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose <u>S</u> pecificity is so high that a <u>P</u> ositive result rules- <u>in</u> the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose <u>S</u> ensitivity is so high that a <u>N</u> egative result rules- <u>out</u> the diagnosis.
##	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
+++	<u>Good</u> reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. <u>Poor</u> reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
++++	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (eg 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

Tabelle 3

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or *poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n</i> -of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

How to cite the Levels of Evidence Table

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

1.9 Empfehlungsgrade (GoR)

Die Empfehlungsgrade wurden unter Berücksichtigung der folgenden Punkte erstellt:

- die ethische Verpflichtungen, die Patientenpräferenzen, die Effektstärken und die Konsistenz der Studienergebnisse
- die klinische Relevanz (Eignung der Effektivitätsmaße der Studie für die verschiedenen Bereiche der Intensivmedizin, Relevanz der Kontrollgruppen und verwendete Dosierungen)
- Verhältnis zwischen erwünschten und unerwünschten Behandlungsergebnissen
- die pathophysiologischen und klinische Plausibilitäten
- die Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe
- die Umsetzbarkeit in den ärztlichen Alltag (Leistungsfähigkeit, Ressourcenbedarf und –verbrauch etc.)
- die Nahtstellen zwischen den Leistungserbringern

In der Regel bestimmt der Evidenzgrad den Empfehlungsgrad, d.h. eine Empfehlung mit einem mittleren Evidenzgrad würde auch zu einem mittleren Empfehlungsgrad führen. Auf Grund der oben genannten Konsensusaspekte kann es jedoch gelegentlich zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad kommen. Die Stärke der Empfehlung berücksichtigte sowohl Wirksamkeitsaspekte mit Berücksichtigung der Evidenzlage als auch die Aspekte Sicherheit, Praktikabilität, Kosten/Nutzen Verhältnis u.a. Die Stärke der Empfehlung wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz konsentiert.

Einstufung von LL-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (GoR=Grade of Recommendation) modifiziert und angeglichen nach Pedersen T, Moller AM (2001):

Stärke der Evidenz	Beschreibung	Empfehlungsgrad (GoR)
1a, 1b	Starke Empfehlung	A „Soll“
2a, 2b	Empfehlung	B „Sollte“
3, 4, 5	Offene Empfehlung	O „Kann“

1.10 Erläuterungen zu den Empfehlungen des Leitlinienentwurfes

Die Einstufung der Leitlinienempfehlungen erfolgt auf der Basis der bestverfügbaren Evidenz (Evidenzgrad) und der klinischen Beurteilung im formalen Konsensusverfahren (Empfehlungsgrad). Die Gründe für ein Abweichen des Empfehlungsgrades vom Evidenzgrad können sich aus ethischen Erwägungen, klinischer Relevanz, Abwägung von Nutzen und Risiken, Nebenwirkungen sowie der Anwendbarkeit der untersuchten Interventionen in der Breite und Berücksichtigung von Konsistenz und Effektstärke der Studienergebnisse ergeben. Empfehlungen, für welche die verfügbare externe Evidenz nicht ausreichend bis nicht vorhanden ist, die aber erfahrungsgemäß für den klinischen Ablauf unabdingbar sind, können trotzdem nach Konsensusfindung den höchsten Härtegrad erhalten.

Der Konsens wurde nach Folgendem Schema kategorisiert:

>95% Zustimmung der Teilnehmer starker Konsens

>75-95% Zustimmung der Teilnehmer Konsens

>50-75% Zustimmung der Teilnehmer mehrheitliche Zustimmung

<50% Zustimmung der Teilnehmer kein Konsens

Das Abstimmungsergebnis von allen in der Konsensuskonferenz abgestimmten Kernempfehlungen ist im Leitlinienreport aufgeführt.

Empfehlungen, für welche der Evidenz-Grad A vorliegt, können dagegen nach Konsensusfindung wegen ihrer geringfügigen klinischen Bedeutung einen niedrigeren Härtegrad erhalten. Dementsprechend sind die Hintergründe der Empfehlungen im Volltext der Leitlinie diskutiert.

1.11 Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist gültig bis 01.12.2022. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist eine Aktualisierung der Leitlinie durch die Mitglieder der Expertengruppe vorgesehen. Das Aktualisierungsverfahren beinhaltet eine Prüfung und Bewertung der Kernaussagen anhand der aktuellsten verfügbaren Evidenz anhand einer systematischen Literaturrecherche durch

die Redaktionsgruppe. Die überarbeiteten Kernaussagen werden im Rahmen des geplanten Aktualisierungsverfahrens veröffentlicht.

2. Basismonitoring

Patientenorientierte Therapiekonzepte in der Intensivmedizin setzen individuelle spezifische Therapieziele und damit ein adäquates Monitoring der Therapieeffekte voraus. Als Basismonitoring werden die Komponenten bezeichnet, mit deren Hilfe routinemäßig jeder Patient auf einer Intensivstation unabhängig vom Schweregrad einer Erkrankung überwacht werden sollte (234).

Auch wenn bis heute der definitive Nachweis eines verbesserten Outcomes durch randomisierte klinische Studien für die Verfahren des Basismonitorings zum Teil fehlen, exemplarisch sei hier auf eine systematische Übersichtsarbeit über die Pulsoxymetrie im perioperativen Monitoring verwiesen (394), steht außer Zweifel, dass das Basismonitoring neben der klinischen Untersuchung mit Beurteilung der peripheren Zirkulation, integraler Bestandteil der postoperativen intensivmedizinischen Versorgung ist (150). Eine aktuelle große Umfrage deutscher und schweizerischer Intensivstationen (n=161) zeigte, dass zum Basismonitoring bei Patienten auf einer Intensivstationen in 97,7% ein EKG, in 98.4 % eine pulsoxymetrische Überwachung und eine nicht invasive oder invasive Blutdruckmessung gehörten (150). Unterstrichen wird dies durch die Empfehlungen der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) zur apparativen Ausstattung der Stationen zur Intensivüberwachung und Intensivtherapie (239), die eine Ausstattung mit diesen Techniken als essentiell vorschreiben.

Der Einsatz dieser Monitoring-Verfahren wird durch die Ergebnisse einer bundesweiten Befragung kardiochirurgischer Intensivstation unterstrichen (248). In fast 100% der mit der Umfrage erfassten Kliniken gehörte das EKG, die Messung des zentralen Venendruckes (ZVD) und der arteriellen Sättigung, die Bilanzierung, die Temperaturmessung und die invasive Blutdruckmessung zum routinemäßigen Basismonitoring. Diese Monitoring-Verfahren können somit als Standard des Basismonitorings für kardiochirurgische Patienten in Deutschland betrachtet werden.

Die Messung der zentralvenösen Sättigung zeigte in den letzten Jahren zunehmende „Beliebtheit“ und gehörte laut der Umfrage (2008) in 55% der Kliniken zum Basismonitoring. Auch das endtidale CO₂ mittels Kapnometrie wurde in den letzten Jahren zunehmend häufiger (36,2%) gemessen. Die Messung des linksatrialen Druckes, und des EEG gehörten nur bei unter 15% der befragten Kliniken zum Standardmonitoring (248).

2.1. EKG

Die kontinuierliche Erfassung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus ist bei kritisch kranken Patienten mittels des EKG obligatorisch. Das American College of Cardiology Foundation und American Heart Association Task Force on Practice Guidelines veröffentlichte im Jahre 2011 eine Leitlinie zur koronaren Bypasschirurgie. In Ihrer Leitlinie wird ein kontinuierliches EKG-Monitoring für alle Bypasspatienten während der ersten 48 Stunden postoperativ als notwendig angesehen und mit einem GoR Class I und einem Level of Evidenz von B bewertet (206). Der Einsatz einer kontinuierlichen Arrhythmie- und ST-Streckenanalyse ermöglicht das frühzeitige Erkennen einer Rhythmusstörung und einer kardialen Ischämie. Bei kombinierter Überwachung der EKG-Ableitungen II und V5 konnten im perioperativen Verlauf bei 105 nichtkardiochirurgischen postoperativen Patienten in einer klinischen Studie Ischämieepisoden mit einer Sensitivität von 80% erkannt werden, bei der Kombination der Ableitungen V4 und V5 erhöhte sich die Sensitivität auf 90% (307). Die Ableitung II zeigte sich jedoch im Vergleich zu V5 bei der Arrhythmiediagnostik überlegen. Diese Studie wird entsprechend des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 2b bewertet.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sollen zur kontinuierlichen EKG-Überwachung zur Arrhythmie- und Ischämiediagnostik die Ableitungen II und V5 oder alternativ II und V3 oder II und V4 oder sofern technisch möglich V3, V4 und V5 verwendet werden. Diese Empfehlung wird aufgrund der klinisch hohen Relevanz hochgestuft auf einen GoR von A.

Durch den Einsatz einer ST-Streckenanalyse liegt die Sensitivität dieses Verfahrens bei durchschnittlich 74% und die Spezifität bei durchschnittlich 73% (293). Yazigi et al. zeigten anhand einer prospektiven klinischen Studie mit 100 ACVB-Patienten die prädiktive Aussagekraft einer automatisierten ST-Streckenanalyse über die ersten postoperativen 24 Stunden. Als signifikante Episode einer kardialen Ischämie wurde eine ST-Senkung von 0,1 mV oder eine ST-Hebung von 0,2 mV für mindestens eine Minute definiert. 60 Patienten wiesen signifikante Episoden einer ST-Streckenveränderung auf (6 ± 5 Episoden je Patient). 8 Patienten dieser Gruppe präsentierten entweder einen Herzinfarkt, Kammerflimmern oder ein letales Ereignis kardialer Ursache. Die 40 Patienten ohne eine signifikante ST-

Streckenveränderung zeigten hingegen im Studienverlauf keine kardialen Ereignisse. Die automatisierte ST-Streckenanalyse als Screeninginstrument nach kardio-chirurgischen Eingriffen zeigte in dieser Studie eine positive prädiktive Aussagekraft von 13% und eine negative prädiktive Aussagekraft von 100% hinsichtlich kardialer Morbidität und Letalität (557).

In der Leitlinie für Patienten nach koronarer Bypasschirurgie der American Heart Association (AHA) und American College of Cardiology Foundation (ACCF) wird ein ST-Segment-Monitoring in der frühen postoperativen Phase empfohlen (entsprechend einer Klasse IIa-Evidenzgrad B) (206).

Grundsätzlich wird aber nach Konsensusmeinung des Expertengremiums generell ein ST-Segment-Monitoring bei jedem EKG-Monitoring in den ersten 48 Stunden empfohlen. Diese Empfehlung erhält analog zur Empfehlung der American Heart Association (AHA) und American College of Cardiology Foundation (ACCF) einen GoR von B. Wenn Patienten auf IMC oder auch Normalstation verlegt werden, kann natürlich je nach Verfügbarkeit und Indikation ein ST-Segment Monitoring durchgeführt werden.

Ein 12-Kanal-EKG bei postoperativen Intensivpatienten wird bei stationärer Aufnahme und im Verlauf der ITS-Behandlung im Sinne eines Monitorings empfohlen. Diese Empfehlung beruht auf Expertenmeinung und wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Diese Empfehlung wird jedoch aus sicherheitsrelevanten Aspekten und der hohen klinischen Relevanz mit dem GoR von A bewertet.

<u>Kernempfehlungen EKG</u>	<u>zugrundeliegende Literatur/ LoE</u>
Zur kontinuierlichen EKG-Überwachung sollen zur Arrhythmie- und Ischämiediagnostik die Ableitungen II und V5 oder alternativ II und V3 oder II und V4 oder sofern technisch möglich V3, V4 und V5 verwendet werden.	(307) 2b (206) LL Gesamt LoE: B
GoR A	
Ein ST-Segment-Monitoring sollte bei jeder EKG-Überwachung in den ersten 48 Stunden postoperativ auf der Intensivstation	(206) LL Gesamt LoE: B

etabliert sein.

GoR B

Bei ITS Patienten soll ein 12-Kanal- EKG im Sinne eines Monitorings
erfolgen. GoR A

Expertenkonsens

LoE D

2.2 Pulsoxymetrie

Die spektralphotometrische Bestimmung der Sauerstoffsättigung ermittelt nicht-invasiv und kontinuierlich die SaO_2 , die als prozentualer Anteil des oxygenierten Hb an der Summe von oxygeniertem und desoxygeniertem Hb definiert ist. Sie ist in ihrer diagnostischen Bedeutung dem paO_2 vergleichbar. Das primär respiratorische Monitoring ermöglicht insbesondere die Beurteilung der pulmonalen Sauerstoff-Aufnahme und erlaubt bei Kenntnis der aktuellen Hb-Konzentration darüber hinaus die Abschätzung des arteriellen Sauerstoff-Angebots an die Gewebe. Zusätzlich wird durch die Erfassung der Pulscurve die mechanische Herzaktion ausgezählt. Durch qualitative Bewertung des peripheren Plethysmogramms kann das Verfahren auch zur orientierenden hämodynamischen Überwachung mit Abschätzung von MAD und Volumenstatus dienen.

Ältere Geräte können zum Teil die Absorptionsspektren der nicht am Sauerstoff-Transport beteiligten Dyshämoglobine COHb und MetHb nicht unterscheiden und werten sie ebenfalls als „oxygeniertes“ Hb. Hier erlaubt die Methode daher nur bei Ausschluss einer relevanten Dyshämoglobinämie, Kenntnis der aktuellen Hb-Konzentration und eines ausreichenden HZV die Abschätzung des arteriellen Sauerstoff-Angebots an die Gewebe. Die meisten Geräte zur Pulsoxymetrie der neuen Generationen können zwischenzeitlich auch Dyshämoglobine erkennen und korrigieren den Wert entsprechend.

Der gemessene Wert wird auf Basis von Referenzwerten im Bereich von 75-100% mit einer Genauigkeit von etwa $\pm 2\%$ errechnet (369). Der Normalwert beträgt 96-98%. Wegen des sigmoidalen Verlaufs der Sauerstoff-Bindungskurve ist bei einer partiellen Sauerstoffsättigung (psO_2) $< 90\%$ (entsprechend einem paO_2 von etwa 60 mmHg) eine kritische Grenze erreicht (1).

Postoperative Hypoxämien kommen auch bei nicht kardiochirurgischen Patienten häufig in den ersten 48 Stunden nach der Operation vor. Eine observative Subgruppenanalyse einer großen Kohortenstudie bei nicht kardiochirurgischen Patienten zeigte, dass von 833 der

eingeschlossenen Patienten, 21% postoperativ eine Hypoxämie mit einer $\text{SpO}_2 < 90\%$ von mehr als 10 Minuten/h in den ersten 48 Stunden hatten. Die Pulsoxymetrie wurde kontinuierlich verblindet aufgezeichnet, zusätzlich wurde in der klinischen Routine alle 4-6 Stunden eine Visite durch eine Krankenschwester durchgeführt. Es konnten auch bei 37% der Patienten verlängerte hypoxämische Phasen ($\text{SpO}_2 < 90\%$) von 1 Stunde oder länger aufgezeichnet werden, welche zu 90% bei der von den Krankenschwestern durchgeführten Visiten nicht detektiert wurden (493).

In einem Cochrane Review aus dem Jahre 2014 konnte anhand von 5 Studien mit insgesamt über 22.000 Patienten gezeigt werden, dass bettseitiges Monitoring der Sauerstoffsättigung Hypoxien postoperativ und damit zusammenhängende Ereignisse aufzeigen kann. Jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen routinemäßiger kontinuierlicher SpO_2 Messung und dem Outcome der Patienten festgestellt werden. Eine kontinuierliche SpO_2 -Messung reduzierte nicht die Häufigkeit eines ITS-Aufenthaltes und auch nicht die Gesamtmortalität (394). Dieses Review wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 2a bewertet.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums detektiert ein kontinuierliches Monitoring mittels der Pulsoxymetrie das Auftreten klinisch inapparenter O_2 -Entsättigungen und soll daher eingesetzt werden. Diese Empfehlung wird aufgrund der hohen klinischen Relevanz auf einen GoR von A hochgestuft.

<u>Kernempfehlungen Pulsoxymetrie</u>	<u>zugrundeliegende Literatur/ LoE</u>
Das kontinuierliche Monitoring mittels der Pulsoxymetrie detektiert	(493) 2b
das Auftreten klinisch inapparenter O_2 -Entsättigungen und soll	(394) 2a
daher als kontinuierliches Monitoringverfahren eingesetzt werden.	Gesamt LoE: B
GoR A	

2.3 Kapnographie / Kapnometrie

Die bettseitige Verfügbarkeit der Kapnographie wird in der Empfehlung der DIVI zur Ausstattung von Intensivseinheiten mit Monitoring-Geräten als notwendig erachtet (239). Hierbei sollte die Anzahl der Kapnometriegeräte der Anzahl der invasiven Beatmungsgeräte

entsprechen. Die Bestimmung des Kohlendioxid-Partialdrucks im Atemgas mittels Infrarotspektrometrie wird als Kapnometrie bezeichnet, die zusätzliche graphische Darstellung als Kapnographie. Die Genauigkeit der Messung liegt bei $\pm 5\%$. Sie ermöglicht bei kontrollierter Beatmung die Überwachung der Normoventilation sowie der allgemeinen Kohlendioxid-Produktion und -Elimination. Bei ungestörtem pulmonalen Gasaustausch entspricht der petCO_2 dem pACO_2 und dieser annähernd dem paCO_2 . Bei unverändertem Atemminutenvolumen erlaubt der petCO_2 einen Rückschluss auf das HZV; bei Abfall des HZV mit verminderter Gewebepfusion sinkt der petCO_2 ab und steigt bei suffizientem Kreislauf wieder an.

Die Kapnographie/-metrie ist bei beatmeten Patienten indiziert. Zur Normoventilation wird ein petCO_2 von 35-40 mmHg angestrebt (1). Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 5 bewertet.

Nach Meinung des Expertengremiums kann die Kapnographie / -metrie bei beatmeten Patienten hilfreich eingesetzt werden.

2.4 Invasive und nicht-invasive Blutdruckmessung

Das Monitoring des arteriellen Blutdrucks bei kritisch kranken Patienten ist ein wichtiger Bestandteil einer intensivmedizinischen Überwachung. Die Erfassung des arteriellen Perfusionsdruckes ist prinzipiell nichtinvasiv (oszillometrisch oder Volume-Clamp-Methode) oder invasiv, durch eine arterielle Gefäßkanülierung, möglich.

Die Arbeitsgruppe von Bur et al. zeigte anhand von 38 Patienten, dass oszillometrisch nichtinvasiv gemessene Blutdruckwerte nicht über eine ausreichende Präzision zum Monitoring kritisch kranker Patienten verfügen. Die mittlere Differenz zwischen invasiv und nichtinvasiv gemessenen Druckwerten belief sich auf $-6,7 \pm 9,7$ mmHg. 26,4% der insgesamt 1.494 parallelen Messungen wiesen eine Diskrepanz von ≥ 10 mmHg und 34,2% ≥ 20 mmHg auf. Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet. Eine Messwertabweichung bei Monitoringverfahren von $> 10\%$ gilt als klinisch nicht akzeptabel (65).

Die invasive Blutdruckmessung erlaubt die Schlag-zu-Schlag-Überwachung des Kreislaufes und damit die unmittelbare klinische Beurteilung von therapeutischen Interventionen (213).

Somit ist die invasive arterielle Druckmessung mit der Schlag-zu-Schlag-Überwachung des Kreislaufs nach kardiochirurgischen Eingriffen mit potentiell zu erwartenden hämodynamischen Instabilitäten obligat. Bei Einsatz von vasoaktiven und positiv inotropen Substanzen sind die Therapieeffekte kontinuierlich erfassbar und repetitive Blutentnahmen für Blutgas- und Laboranalysen sind problemlos durchzuführen.

Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz besteht die Indikation zur kontinuierlichen invasiven arteriellen Druckmessung bei Patienten mit einer Hypotension und persistierenden Symptomen einer akuten Herzinsuffizienz trotz suffizienter Therapiedurchführung. Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIa mit einem Evidenzlevel C (408). Das Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten und/oder auf kleinen oder retrospektiven Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad C des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums soll eine kontinuierliche invasive Blutdruckmessung nach kardiochirurgischen Eingriffen durchgeführt werden, um schnell Kreislaufveränderungen zu detektieren und regelmäßige arterielle Blutgasanalysen durchführen zu können.

Diese Empfehlung wird aus sicherheitsrelevanten Aspekten mit einem GoR von A bewertet.

In den letzten Jahren fand eine neue Technologie zur kontinuierlichen, nicht-invasiven Blutdruckmessung zunehmende Beachtung und Verwendung im klinischen Bereich. Die Methode beruht auf einer Volume-Clamp-Methode, die in den 70er Jahren erstmalig durch den tschechischen Physiologen Prof. J. Peňáz vorgestellt wurde (395).

Mit dieser Methode wird der arterielle Blutdruck am Finger mithilfe eines Fingercuffs gemessen. Durch Weiterentwicklung der Methode wurden in den letzten 10 Jahren mehrere Produkte mit unterschiedlichen technologischen Umsetzungskonzepten auf den Markt gebracht, die eine kontinuierliche Blutdruckmessung und auch Herzzeitvolumenmessungen anhand von Pulskonturanalysen möglich machen.

Es wurden einige Studien veröffentlicht, welche die Genauigkeit dieser Methode in Vergleich zum invasiven Blutdruck, aber auch zum oszillometrisch gemessenen nicht-invasiven

Blutdruck im klinischen Alltag untersuchten. Die Patientenkollektive waren dabei ebenso wie die Ergebnisse uneinheitlich.

Smolle et al. untersuchten dies an 40 Patienten auf der Intensivstation. Es wurde bei jedem Patienten für 30 Minuten gleichzeitig der invasive Blutdruck in der Arteria radialis und der kontinuierliche nicht-invasive Blutdruck mit dem CNAP Monitor 500 (CNSystems Medizintechnik AG) gemessen. Über 7000 Messdatenpaare zeigten eine akzeptable Genauigkeit mit einem prozentualen Messfehler von 6,77-9,7% zwischen systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckwert. Dabei wurde der systolische Blutdruck im Durchschnitt um 3,2mmHg höher bei der invasiven Methode gemessen und der diastolische Blutdruck um 7mmHg höher bei der nicht-invasiven Methoden. Insgesamt zeigte sich eine relativ hohe Korrelation von 0,69-0,73 (systolischer, mittlerer Blutdruck) (481). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Wagner et al. untersuchten an 55 intensivmedizinischen Patienten die Genauigkeit des CNAP Systems im Vergleich zur invasiven Messung in der Arteria femoralis. Auch hier wurde eine gleichzeitige Messung mit beiden Verfahren durchgeführt, in dieser Studie über 15 Minuten. Auch in dieser Untersuchung zeigte sich eine akzeptable Übereinstimmung der beiden Messverfahren mit einem höheren prozentualen Fehler zwischen 22% (mittlerer Blutdruck) und 28% (diastolischer Blutdruck) (532). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet

Balzer et al. untersuchten die Genauigkeit des neuen digitalen Photoplethysmografiegerätes (Nexfin, BMEYE B.V., Amsterdam, jetzt Clearight, Edwards, Lifesciences) intraoperativ in einem orthopädischen Patientengut. Insgesamt wurde bei 20 Patienten die Korrelation des Nexfin Systems mit dem invasiven Blutdruck (Art. radialis) und dem oszillometrisch nicht-invasiven Blutdruck gemessen und verglichen, Es zeigte sich eine bessere Korrelation des Nexfin mit dem invasiv gemessenen Blutdruck (Pearson=0,75) im Vergleich zum oszillometrisch nicht-invasiv gemessenen Blutdruck (Pearson=0,7). Der prozentuale Fehler des Nexfin im Vergleich zum invasiv gemessenen Blutdrucks war mit 27% gerade noch klinisch akzeptabel, im Vergleich zum nicht-invasiv oszillometrisch gemessenen Blutdruck welcher einen prozentualen Fehler von 30% im Vergleich zum invasiven Blutdruck zeigte (22). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Auch bei kardiochirurgischen Patienten wurde diese nicht-invasive Technologie in Studien angewendet. So untersuchten Fischer et al. an 50 postoperativen, kardiochirurgischen Patienten die Genauigkeit des Nexfin Systems. Es konnte eine akzeptable Korrelation zwischen dem radial invasiv gemessenen Blutdruckwerten und dem nicht-invasiv gemessenen Blutdruck werten gezeigt werden. Die Korrelation nach Pearson bei den systolischen Werten betrug 0,56, diastolisch 0,61 und beim mittleren Blutdruck 0,77. Allerdings zeigte sich in der weiterführenden Untersuchung ein hoher prozentualer Fehler von 50% beim Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des mittels Pulskontouranalyse ermittelten Herzindex des Nexfin Systems (141). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Bei den bisher genannten Untersuchungen wurden Patienten mit Arrhythmien ausgeschlossen.

Ilies et al. haben in ihrer Untersuchung bei 104 postoperativen kardiochirurgischen Patienten, die Patienten mit einer postoperativen Arrhythmie noch zusätzlich in einer Subgruppenanalyse hinsichtlich des Einflusses der Arrhythmie auf die Genauigkeit des CNAP Systems (CNAP Monitor 500 Version 3.5; CNSystems Medizintechnik AG, Graz, Austria) untersucht. Die Ergebnisse bei allen Patienten zeigten, dass das CNAP System eine akzeptable Übereinstimmung mit dem invasiv gemessenen Werten, definiert an ATI (agreement:tolerability index ratio) in Bezug auf den mittleren arteriellen Blutdruck (0,7-1,0) und auch teilweise dem diastolischen Blutdruck (0,9-1,6) zeigt. Es fanden sich aber erhebliche Schwankungen in Bezug auf den systolischen Blutdruck (0,9-1,3). Die ATI berechneten die Autoren wie folgt: limits of agreement / das Toleranzintervall für die Blutdruckwerte. Das Toleranzintervall wurde definiert für den systolischen Blutdruck (90 bis 140mmHg), den diastolischen Blutdruck (60 bis 90 mmHg) und den mittleren Blutdruck (60 bis 100 mmHg). Eine $ATI \leq 1.0$ zeigt eine gute Übereinstimmung. Die Autoren konnten weiter zeigen, dass Arrhythmien die Messung mit dem CNAP System erheblich beeinträchtigen und somit keine akzeptable Übereinstimmung mehr vorhanden war. Im Gegensatz dazu haben höher dosierte Katecholamine (Noradrenalin/Adrenalin $> 0,1\mu\text{g/kg/min}$) in dieser Studie keine Beeinflussung der Messwerte verursacht. Die Autoren schlussfolgerten, dass, wenn das CNAP System angewendet wird, der mittlere arterielle Blutdruck zur Therapiebeurteilung herangezogen werden sollte und das CNAP System bei Patienten ohne

Arrhythmien als Alternative angesehen werden kann oder zur Überbrückung bis eine invasive Blutdruckmessung etabliert ist (221). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums stellt die kontinuierliche nicht –invasive Blutdruckmessung eine Alternative zur invasiven Messung bei hämodynamisch stabilen Patienten dar. Aufgrund der noch niedrigen Evidenzlage und der nicht näher untersuchten Limitationen (Patienten im Schock, Arrhythmien, ausgeprägte Hypotonien) wird die Empfehlung mit einem GoR von 0 bewertet.

<u>Kernempfehlungen zur Blutdruckmessung</u>	<u>zugrundeliegende Literatur/ LoE</u>
Eine kontinuierliche invasive Blutdruckmessung soll nach kardiochirurgischen Eingriffen durchgeführt werden, um schnell Kreislaufveränderungen zu detektieren und regelmäßige arterielle Blutgasanalysen machen zu können.	(408) LL (65) 3b Gesamt LoE: C
GoR A	
Bei hämodynamisch stabilen Patienten kann postoperativ auch eine kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung angewendet werden.	(481) 3b (532) 3b (22) 3b
GoR 0	(141) 3b (221) 3b Gesamt LoE: C

2.5 Zentralvenöser Druck

Der zentralvenöse Druck (ZVD) entspricht dem rechtsatrialen Druck und dieser – bei fehlender Trikuspidalstenose – näherungsweise dem enddiastolischen Druck im rechten Ventrikel. Der ZVD darf nicht mit dem linksatrialen Druck gleichgesetzt werden, da vor allem akute Änderungen des linksatrialen Drucks – etwa bei schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion – nicht mit Änderungen des rechtsatrialen Drucks verbunden sind. Der ZVD hängt u.a. vom intravasalen Volumen und peripheren Gefäßtonus, der rechtsventrikulären Compliance, dem pulmonalen Gefäßwiderstand sowie dem

intrathorakalen Druck (PEEP-Beatmung / intrinsischer PEEP) ab. Der therapeutische Einsatz von Vasodilatoren und Vasopressoren kann zu artifiziell erniedrigten respektive erhöhten Messwerten des ZVD führen (327). Der ZVD ist vor allem bei einem Volumenmangel vermindert und bei einem Rechtsherzversagen, einer Lungenembolie, einer Perikardtamponade, einem Spannungspneumothorax und einer Hypervolämie erhöht.

Häufig wird der ZVD als Parameter für die Volumentherapie herangezogen, auch wenn er in den letzten Jahren durch neuere Literatur immer mehr in die Kritik geraten ist.

Marik et al. veröffentlichten 2013 eine systematische Übersichtsarbeit über die Aussagekraft des ZVD in Hinblick auf die Volumenreagibilität. Es wurde eine Literatursuche von 1966 bis Juni 2012 durchgeführt und 43 Studien mit insgesamt 1802 Patienten in diese Arbeit aufgenommen. Die Area under the curve war für den ZVD in Bezug auf die Vorhersagekraft einer Volumenreagibilität 0.56 (95% CI, 0.54–0.58). Der Korrelationskoeffizient zwischen dem initialen ZVD vor Volumenchallenge und der Änderung des Schlagvolumenindex oder Herzindex betrug 0.18 (95% CI, 0.1–0.25). Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass der ZVD keinerlei Aussagekraft auf die Volumenreagibilität eines Patienten hat (325). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 2a bewertet.

Trof et al. dagegen konnten in ihrer Studie bei 32 postoperativen Patienten eine Area under the curve für die Vorhersagekraft einer Volumenreagibilität des ZVDs von 0,73-0,77 (Patienten mit GEF>20%; GEF<20%) zeigen. Er schlussfolgerte daraus, dass man den ZVD durchaus zur Volumentherapie heranziehen kann (514). In diese Studie wurden jedoch primär Patienten mit einer vermuteten Hypovolämie eingeschlossen, sodass es keinen Vergleich mit Patienten gibt, die normovoläm oder gar hypervoläm sind. Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 4 bewertet.

Eine retrospektive Kohortenstudie von Williams et al. an 2390 postoperativen Bypasspatienten zeigte, dass der ZVD 6 Stunden postoperativ eng assoziiert ist mit der Krankenhaus- und 30-Tage-Letalität. Für jeden Anstieg des ZVDs um 5 mmHg betrug die Odds Ratio 1,5. Die Autoren schlussfolgerten, dass der ZVD in den frühen postoperativen Phase ein durchaus wichtiger Parameter ist, der weitere Informationen gibt, wenn der Patient hämodynamisch instabil ist oder wird (547). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Bestehende Leitlinien:

In der S3-Leitlinie „Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie“ wird beschrieben, dass der ZVD bei schwer kranken Patienten nur unzureichend mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen korreliert und daher als Vorlastparameter zur Steuerung der Therapie mit Volumen nicht geeignet ist bzw. nur unter Berücksichtigung weiterer klinischer Untersuchungsbefunde und Ergebnisse apparativer Meßmethoden verwendet werden soll. Die Expertenkommission beschloss jedoch einstimmig, die Aussage zum ZVD nicht als Empfehlung zu formulieren, sondern lediglich ein erläuternde Feststellung abzugeben. Die Expertenkommission hält eine routinemäßige Messung des ZVD im kardiogenen Schock für nicht notwendig. Diese Leitlinie befindet sich gerade in Überarbeitung (246).

In der S3- Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ empfehlen die Autoren für die Diagnose eines Volumenmangels bei spontan atmenden sowie bei beatmeten Patienten den ZVD sowohl bei peri-operativen als auch bei intensivmedizinischen Patienten nicht zu verwenden. Von dem Expertengremium der Leitlinie wurde diese Empfehlung mit einem GoR von A bewertet (111).

Wegen der hohen Compliance der venösen Kapazitätsgefäße ist die Aussagekraft des ZVD insgesamt begrenzt; im zeitlichen Verlauf kann er dennoch wertvolle Informationen über den Volumenstatus, die rechtsventrikuläre Vorlast und Compliance liefern und ist assoziiert mit dem Outcome (1, 314, 325, 514, 547).

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums der vorliegenden Leitlinie kann die ZVD-Kurve trotz der beschriebenen Limitationen – insbesondere im Verlauf - relevante Informationen über die Herz-Kreislauffunktion und prognostische Informationen liefern und soll deswegen kontinuierlich überwacht werden. Der absolute ZVD soll aber nicht als Parameter des Volumenstatus genutzt werden.

Diese Empfehlung wird hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz mit einem GoR von A bewertet.

<u>Kernempfehlungen ZVD</u>	<u>zugrundeliegende Literatur/ LoE</u>
Die ZVD-Kurve soll kontinuierlich überwacht werden, da sie – insbesondere im Verlauf - relevante Informationen über die Herz-Kreislauffunktion und prognostische Informationen liefern kann.	(514) 4 (111) LL (325) 2a (314) 5 (547) 3b
Der absolute ZVD soll aber nicht als Parameter des Volumenstatus genutzt werden.	Gesamt LoE: C
GoR A	

2.6 Bilanzierung

Die postoperative Bilanzierung umfasst die Flüssigkeitseinfuhr und die Flüssigkeits-ausfuhr, unter Berücksichtigung der Diurese und der Drainagenverluste. Es liegt keine ausreichende Evidenz über die Outcomerelevanz der Erfassung von Diurese und Blutverlust vor.

Dennoch sollte nach Konsensusmeinung des Expertengremiums die Bilanzierung in der frühen postoperativen Phase stündlich erfolgen. Danach kann die Bilanzierung in Abhängigkeit vom klinischen Zustandsbild des Patienten erfolgen, jedoch mindestens alle 4 Stunden. Diese Empfehlung wird hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz mit einem GoR von B bewertet.

<u>Kernempfehlungen Diurese</u>	<u>zugrundeliegende Literatur/ LoE</u>
Die Erfassung von Diurese und Blutverlust sollte in der frühen postoperativen Phase stündlich erfolgen.	Expertenkonsens
GoR B	LoE D

2.7 Blutgasanalyse

Die arterielle und zentralvenöse Blutgasanalyse (BGA) ermöglicht die Bestimmung der Parameter pH, pO₂, pCO₂ und SaO₂. Der pO₂ und die SaO₂ erlauben die Einschätzung einer adäquaten Oxygenierung, der pCO₂ die Einschätzung einer adäquaten Ventilation und der pH ermöglicht eine Einschätzung des Säure-Base-Gleichgewichtes (371).

Mehari et al. wiesen anhand von 100 postoperativen kardiochirurgischen Patienten nach Implementierung einer internen SOP einen rationelleren Umgang bezüglich der Indikationen und der Abnahmehäufigkeit von Blutgasanalysen nach. Die Implementierung der SOP führte zu einer Reduktion der Abnahmefrequenz von BGA's um 17%. Grundvoraussetzung zur Umsetzung der SOP war das kontinuierliche Monitoring mit der Pulsoxymetrie. Der Vergleich der Ergebnisse dieser Studie erfolgte anhand einer retrospektiven Datensammlung basierend auf 49 Patienten vor Einführung der SOP mit einer prospektiven Datensammlung von 51 Patienten nach Umsetzung der neuen Vorgaben (340). Der Evidenz-Grad wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit 4 bewertet.

Die Zeitdauer der mechanischen Ventilation reduzierte sich signifikant nach Implementierung der SOP zur BGA-Abnahme von durchschnittlich 13,7 Stunden auf 10,9 Stunden. Der SOP-Algorithmus beinhaltet folgende klinische Indikationsstellungen zur BGA-Abnahme verbunden mit vorgegebenen Zeitintervallen:

- Eine BGA ist so schnell als möglich indiziert bei Neuaufnahme eines Patienten, bei Wiederaufnahme nach erneutem operativen Eingriff oder einer externen diagnostischen Maßnahme (z.B. CT, MRT) oder einer Reintubation.
- Eine BGA ist sofort indiziert bei Patienten mit systolischen oder diastolischen Blutdruckveränderungen > 30 mmHg, bei Veränderungen des MAD oder einer pulsoxymetrisch erfassten Abnahme der SaO_2 .
- Eine BGA ist innerhalb von 30 min indiziert bei Veränderungen des Ventilationsmodus, bei Veränderungen des PEEP um 3-5 cm H_2O oder der Umstellung auf ein inverses Inspirations-/Expirationsmuster.
- Eine weitere BGA ist alle 4 Stunden indiziert, wenn sich die vorliegenden BGA's und die pulsoxymetrisch bestimmte SaO_2 bei einer inspiratorischen $\text{FIO}_2 \geq 0,6$ innerhalb eines vorgegebenen Bereichs bewegen.

- Eine weitere BGA ist alle 8 Stunden indiziert, wenn sich die vorliegenden BGA's und die pulsoxymetrisch bestimmte SaO₂ bei einer inspiratorischen FIO₂ zwischen 0,45 und 0,55 innerhalb eines vorgegebenen Bereichs bewegen.
- Eine BGA ist eine Stunde nach erfolgter Extubation indiziert.

Auch die Arbeitsgruppe von Pilon et al. zeigte, dass die Implementierung eines Protokolls zur BGA-Abnahme, das sich nicht an festen zeitlichen Vorgaben orientiert, sondern an klinischen Indikationen, zu einer gesteigerten Effizienz, ohne Beeinflussung der Dauer einer mechanischen Beatmung oder des klinischen Outcomes, gemessen an der Letalität auf der Intensivstation, führen kann (401).

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums soll eine arterielle BGA-Abnahme zügig nach Aufnahme auf die ITS erfolgen zudem bei Veränderung der Ventilationsparameter innerhalb eines Zeitintervalls von 30 min. Bei einer FIO₂ ≥ 0,6 wird eine BGA alle 4 Stunden, sonst mindestens alle 8 Stunden empfohlen. Diese Empfehlung wird hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz mit einem GoR von A bewertet.

<u>Kernempfehlung BGA</u>	<u>zugrundeliegende Literatur/ LoE</u>
Eine arterielle BGA soll zeitnah nach Aufnahme auf die ITS oder bei Veränderung der Ventilationsparameter innerhalb eines Zeitintervalls von 30 min erfolgen. Bei einer FIO ₂ ≥ 0,6 wird eine BGA alle 4 Stunden, sonst mindestens alle 8 Stunden, empfohlen.	(340) 4 (401) 4 Gesamt LoE: C
GoR A	

2.8 Temperatur

Eine Temperaturmessung sollte möglichst kontinuierlich erfolgen. Bei dis-kontinuierlicher Messmethode wird mindestens ein 4-stündliches Intervall empfohlen. Erikson et al. zeigten in einer prospektiven Studie an kritisch Kranken, dass im Vergleich zur Referenzmethode zur Erfassung der Körperkerntemperatur, dem Pulmonalarterienkatheter, die mittels

Infrarottechnik bestimmte Mittelohrtemperatur und die Blasentemperatur eine valide Temperaturbestimmung ermöglichte (129).

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sollte eine Temperaturmessung bei Aufnahme auf die Intensivstation erfolgen. Analog zur S3-Leitlinie Vermeidung perioperativer Hypothermie aus dem Jahr 2014 empfiehlt das Expertengremium bei postoperativen hypothermen Patienten sollte bis zum Erreichen der Normothermie die Körpertemperatur regelmäßig (z.B. alle 15min) gemessen werden. Diese Empfehlung wird hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz einem GoR von B bewertet (506).

<u>Kernempfehlung Kerntemperatur</u>	<u>zugrundeliegende Literatur/ LoE</u>
Bei Intensivaufnahme sollte die Körperkerntemperatur gemessen werden, bei postoperativ hypothermen Patienten sollte bis zum Erreichen der Normothermie die Körperkerntemperatur regelmäßig (z. B. alle 15min) gemessen werden GoR B	(506) LL LoE: D

2.9 Zentralvenöse Sättigung

Das Monitoring der zentralvenösen Sättigung soll der Früherkennung einer Gewebehypoxie dienen. Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung SvO_2 wird im Blut der Pulmonalarterie, die das venöse Blut des gesamten Körpers führt, bestimmt. Der gemischtvenöse Sauerstoffgehalt (CvO_2) entspricht nach dem Fickschen Prinzip der Relation zwischen Sauerstoffverbrauch und Herzzeitvolumen. Die SvO_2 stellt bei konstanter Hämoglobinkonzentration dabei die wichtigste Determinante der CvO_2 dar. Daraus wurde gefolgert, dass die SvO_2 ein Maß für das Verhältnis zwischen dem vom Körper verbrauchten Sauerstoff und dem über das Herzzeitvolumen dem Gewebe zur Verfügung gestellten Sauerstoffs darstellt (48).

Die Messung der SvO_2 ist nur nach Anlage eines Pulmonalarterienkatheters (PAK) möglich. Aufgrund der Invasivität einer solchen Katheteranlage und der schon seit Jahrzehnten ohne endgültiges Ergebnis geführten Diskussion über den Stellenwert des PAK in der

Kreislaufüberwachung des Intensivpatienten stellte sich die Frage, ob die Messung der ScvO₂ die SvO₂ nicht suffizient ersetzen kann. Die ScvO₂ wird im distalen Schenkel eines zentralen Venenkatheters (ZVK) – d.h. in der oberen Hohlvene – bestimmt. Da ein ZVK bei kritisch Kranken in der Regel vorhanden ist, würde zur Messung der ScvO₂ eine zusätzliche Katheteranlage nicht notwendig sein. Bei Lage des ZVK in der oberen Hohlvene repräsentiert die dort gemessene Sauerstoffsättigung nur die ScvO₂ der oberen Körperhälfte, jedoch nicht die ScvO₂ des gesamten Körpers. Tatsächlich ist unter physiologischen Bedingungen die Sauerstoffsättigung in der V. cava inferior höher als in der V. cava superior. Da die Pulmonalarterie Blut aus beiden Hohlvenen führt, ist also unter physiologischen Bedingungen auch die SvO₂ höher als die ScvO₂ (48).

Unter klinischen Bedingungen kann die ScvO₂ entweder kontinuierlich anhand eines mit einer Faseroptik ausgestatteten ZVK oder diskontinuierlich über eine Blutgasanalyse, die aus dem distalen Schenkel des ZVK gewonnen wurde, gemessen werden. Bei kritisch Kranken kommt es allerdings häufig zu einer Umkehr der physiologischen Differenz zwischen ScvO₂ und SvO₂. Diese Differenzumkehr ist dadurch begründet, dass der mesenteriale und renale Blutfluss während einer Verschlechterung der hämodynamischen Situation zu Gunsten der Durchblutung bzw. Sauerstoffversorgung von Herz und Gehirn abnehmen, was zu einer kompensatorischen Zunahme der Sauerstoff-Extraktion in den Nieren und vor allem im Hepatikus-Splanchnikusgebiet führt. Damit kommt es zu einer vermehrten Desaturierung des Blutes in der unteren Hohlvene. Andererseits bleibt der zerebrale Blutfluss auch im Schock für einige Zeit erhalten, so dass die ScvO₂ erst sehr viel später als die SvO₂ abfällt (48, 288).

Veröffentlichungen seit den frühen neunziger Jahren zeigten divergierende Ergebnisse in der Vergleichbarkeit zwischen SvO₂ und ScvO₂. Berridge wies bei 51 ITS-Patienten eine sehr gute Korrelation zwischen den zentral- und gemischtvenösen Sättigungen nach. Diese Ergebnisse waren in drei Subgruppen mit unterschiedlichen Herzzeitvolumina ($< 2,5 \text{ l/min/m}^2$, $2,5 - 4,0 \text{ l/min/m}^2$ und $> 4,0 \text{ l/min/m}^2$) konsistent (44).

Auch Ladakis et al. zeigten anhand einer prospektiven klinischen Studie mit 61 Patienten, sowohl internistischen als auch chirurgischen Ursprungs, eine gute Korrelation zwischen ScvO₂ und SvO₂ von $r=0,945$ für die gesamte Patientenpopulation und $r=0,937$ für die chirurgischen Patienten. Bei 90% der Patienten bewegte sich der Unterschied der Sättigungen im Rahmen von weniger als 5%. Auch in Abhängigkeit des Herzzeitvolumens

zeigte sich eine signifikante Korrelation über die Bereiche $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$, $2,5\text{-}4,5 \text{ l/min/m}^2$ und $> 4,5 \text{ l/min/m}^2$. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die beiden Parameter untereinander austauschbar sind (269). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Reinhart et al. untersuchten 2004 bei 29 Patienten einer interdisziplinären postoperativen Intensivstation zweimal täglich sowohl die zentralvenöse und die gemischtvenöse Sättigung in vitro als auch beide Sättigungen kontinuierlich in vivo. Die ScvO₂ war im Mittel um $7,05 \pm 3,98\%$ höher als die SvO₂. Es zeigte sich eine gute Korrelation ($r=0,88$) zwischen der ScvO₂ und der SvO₂. Um den individuellen Bias der Sättigungen für jeden Patienten zu eliminieren, wurden die relativen Veränderungen zwischen zwei in vitro Messungen untersucht. Der Standard-Irrtum der Messungen lag bei 3,0%. Für die kontinuierliche in vivo Messung wurden 10 Sekunden-Perioden der alle zwei Sekunden stattfindenden Messung zugrunde gelegt. Auch in dieser Messreihe war die ScvO₂ mit einem durchschnittlichen Wert von 82,3% höher als die SvO₂ mit einem Durchschnittswert von 74,5%. Der Korrelationskoeffizient für die beiden in vivo-Messungen lag bei $r=0,81$. Ein Anstieg oder Abfall der gemischtvenösen Sättigung wurde in 90,2% der Fälle von einer korrespondierenden Veränderung der ScvO₂ gefolgt. Umgekehrt folgte die SvO₂ gleichgerichtet Veränderungen der ScvO₂ um mehr als 5% in 88,3% der Fälle. Die postoperative Patientengruppe wies mit $7,25 \pm 5,92\%$ die geringste Differenz zwischen ScvO₂ und SvO₂ auf. In der Gruppe der Überlebenden in dieser Patientenpopulation lag der Anteil der Patienten, die eine zentralvenöse Sättigung unter 70% aufwiesen, bei 4,3%, in der Gruppe der Nichtüberlebenden lag der prozentuale Anteil hingegen bei 12,6% (424).

Dueck et al. verglichen parallele Messungen der ScvO₂ und der SvO₂ während neurochirurgischer Eingriffe anhand von 70 Patienten. Insgesamt wurden 502 Messpaare bestimmt. Es zeigte sich eine gute Korrelation der parallelen Veränderungen der ScvO₂ (gemessen in der V. cava sup.) mit der SvO₂ mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,75$ und der ScvO₂ (gemessen im rechten Atrium) mit der SvO₂ mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,82$ (118). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Suehiro et al. hingegen zeigte in seiner Studie bei 102 kardiochirurgischen Patienten, dass die Diskrepanz zwischen ScvO₂ und SvO₂ ein unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen und verlängerten ITS-Aufenthalt darstellt. Der Grenzwert der Differenz von

ScvO₂-und SvO₂ , ab dem sich das Risiko eines verlängerten ITS Aufenthaltes erhöhte, lag in dieser Studie bei 12% (Sensitivität:72.0%, Spezifität:76.9%) (492). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Auch Romagnoli et al. konnten in ihrer Studie bei 26 postoperativen kardiochirurgischen Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz zeigen, dass die ScvO₂ oft die SvO₂ überschätzt mit einem Bias von -6.47% (LoA -23.40% - 10.48%). Wenn Patienten eine SvO₂ von <60% aufwiesen zeigte die ScvO₂ <70% eine schlechte Sensitivität (0.4) für die Vorhersage einer SvO₂ <60%, andererseits zeigte die ScvO₂ eine hohe Spezifität (0.77) wenn die ScvO₂ < 70% betrug, hatten die meisten Patienten auch einen SvO₂ Wert <60%. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei einer akuten Herzinsuffizienz die ScvO₂ nicht sicher die SvO₂ widerspiegelt und dementsprechend bei akuten Situationen ein erweitertes Monitoring mit SvO₂ Bestimmung in Erwägung gezogen werden sollte (442). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Soussi et al. untersuchte die Korrelation zwischen SvO₂ und ScvO₂ während der Zeit an der Herzlungenmaschine bei 26 kardiochirurgischen Patienten. Der mittlere Bias betrug nur 2.2, jedoch bei weiten Limits of agreement (-13.6%, +18%). Dementsprechend betrug die Korrelation nach Pearson nur 0,55. Soussi schlussfolgerte, dass man die ScvO₂ während der Zeit an der Herzlungenmaschine nicht als Ersatz für die SvO₂ nehmen sollte (485). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Sander et al. untersuchten prospektiv intraoperative und postoperative Werte der ScvO₂ und SvO₂ anhand von 60 ACVB-Patienten mit einer LVEF > 40%. Der signifikante Korrelationskoeffizient für alle Messpaare lag bei $r^2=0,52$. Der Bias zwischen den Sättigungen lag bei 0,3% (LOA -11,9% - 12,4%) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 17%. Es erfolgte die Berechnung von ΔSvO_2 -ScvO₂ und eine Korrelationsanalyse mit physiologischen Parametern hinsichtlich des Einflusses auf die Sättigungswerte. Weder das HZV, der Hämoglobingehalt, der MAD, der PAOP noch die Herzfrequenz zeigten eine signifikante Korrelation zu ΔSvO_2 -ScvO₂. Nur für die O₂ER konnte eine signifikante Korrelation ($r^2=0,16$) gezeigt werden, die bei ScvO₂-Werten unter 70% deutlicher wurde ($r^2=0,6$). Bei Patienten mit einer niedrigen ScvO₂ tendierten die Werte zu einer Überschätzung der SvO₂ bei

Nutzung der ScvO₂ als Surrogatparametern wohingegen es bei hohen ScvO₂-Werten zu einer Unterschätzung der SvO₂-Werte kam. Eine lineare Regressionsanalyse zeigte einen ScvO₂-Wert von 70,1% als Cutt-off-Punkt einer beginnenden Überschätzung der SvO₂. Der Bias für ScvO₂-Werte unterhalb von 70,1% lag bei 2,7% (LOA -11,5% - 16,9%), für Werte oberhalb 70,1% lag der Bias bei -1,6% (LOA -12,1% - 9,0%) (454). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Lorentzen et al. führten postoperativ vergleichende Messungen zwischen ScvO₂ und SvO₂ bei ACVB- und Aortenklappeneingriffen durch. 236 Messpaare wurden bei 20 Patienten erfasst. Die Messung der ScvO₂ erfolgte durch jeweilige Entnahme am ZVK, die Erfassung der SvO₂ erfolgte durch eine kontinuierliche fiberoptische Messung via PAK ohne Rekalibrierung während der Messperiode. Die Messungen erfolgten alle 15 bis 20 Minuten bis zur Extubation der Patienten nach maximal 4 h. Einschlusskriterien waren eine LVEF > 40% und ein postoperativer Inotropika-Bedarf an Dopamin oder Dobutamin < 6 µg/kgKG/min. 3 Patienten erhielten eine Therapie mit niedrig dosierten Inotropika, 6 Patienten eine drucklimitierende Therapie mit NNP während der Messperiode. Der Bias zwischen ScvO₂ und SvO₂ lag bei 1,9% (95% CI -8,2% – 12,0%). In 49,2% der Fälle war die Differenz der Werte < 5%, in 36% der Fälle lag die ScvO₂ um mehr als 5% über der SvO₂ und in 14,8% lag die SvO₂ um 5% höher als die korrespondierende ScvO₂. Der Bias bei isolierten ACVB-Eingriffen lag bei 0,6% im Vergleich zu 6,4% bei aortalen Klappeneingriffen. Bei 129 Messpaaren mit einer ScvO₂ > 70% zeigte sich bei 7 Messungen (5,4%) eine gemischtvenöse Sättigung unter 64%. In einer Regressionsanalyse erwiesen sich arterielle Sättigung, Hämatokrit, CI, aortale Klappeneingriffe, Therapie mit Vasodilatoren und Sauerstoffverbrauch als signifikante Korrelationsfaktoren, welche die Differenzen zwischen ScvO₂ und SvO₂ beeinflussten. Die Patienten, die eine Therapie mit Vasodilatoren erhielten, wiesen eine signifikant höhere Differenz zwischen den Sättigungen (3,9% versus 1,6%) und ein signifikant höheres HZV auf (309).

Die präzise Einschätzung von Werten der SvO₂ anhand der ScvO₂ ist nur unter Vorbehalt möglich, die Studienlage zeigt, dass bei hämodynamisch stabilen Patienten eine gute bis sehr gute Korrelation zwischen den beiden Sättigungen vorliegt. Bei hämodynamisch instabilen Patienten hingegen scheint die ScvO₂ die SvO₂ zu überschätzen und zeigt keine gute Korrelation.

Somit kann die ScvO₂ als eine einfache Methode gelten, um die auf einer Intensivstation standardmäßig erhobenen Werte wie Blutdruck, Herzfrequenz und zentraler Venendruck sinnvoll zu ergänzen.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums bildet die ScvO₂ die Änderungen der SvO₂ ausreichend gut ab, so dass die ScvO₂ bei hämodynamisch stabilen Patienten statt der SvO₂ zur orientierenden Einschätzung des systemischen Verhältnisses von Sauerstoffangebot und -verbrauch herangezogen werden sollte, unter Beachtung der methoden-immanenten Limitationen venöser Sättigungen. Diese Empfehlung wird mit einem GoR von B bewertet.

Wenn bei diesen Patienten ein Pulmonalkatheter vorhanden ist, kann natürlich die SvO₂ als Goldstandard verwendet werden.

Bei schweren hämodynamischen Störungen soll nach Konsensusmeinung des Expertengremiums eine ScvO₂ im Normbereich nicht als Beweis für eine normale SvO₂ bewertet werden. Diese Empfehlung wird mit einem GoR von A bewertet.

Gasparovic et al. untersuchten bei kardiochirurgischen Patienten, ob die ScvO₂ als Ersatz für die SvO₂ fungieren könnte. Hierzu wurde bei 156 Patienten intraoperativ und postoperativ parallel insgesamt 468 Proben untersucht. Die Korrelation zwischen SvO₂ und ScvO₂ zeigte sich in Abhängigkeit von Herzindex unterschiedlich. Bei einem Herzindex ≤ 2.0 L/min zeigte sich eine Korrelation von 0.37, bei einem Herzindex > 2.0 L/min betrug die Korrelation 0.73 (154). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Dies zeigt, dass bei Patienten mit einem schlechten Herzindex, z.B. durch kardiogenen Schock die ScvO₂ nicht die SvO₂ widerspiegelt und ggf. weitere Parameter wie zum Beispiel die SvO₂ oder auch das Laktat zur weiteren Einschätzung hinzugezogen werden sollten und bestätigt die Aussage, dass die ScvO₂ nur in hämodynamisch stabilen Situationen mit der SvO₂ korreliert.

Dass ein erhöhtes Laktat in Kombination mit der ScvO₂ Aussage über eine Hypoperfusion zulässt, konnten Hu et al. in ihrer Untersuchung zeigen. Hier wurden bei 60 postoperativen herzchirurgischen Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation die ScvO₂ und das Laktat bestimmt. Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt: 1. moderate globale Gewebhypoxie wurde definiert als ScvO₂ <70% und Laktat >2 und <4 mmol/L, 2. schwere Gewebhypoxie wurde definiert als ScvO₂ <70% und Laktat >4 mmol/L, 3. occulte Hypoperfusion wurde definiert als moderate bis schwere Gewebhypoxie mit einem MAD >65 mmHg, ZVD >8 mmHg, und Diurese >0.5 mL/kg/h. Insgesamt 19 Patienten (32%) wiesen eine occulte Hypoperfusion bei Aufnahme auf die Intensivstation auf. Patienten mit einer schweren Gewebhypoxie (n=8) wiesen einen längeren ITS-Aufenthalt (p=0.04) und einen Trend zur verlängerten postoperativen Beatmung auf (p=0.17), des Weiteren entwickelten die Patienten im Trend mehr postoperative Komplikationen (p=0.09) im Vergleich zu den Patienten ohne Gewebhypoxie (n=10). Die Kombination von ScvO₂ und Laktat postoperativ könnte also Patienten mit einer unentdeckten Hypoperfusion schneller identifizieren und somit eine frühere hämodynamische Optimierung möglich machen (218). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Auch Laine et al. fanden einen outcome-relevanten Zusammenhang bezüglich von ScvO₂ und Laktat. Sie untersuchten in ihrer retrospektiven Observationsstudie speziell auch den Einfluss einer normalen ScvO₂ (>70%) mit einem erhöhten Laktat und dem Einfluss auf den klinischen Verlauf. Dabei konnten sie zeigen, dass Patienten mit einer ScvO₂ <70% und einem Laktat <2 mmol/L und Patienten mit einem Laktat von 2-3.9 mmol/L und einer ScvO₂ >70% einen normalen postoperativen Verlauf hatten. Dagegen waren Patienten mit einem Laktat >4 mmol/L und einer ScvO₂ >70% signifikant länger beatmet (p=0.0001), und zeigten auch einen längeren ITS-Aufenthalt (p=0.018), Krankenhausaufenthaltsdauer (p= 0.032), und eine höhere Inzidenz von Komplikationen (p=0.008) (274). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Dass eine hohe ScvO₂ mit einem schlechten Outcome einhergehen kann, konnten auch Perz et al. in ihrer prospektiven Observationsstudie an 205 postoperative herzchirurgischen Patienten zeigen. Die Patienten wurde in 3 Gruppen eingeteilt: 1. low ScvO₂ Gruppe (≤60,8%), in der sich 13.2% der Patienten befanden, 2. normal ScvO₂ Gruppe (>60,8 <77,4%),

in der sich 56,1% der Patienten befanden und 3. die supranormale ScvO₂ Gruppe ($\geq 77.4\%$) mit 30.7% Patienten. Die Patienten der low (14,9%) und der supranormalen (7,9%) ScvO₂ Gruppe wiesen eine signifikant höhere Letalitätsrate auf im Vergleich zur normal ScvO₂ (0%) Gruppe ($p < 0,001$) (398). Auch Balzer et al. konnten zeigen, dass nicht nur die Patienten mit einer niedrigen ScvO₂ ($L < 60\%$) sondern auch Patienten mit einer hohen ScvO₂ ($H > 80\%$) eine signifikant höhere Krankenhausletalität (L: 5,6%; N: 3,3%; H: 6,8%) sowie 3-Jahres Letalität (L: 21,6%; N: 19,3%; H: 25,8%), eine höhere postoperative Hämodialyserate (L: 11,5%; N: 7,8%; H: 15,3%) und eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer (L: 13 Tage, 9–22; N: 12 Tage, 9–19; H: 14 Tage, 9–21) aufwiesen (23). Diese Studien werden entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann bei Vorliegen einer normalen oder erhöhten ScvO₂ (SvO₂) nicht mit Sicherheit auf eine adäquate Sauerstoffversorgung der Gewebe ausgegangen werden, es sollten weitere Parameter wie zum Beispiel Laktat mitbestimmt werden um eine eventuelle verborgene Hypoperfusion zu detektieren. Diese Empfehlung wird mit einem GoR von B bewertet.

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 156 Patienten nach einem Aortenklappenersatz wurde die Outcome-Relevanz der SvO₂-Werte untersucht. Die SvO₂ hatte dabei einen hohen Einfluss auf die postoperative Letalitätsrate verursacht durch akutes Herzversagen (AUC-ROC 0,97; 95% CI 0,96–1,00). Die Korrelation mit der allgemeinen Letalität betrug 0,76 (95% CI 0,53–0,99). Der Cutoff-Wert für die SvO₂, der mit einer erhöhten Sterblichkeit aus kardialer Ursache verbunden ist, lag bei 53,7% (Sensitivität 1,00, Spezifität 0,94). Der beste Cutoff der SvO₂ für Gesamtletalität lag bei 58,1% mit einer Sensitivität von 0,75 und einer Spezifität von 0,84 (214).

Pearse et al. erfassten ScvO₂-Studiendaten im Rahmen einer postoperativen zielorientierten Therapiestudie nach großen chirurgischen Eingriffen. Der Studienzeitraum umfasste 8 h postoperativ auf ITS. Outcome-Kriterien waren die 28-Tagesletalitätsrate und die Komplikationsrate. 117 Patienten wurden analysiert, 64 Patienten entwickelten 123 als Komplikation gewertete Ereignisse. Die Definition der als Komplikation gewerteten Ereignisse erfolgte prospektiv, wurde aber nicht weiter spezifiziert. Die Letalitätsrate lag bei 10,2%, der Anteil nichtelektiver Eingriffe bei 17%. Es erfolgte eine Volumentherapie

orientiert anhand des ZVD in einer Kontrollgruppe und anhand des Schlagvolumens in einer Interventionsgruppe. In der Interventionsgruppe erfolgte eine Dopexamin-Gabe, wenn nicht durch Volumentherapie alleine eine DO_2 von $600 \text{ ml/min}^{-1}/\text{m}^{-2}$ erreicht wurde. Für die weitergehende Analyse erfolgte keine Unterscheidung der beiden Gruppen.

Eine multivariante Analyse zeigte für die niedrigsten CI-Werte (OR 0,58, 95% CI 0,37-0,9), die niedrigsten ScvO_2 -Werte (OR 0,95, 95% CI 0,89-0,98) und den P-POSSUM-Score (OR 1,09, 95% CI 1,02-1,15) eine unabhängige Assoziation für postoperative Komplikationen. Der ScvO_2 -Cut-off-Wert hinsichtlich der Entwicklung postoperativer Komplikationen lag bei 64,4% (Sensitivität 67%, Spezifität 56%). Patienten mit einer $\text{ScvO}_2 < 64,4\%$ entwickelten signifikant häufiger Komplikationen im Vergleich zur Gruppe mit einer $\text{ScvO}_2 > 64,4\%$. Hinsichtlich Letalität und Krankenhausaufenthaltsdauer zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (392). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 1b bewertet.

Die Outcomerelevanz der ScvO_2 wurde von Nogueira et al. in einer prospektiven Kohortenstudie untersucht. Von den 246 eingeschlossenen Patienten entwickelten 54 (22%) postoperativ Organdysfunktionen evaluiert am 3. postoperativen Tag. Diese Patienten wurden verglichen mit Patienten ohne Organdysfunktionen. Die Letalitätsrate bei Patienten ohne und mit Organdysfunktionen betrug 1.6% und 31.5% ($p < 0,001$). Weiterhin wurden die ScvO_2 -werte in den beiden Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten verglichen. Dabei zeigte sich, dass die ScvO_2 bei allen Zeitpunkten (30 min nach ITS-Aufnahme, 6 h und 24 h postoperativ) in der Gruppe mit Organdysfunktionen signifikant niedriger war im Vergleich zu den Patienten ohne Organdysfunktionen (30 Min postop: 62.3 ± 11.6 vs. 66.2 ± 9.2 ; $p = 0,009$; 6h postop: 63.5 ± 9.4 vs. 69.6 ± 5.9 ; $p < 0,001$; 24h postop: 64.6 ± 6.4 vs. 69.6 ± 5.6 ; $p < 0,001$) (373). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Zusammengefasst zeigt die Studienlage, dass eine erhöhte sowie eine erniedrigte ScvO_2 , gerade in den frühen postoperativen Stunden eine Outcomerelevanz für die Patienten hat. Sofern keine kontinuierliche ScvO_2 -Messung möglich ist, soll eine Bestimmung nach Konsensusmeinung des Expertengremiums zeitnah nach Aufnahme auf die Intensivstation und bei Auftreten einer kardiopulmonalen Instabilität durchgeführt werden. Im klinischen Alltag sollte möglichst die Abnahme in einem 8-stündlichen Intervall und nach

Veränderungen des Therapieregimes mit vasoaktiven oder positiv inotropen Substanzen erfolgen. Aufgrund der nicht vorhandenen Evidenz zu Abnahmezeitpunkt und –frequenz der venösen Sättigung handelt es sich bei dieser Empfehlung um einen Expertenkonsens.

<u>Kernempfehlungen venöse Sättigungen</u>	<u>zugrundeliegende Literatur/ LoE</u>
Die ScvO ₂ sollte bei hämodynamisch stabilen Patienten statt der SvO ₂ zur orientierenden Einschätzung des systemischen Verhältnisses von Sauerstoffangebot und -verbrauch herangezogen werden, unter Beachtung der methoden-immanenten Limitationen venöser Sättigungen.	(269) 3b (118) 3b (454) 3b Gesamt LoE: C
GoR B	
Bei schweren hämodynamischen Störungen soll eine ScvO ₂ im Normbereich nicht als Beweis für eine normale SvO ₂ bewertet werden.	(492) 3b (442) 3b (485) 3b
GoR A	(154) 3b Gesamt LoE: C
Bei herzchirurgischen Patienten sollte zusätzlich zur SvO ₂ / ScvO ₂ , Laktat bestimmt werden um eine unentdeckte Hypoperfusion zu detektieren, da eine normale oder erhöhte venöse Sättigung nicht zum Ausschluss einer inadäquaten Sauerstoffversorgung der Gewebe genutzt werden kann.	(218) 3b (274) 3b (398) 3b (23) 3b Gesamt LoE: C
GoR B	
Eine zentralvenöse oder gemischtvenöse BGA soll zeitnah nach Aufnahme auf die Intensivstation und bei Auftreten einer kardiopulmonalen Instabilität durchgeführt werden.	Expertenkonsens (373) 3b (392) 1b
GoR A	Gesamt LoE: B

2.10. NIRS

Obwohl die Anästhesie erheblichen Einfluss auf cerebrale Funktionen nimmt, herzchirurgische Patienten immer älter werden und in höherem Alter neurologische Komplikationen wie postoperatives Delir oder kognitive Funktionsstörungen nach operativen

Eingriffen deutlich zunehmen (178) gehört die perioperative Überwachung des Gehirns vielerorts noch nicht zur anästhesiologischen Routine. Mit der cerebralen Oximetrie steht ein nicht-invasives Messverfahren des cerebralen Blutflusses und der cerebralen Sauerstoffbilanz zur Verfügung, das sich in klinischen Bereichen mit besonderer Gefährdung der cerebralen Integrität wie der Herz- und Gefäßchirurgie zunehmend etabliert hat (123, 176, 435).

Die Normalwerte der cerebralen Sauerstoffsättigung (ScO_2) können je nach Patientenkollektiv unterschiedlich ausfallen, so wurde bei jungen, gesunden Probanden im Mittel eine ScO_2 von $71 \pm 6\%$ bei Raumluft gemessen (255), dagegen wiesen ältere abdominalchirurgische Patienten bei Raumluft Werte um $63 \pm 8\%$ bei Raumluft auf (74) sowie herzchirurgische Patienten Werte um 62% (202)

Die ScO_2 kann zudem von verschiedenen Ausgangsfaktoren abhängen. So konnte eine Untersuchung an über 1000 herzchirurgischen Patienten einen engen Zusammenhang zwischen der präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie kardialen Biomarkern NTproBNP und hsTNT und der präoperativen ScO_2 aufzeigen: je niedriger die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion bzw. je höher NTproBNP und hsTNT waren, desto niedriger war die ScO_2 (202). Darüberhinaus war eine unter Sauerstoffinsufflation präoperativ erhobene $ScO_2 \leq 50\%$ ein unabhängiger Prädiktor von Morbidität und Letalität.

ScO_2 und postoperative kognitive Störungen

Die genauen Ursachen der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) und des postoperativen Delirs (POD) sind noch nicht abschließend geklärt. Bekannte Risikofaktoren wie z. B. generalisierte Arteriosklerose, Z.n. kardiogener Schock, Hypoxämie oder Anämie

legen es aber nahe, dass eine unbemerkte perioperative Reduktion der cerebralen Oxygenierung eine POCD und ein POD mit begünstigen könnte.

Eine wachsende Zahl an Studien zeigt sowohl für herzchirurgische (103, 479, 555) als auch für allgemeinchirurgische Patienten (73), dass eine niedrige intraoperative cerebrale Sauerstoffsättigung mit einem schlechteren neurologischen Outcome und/oder einer erhöhten allgemeinen Komplikationsrate einhergeht, wobei die in den Untersuchungen verwendeten Grenzwerte für eine cerebrale Entsättigung wie auch die durchgeführten kognitiven Funktionstests zur Einschätzung der neurologischen Funktion stark variierten.

Ein systematisches Review von Zheng et al., welches aber dezidiert nur auf neurologische Komplikationen bei kardiochirurgische Patienten fokussierte, kam zu der Schlussfolgerung, dass das Monitoring der ScO₂ während eines herzchirurgischen Eingriffs zwar sicher geeignet sei, Fehllagen der Kanülen während der Herz-Lungen-Maschine detektieren zu können, dass aber die Evidenz zu gering sei, um allgemein die Aussage treffen zu können, dass ein Verhindern von cerebralen Sättigungsabfällen das postoperative neurologische Outcome verbessere (563). Seit dieser systematischen Übersichtsarbeit sind allerdings mehrere monozentrische randomisierte und Kohortenstudien publiziert wurden, die zeigen, dass eine Vermeidung intraoperativer cerebraler Desaturierung zu einer Verbesserung des neurologischen Outcomes führt (88, 195, 352). Zudem werden in der genannten Übersichtsarbeit Arbeiten bei nicht-herzchirurgischen Patienten sowie Zusammenhänge zwischen cerebraler Desaturierung und systemischen Komplikationen nicht berücksichtigt. Andererseits konnte in einer ersten multizentrischen Studie, die zwar primär nicht auf das Outcome, sondern auf die „Durchführbarkeit“ eines Algorithmus zur Vermeidung cerebraler Desaturierung ausgelegt war, kein signifikanter Effekt im Hinblick auf die Vermeidung eines Delir oder allgemeiner Organkomplikationen beobachtet werden.

Zusammengefasst besteht weiterer Bedarf an prospektiv, randomisierten Untersuchungen, um besser herauszuarbeiten, unter welchen Bedingungen und bei welchen Patienten die Vermeidung einer intra- bzw. perioperativen Abnahme der ScO₂ zu einer Verbesserung des Outcomes führt, und ob eine Optimierung der ScO₂ auf noch zu definierende Grenzwerte für eine Outcomeverbesserung anzustreben ist.

Neben dem Einsatz als reines Neuromonitoring konnte allerdings in mehreren Studien gezeigt werden, dass die ScO₂ nicht nur das cerebrale, sondern auch das systemische Verhältnis von Sauerstoffangebot und –bedarf reflektiert und in klinisch relevantem Umfang mit der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (SvO₂) korreliert (351, 385, 463). So zeigte sich sowohl im Rahmen des „Rapid pacing“ während transapikaler Aortenimplantation als auch bei extubierten Patienten am ersten Tag nach herzchirurgischem Eingriff klinisch relevante Korrelationen zwischen der SvO₂ und der ScO₂ (385, 463). In einer ähnlich aufgebauten Studie untersuchten Moermann et al. an 42 kardiochirurgischen Patienten die Korrelation zwischen Veränderungen der kontinuierlich gemessenen SvO₂ und der mittels FORE-SIGHT[®] und INVOS[®] Cerebraloxygenometern bestimmten ScO₂ bei Patienten, die sich OPCAB- Prozeduren unterzogen. Hierbei zeigte sich, dass akute Veränderungen der Hämodynamik (durch Luxation des Herzens zur Anlage der Bypassgrafts) auch zu Veränderungen der SvO₂ und ScO₂ führten, welche aber bei der SvO₂ erst nach einer von der Zirkulationszeit abhängige Zeitverzögerung zwischen 18s und 19s zu beobachten war. Nach Anpassung der Zeitverzögerung zeigte sich für den Cerebraloxygenometer eines Herstellers ein r^2 von 0,7 für die Korrelation zwischen SvO₂ und ScO₂; für den Cerebraloxygenometer eines anderen Herstellers wurde ein r^2 von 0,73 ermittelt. Der Vergleich zwischen den beiden NIRS Methoden zeigte allerdings eine signifikante Differenz zwischen beiden Grenzbereichen, die für die ScO₂ ermittelt wurden: für den Cerebraloxygenometer des ersten Herstellers lagen die Werte im

Bereich von 58–89%, für das Cerebraloxygenometer des anderen Herstellers zeigte sich ein Bereich von 28–95%. Veränderungen der ScO_2 als Antwort auf akute hämodynamische Änderungen konnten daher in Abhängigkeit vom verwendeten Cerebraloxygenometer signifikant besser dargestellt werden ($p < 0,001$). Die Autoren schlussfolgerten, dass sich hämodynamische Veränderungen schneller durch die cerebrale Oxymetrie darstellen lassen als durch die kontinuierlich gemessene SvO_2 , da sich bei den Messungen mittels PAK eine Zeitverzögerung von 18 bis 19s zeigte (351).

Diese Untersuchung zeigt aber auch klar auf, dass Cerebraloxygenometer unterschiedlicher Hersteller bei gleicher Auslenkung der SvO_2 unterschiedliche ScO_2 -Werte messen, was die Wertigkeit von Studien, bei denen unterschiedliche Cerebraloxygenometer eingesetzt wurden (110), naturgemäß erheblich einschränkt. Unabhängig von dieser Einschränkung erlauben die bislang vorliegenden Studien aber die Feststellung, dass die ScO_2 – mit vergleichbaren Limitationen wie die $ScvO_2$ – zu einer Trendabschätzung der SvO_2 herangezogen werden kann.

2.11 Zusammenfassung

Der kritisch kranke Patient auf der Intensivstation benötigt ein adäquates hämodynamisches Monitoring. Das Basismonitoring für postoperative kardio-chirurgischen Intensivpatienten sollte EKG, Pulsoxymetrie, invasive Blutdruckmessung, zentralen Venendruck, Bilanzierung (Drainagen, Ein- und Ausfuhr), arterielle und zentralvenöse (ggf. gemischvenöse) Blutgasanalysen, mit einer an einem klinischen Protokoll orientierten Abnahmefrequenz und eine engmaschige Temperaturmessung bei hypothermen Patienten umfassen. Bei hämodynamisch stabilen postoperativen Patienten kann eine kontinuierliche nicht-invasive Blutdrucküberwachung in Erwägung gezogen werden.

2.12 Kernempfehlungen Basismonitoring

Zur kontinuierlichen EKG-Überwachung sollen zur Arrhythmie- und Ischämiediagnostik die Ableitungen II und V5 oder alternativ II und V3 oder II und V4 oder sofern technisch möglich V3, V4 und V5 verwendet werden.

GoR A

Ein ST-Segment-Monitoring sollte bei jeder EKG-Überwachung in den ersten 48 Stunden postoperativ auf der Intensivstation etabliert sein.

GoR B

Bei ITS Patienten soll ein 12Kanal- EKG im Sinne eines Monitorings erfolgen. (Expertenkonsens)

GoR A

Das kontinuierliche Monitoring mittels der Pulsoxymetrie detektiert das Auftreten klinisch inapparenter O₂-Entsättigungen und soll daher als kontinuierliches Monitoringverfahren eingesetzt werden.

GoR A

Eine kontinuierliche invasive Blutdruckmessung soll nach kardiochirurgischen Eingriffen durchgeführt werden, um schnell Kreislaufveränderungen zu detektieren und regelmäßige arterielle Blutgasanalysen machen zu können.

GoR A

Bei hämodynamisch stabilen Patienten kann postoperativ auch eine kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung angewendet werden

GoR 0

Die ZVD-Kurve soll kontinuierlich überwacht werden, da sie – insbesondere im Verlauf - relevante Informationen über die Herz-Kreislauffunktion und prognostische Informationen liefern kann.

Der absolute ZVD soll aber nicht als Parameter des Volumenstatus genutzt werden.

GoR A

Bei Intensivaufnahme sollte die Körperkerntemperatur gemessen werden, bei postoperativ hypothermen Patienten sollte bis zum Erreichen der Normothermie die Körperkerntemperatur regelmäßig (z. B. alle 15min.) gemessen werden

GoR B

Die Erfassung von Diurese und Blutverlust sollte in der frühen postoperativen Phase stündlich erfolgen.

GoR B

Eine arterielle BGA soll zeitnah nach Aufnahme auf die ITS oder bei Veränderung der Ventilationsparameter innerhalb eines Zeitintervalls von 30 min erfolgen. Bei einer $\text{FIO}_2 \geq 0,6$ wird eine BGA alle 4 Stunden, sonst mindestens alle 8 Stunden, empfohlen.

GoR A

Die ScvO_2 sollte bei hämodynamisch stabilen Patienten statt der SvO_2 zur orientierenden Einschätzung des systemischen Verhältnisses von Sauerstoffangebot und -verbrauch herangezogen werden, unter Beachtung der Methoden-immanenten Limitationen venöser Sättigungen.

GoR B

Bei schweren hämodynamischen Störungen soll eine ScvO_2 im Normbereich nicht als Beweis für eine normale SvO_2 bewertet werden.

GoR A

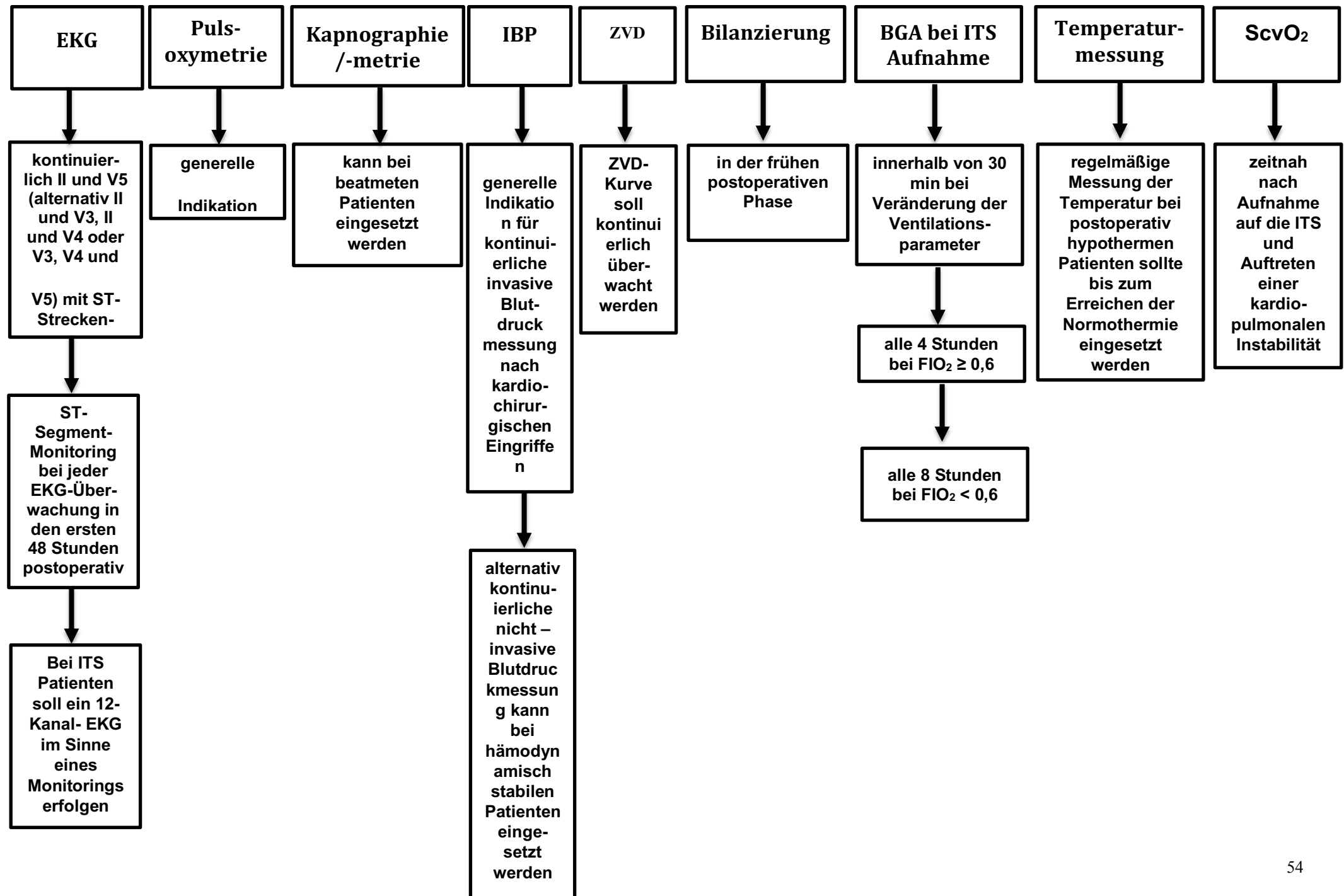
Bei herzchirurgischen Patienten sollte zusätzlich zur SvO_2 / ScvO_2 , Laktat bestimmt werden um eine unentdeckte Hypoperfusion zu detektieren, da eine normale oder erhöhte venöse Sättigung nicht zum Ausschluss einer inadäquaten Sauerstoffversorgung der Gewebe genutzt werden kann.

GoR B

Eine zentralvenöse oder gemischtvenöse BGA soll zeitnah nach Aufnahme auf die Intensivstation und bei Auftreten einer kardiopulmonalen Instabilität durchgeführt werden.

Expertenkonsens

2.13 Algorithmus Basismonitoring



3. Erweitertes hämodynamisches Monitoring

3.1. Echokardiographie

Die transthorakale (TTE) und transösophageale (TEE) Echokardiographie wird in zunehmendem Maße beim postoperativen hämodynamischen Management kardiochirurgischer Patienten eingesetzt. In einer Umfrage im Jahr 2008 unter kardiochirurgischen Intensivmedizinern in Deutschland wurde die TEE mit 44,7% an zweiter Position der eingesetzten erweiterten hämodynamischen Monitoring-Verfahren nach dem PAK mit 47,5% genannt. Den dritten Platz belegte die TTE mit 37,6% der Nennungen vor der Pulsconturanalyse mit 13,0%. Damit zeigte sich eine Änderung zu einer früheren Umfrage zu Gunsten der TEE im Vergleich zum PAC (2005: PAC: 58,2%, TEE: 32,7%) (248).

Dobbs et al. führte 2013 eine weltweite Umfrage zur intraoperativen TEE durch. Die Umfrage ergab dass 85% der TEE-Untersuchungen durch Anästhesisten durchgeführt werden. 3D TEE-Untersuchungen wurden in 40% der Krankenhäuser routinemäßig durchgeführt. Bei Herzklappenoperationen wird die TEE in 95% routinemäßig durchgeführt, bei CABG-Operationen in 68% (115).

Die TTE bietet einen einfachen und nicht-invasiven Zugang zu kardialen Strukturen. Grundsätzlich sollte daher eine echokardiographische Untersuchung primär transthorakal durchgeführt werden (139). Bei eingeschränkter Bildqualität konnte jedoch in mehreren klinischen Situationen eine Überlegenheit der semi-invasiven TEE verdeutlicht werden. Die Vorteile der TEE-Technik sind durch die anatomische Nähe zwischen Speiseröhre und Herz begründet, der Ultraschall wird nicht durch knöcherne Strukturen oder Lungengewebe abgeschwächt. Die Auflösungs- und Bildqualität ist im Vergleich zur transthorakalen Echokardiographie höher, insbesondere bei Patienten mit Adipositas, Lungenemphysem, unter mechanischer Ventilation oder nach Operationen im Thoraxbereich. Vor allem erlaubt der transösophageale Zugang Schallebenen und Darstellung von Strukturen, die in der Regel von transthorakal nur schlecht oder gar nicht einsehbar sind, z.B. das linke Vorhofohr, die V. cava superior, die Bifurkation der A. pulmonalis und die thorakale Aorta (mit Ausnahme des Überganges von der Aorta ascendens in den Aortenbogen) (362).

Mit Hilfe der TEE lassen sich somit diagnostische Aussagen insbesondere bei beatmeten Patienten zu kardialen Thromben, Klappenvegetationen, der Funktion von prothetischen, rekonstruierten oder natürlichen Herzklappen oder des Volumenstatus und der

Kontraktilität bei hämodynamisch instabilen Patienten machen (403). Neben einem ausführlichen Untersuchungsablauf (472), wurde 2013 von Reeves et al. auch ein verkürzter, hämodynamisch fokussierter Untersuchungsablauf publiziert (422).

3.1.2 Indikationen

Die Technik der Echokardiographie ermöglicht es sowohl Informationen über die Kreislauftsituation in Hinsicht auf die Kontraktilität, die Füllungsverhältnisse und die globale ventrikuläre Funktion des Herzens als auch über die Klappenmorphologie und anatomisch strukturelle Abnormalitäten des Organs zu gewinnen.

Bereits 2005 empfahl die interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Schock“ der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) zur Diagnostik und Therapie der Schockformen die TTE und insbesondere die TEE als essentiellen Bestandteil der Diagnostik des kardialen Schocks (2). Auch die ESICM betont den Stellenwert der Echokardiographie in einem 2014 veröffentlichten Konsensus-Papier. Sollte ein erweitertes hämodynamisches Monitoring zur eindeutigen Diagnose eines vorliegenden Schockgeschehens notwendig sein, stellt die Echokardiographie das Mittel der Wahl zur Differenzierung des Schocktyps dar (Empfehlungsgrad 2 = schwache Empfehlung; GoR B). Diese Veröffentlichung wird seitens der Leitliniengruppe mit einem Level of Evidenz nach Oxford von D bewertet (75).

Eine TTE sollte primär bei folgenden Indikationen angewandt werden: generelle Evaluation bei hämodynamischer Instabilität (LoE B, GoR 1B) und bei einem Schockgeschehen (LoE A, GoR 1A), zum Ausschluss einer Tamponade (LoE B GoR 1B), Abklärung der Genese eines pulmonalen Ödems, beim V.a. eine akute Volumenbelastung des rechten Ventrikels, z.B. bei einer Lungenembolie und/oder einer pulmonalen Hypertension und bei Kontraindikationen gegen eine TEE (405). Insbesondere der Stellenwert der TTE zur Abschätzung des Volumenstatus wird hervorgehoben (LoE B, GoR 1B) (111, 524).

Schließlich empfiehlt auch die S3-Leitlinie „Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie“, dass die bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock unverzichtbare transthorakale und - in Abhängigkeit von der Fragestellung - transösophageale Echokardiographie baldmöglichst nach Aufnahme des Patienten

durchgeführt werden soll, ohne die Herzkatheteruntersuchung zu verzögern. Diese Empfehlung wurde von dem Expertengremium der Leitlinie als eine starke Empfehlung (A) ausgesprochen. Diese Leitlinie befindet sich aktuell in Überarbeitung (246).

Insbesondere wird die TTE in den letzten Jahren zunehmend auf der Intensivstation aufgrund ihrer Nicht-Invasivität und breiten Verfügbarkeit angewendet. V.a. die Beurteilung der Ventrikelfunktion bleibt hierbei im Fokus. Flynn et al. untersuchten retrospektiv 300 postoperative Patienten, die innerhalb von 7 Tagen nach der OP ein TTE erhalten hatten. Das primäre Ziel war die Visualisierung der Ventrikel. In 12 % der Fälle konnten beide Ventrikel, in 17% konnte nur der linke und in 37% nur der rechte Ventrikel nicht adäquat eingesehen werden. Assoziiert mit einer schlechten Sichtbarkeit der Ventrikel waren höheres Alter, früher postoperativer Tag, männliches Geschlecht und Zustand nach medianer Sternotomie. Die Erfahrung des auswertenden Kardiologen spielte hierbei keine Rolle. Die Autoren schlussfolgerten, dass gerade in der frühen postoperativen Phase nach einer herzchirurgischen Operation das TTE aufgrund einer eingeschränkten Schallqualität nicht immer geeignet ist, um die Links- und /oder Rechtsherzfunktion einzuschätzen (143). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Die Indikationen für eine TEE-Untersuchung sind vergleichbar mit denjenigen der TTE. Eine TEE sollte immer dann angewendet werden, wenn die transthorakale Bildqualität nicht ausreicht, um die Fragestellung adäquat zu beantworten (s. unten). Für die Untersuchung von Patienten mit einer hämodynamischen Instabilität und/oder bei Nichtansprechen einer hämodynamischen Therapie besteht seitens der American Society of Anesthesiologists eine Klasse 1a-Empfehlung (78). Wie bereits aufgeführt kann die TEE gerade bei beatmeten, kardiochirurgischen Intensivpatienten Vorteile bieten. Darüber hinaus ist die Diagnose oder der Ausschluss einer Aortendissektion, einer Endokarditis oder eines linksatrialen Thrombus als Indikation zu nennen.

3.1.3 Effektivität

Mehrere Studien haben die Effektivität der Echokardiographie im perioperativen Verlauf, sowohl hinsichtlich klappenchirurgischer als auch koronarchirurgischer Eingriffe,

verdeutlicht. Die mit Hilfe der TEE im Vergleich zu anderen erweiterten hämodynamischen Monitoringverfahren neu gewonnenen Informationen bewegten sich zwischen 13% und 45%. Die aus diesen Informationen gewonnenen Erkenntnisse beeinflussten die Therapie in einer Bandbreite zwischen 10% und 52% der Fälle, vor allem bei der Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie und bei der Beurteilung neu implantierter Herzklappenprothesen (42, 87, 92, 257, 346, 349, 462, 474, 494).

Die Arbeitsgruppe von Vignon et al. untersuchte in einer prospektiven Studie die diagnostische Genauigkeit und die daraus resultierenden therapeutischen Implikationen der TTE im Vergleich zur TEE bei 111 kritisch kranken mechanisch beatmeten Patienten. Die TTE war generell die initiale Untersuchungsform. Die TEE wurde immer dann eingesetzt, wenn die TTE nicht aussagekräftig hinsichtlich der klinischen Fragestellung war oder unerwartete Befunde erhoben wurden, die eine TEE erforderlich machten. Die Befunde der transthorakalen Echokardiographie brachten wegweisende Erkenntnisse in 38%. Die Evaluierung der ventrikulären Funktion war in 77% der Fälle möglich. Die diagnostische Präzision der TEE erwies sich aber als signifikant höher im Vergleich zur TTE (in 95 von 98 Untersuchungen versus 60 von 158 Untersuchungen). Auch die aus den Untersuchungen resultierenden therapeutischen Konsequenzen waren nach der transösophagealen Echokardiographie signifikant häufiger (35 von 96 versus 20 von 128 Untersuchungen). In diese Untersuchung wurden jedoch keine kardiochirurgischen Patienten eingeschlossen, so dass eine Gültigkeit dieser Ergebnisse für das kardiochirurgische Patientengut noch bestätigt werden muss (526).

Die Arbeitsgruppe von Joseph et al. zeigte anhand einer prospektiven Studie, die 100 Intensivpatienten mit einem Schock unklarer Genese umfasste, dass bei Einsatz der TTE die Spezifität zur Erfassung einer kardialen Ursache des Schocks bei 100% und die Sensitivität bei 95% lag. Bei 99% der Patienten erwies sich die anhand der TTE erfasste Bildqualität als adäquat zur Diagnosestellung; der Anteil der beatmeten Patienten betrug dabei in dieser Studie 70%. Erneut wurden jedoch postoperative kardiochirurgische Patienten explizit aus dieser Studie ausgeschlossen (240).

Cook et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie anhand von 166 Patienten einer interdisziplinären Intensivstation die diagnostische Qualität der TTE im Vergleich zur TEE. 38,2% der Untersuchungen mittels der TTE wurden als inadäquat bewertet, die konsekutiv

durchgeführten transösophagealen Echokardiographien wiesen hingegen nur in 4% der Fälle unzureichende Ergebnisse auf. 77,7% der untersuchten Patienten wurden mechanisch beatmet. Als signifikante Prädiktoren einer hinsichtlich des Ergebnisses unzureichenden Untersuchung mittels der TTE erwiesen sich eine Gewichtszunahme der Patienten > 10% nach Aufnahme auf die Intensivstation, ein PEEP > 15 cm H₂O und das Vorhandensein einer Thoraxdrainage. Das untersuchte Patientenkollektiv wies wiederum keine postoperativen kardiochirurgische Patienten auf (91).

Bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung mit einer Ejektionsfraktion < 40% und extremen Abweichungen in der Vorlast (Hypovolämie und Hypervolämie) konnte die Arbeitsgruppe von Fontes et. al. (1999) bei 75 Patienten eine bessere Aussagekraft über den hämodynamischen Zustand des Patienten mittels der TEE im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter zeigen. Die korrekte Erfassung des Volumenstatus im Falle einer Hypovolämie ($EDA < 8 \text{ cm}^2$) gelang mit dem PAK nur bei 50% der parallelen Messungen, im Falle einer Hypervolämie ($EDA > 22 \text{ cm}^2$) nur bei 22% der Patienten. Bei Vorliegen einer Normovolämie lag der Prozentsatz einer korrekten Diagnose mit dem PAK bei 60% (144).

Bereits 1998 untersuchten Benjamin et al. die Bedeutung einer additiven TEE-Untersuchung im Vergleich zu einer alleinigen PAK-gesteuerten hämodynamischen Optimierung bei instabilen, intensivmedizinischen Patienten. Solange der linke Ventrikel normokontraktil war, stimmten die aus dem PAK- und der TEE-abgeleiteten Therapiekonzepte weitestgehend überein. Bestand jedoch eine linksventrikuläre Hypokontraktilität änderten die TEE-Erkenntnisse die vorbestehende PAK-Therapie in > 50% der Fälle (41).

Die Leitlinien der American Society of Anesthesiologists und der Society of Cardiovascular Anesthesiologists für den perioperativen Gebrauch der Echokardiographie von 1996 wurden 2010 einem Update unterzogen. Ergänzend wurde in der Überarbeitung dieser bestehenden Leitlinie Empfehlungen für die intraoperative Echokardiographie mit aufgenommen. Die Empfehlungen dieser Guideline sind in drei Kategorien unterteilt, jeweils basierend auf der Stärke der vorliegenden Evidenz oder der bestehenden Expertenmeinung hinsichtlich der Verbesserung des klinischen Outcomes bei Einsatz der Echokardiographie im perioperativen Verlauf. Mit Hinweis auf das Fehlen von randomisierten klinischen Studien hinsichtlich des Patientenoutcomes basieren die Empfehlungen sowohl auf Beobachtungsstudien als auch

auf konsertierter Expertenmeinung. Die Empfehlungen dieser Leitlinien besagen, dass für Intensivpatienten eine TEE Untersuchung durchgeführt werden soll, wenn man eine Diagnose erwartet, durch die das Management des Patienten angepasst werden sollte und dies durch TTE nicht sicher diagnostiziert werden konnte. Bei Patienten die akute, anhaltende und lebensbedrohliche hämodynamische Probleme aufweisen, welche nicht auf eine initiale Therapie reagieren und bei denen die ventrikuläre Funktion und ihre Determinanten unklar sind, ist die TEE zur Diagnosesicherung in der perioperativen Periode sinnvoll und verbessert das klinische Outcome. Diese Indikationsstellung entspricht einer Evidenz-basierten Empfehlung der Klasse I. Diese Empfehlung beruht auf einer Evidenz, die sich überwiegend aus nicht vergleichenden Beobachtungsstudien zusammengesetzt, und wird entsprechend der Kriterien des Oxford Centre for Evidence-based Medicine einem Evidenz-Grad 5 bewertet (11).

3.1.4. Echokardiographie und Hämodynamik

Der Vorteil der Echokardiographie ist die Möglichkeit einer direkten Visualisierung sämtlicher Determinanten des Schlagvolumens: Vorlast, Nachlast, (intrinsische) Kontraktilität, Klappenfunktion (187, 511). Insofern eignet sich die Echokardiographie hervorragend zur Evaluation der Hämodynamik. Durch eine quantitative Analyse der Informationen, welche die Echokardiographie liefert, lassen sich schon geringe Änderungen verschiedener Parameter darstellen.

Neben der rein quantitativen Erfassung einer Vielzahl an Diametern und Flussprofilen kann auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie bestimmt werden (279). Die LVEF ist definiert als der Teil des enddiastolischen Volumens (LVEDV), der in der Systole als Schlagvolumen (SV) ausgeworfen wird: $(SV / LVEDV) \times 100$ (156). Insbesondere im kardiologischen Bereich wird die LVEF verwendet, um das Ausmaß einer Herzinsuffizienz zu beschreiben und ist von prognostischem Wert (315).

Alternativ zur LVEF kann die Flächenverkürzungsfraction (fractional area change / FAC) zur groben Abschätzung der globalen linksventrikulären systolischen Funktion berechnet werden. Zur Bestimmung der linksventrikulären FAC wird der mittpapilläre, transgastrische Kurzachsenschnitt benötigt. Durch Subtraktion der endsystolischen von der enddiastolischen Fläche dividiert durch die enddiastolische Fläche lässt sich die FAC bestimmen. Eine

linksventrikuläre Dysfunktion wird im Allgemeinen ab einer FAC < 35% definiert, wenn eine geringere Reduzierung klinisch nicht signifikant relevant erscheint (219) und bei beschriebenen Referenzwerten unter Narkose und kontrollierter Ventilation für eine anterior-posterior Messung im transgastrischen Kurzachsenblick von 34 ± 9 (95% CI 30-38) für männliche Patienten und 37 ± 7 (95% CI 34-40) für weibliche Patienten (279, 477).

In älteren Studien wurde eine gute Korrelation dieser Technik im Vergleich zu nuklearmedizinischen Referenzverfahren auch unter hämodynamischen Veränderungen nachgewiesen (165, 302, 304, 446). Damit stellt die echokardiographisch gemessene FAC eine akzeptable Näherung der linksventrikulären Ejektionsfraktion dar, wobei darauf zu verweisen ist, dass die EF und die FAC vor- und nachlastabhängig sind und daher nur unter Vorbehalt als ein Index der globalen linksventrikulären Funktion angesehen werden können. So kann ein Anstieg der FAC aufgrund einer Zunahme der Kontraktilität oder der Abnahme der Nachlast durch eine periphere Vasodilatation erfolgen. Ein Abfall der FAC kann andererseits sowohl durch eine Abnahme der Kontraktilität, z.B. durch eine Myokardischämie, oder durch die Zunahme der Nachlast, exemplarisch bei der Aortenabklemmung, verursacht sein (139).

In letzter Zeit gewinnen neue echokardiographische Verfahren wie z.B. Tissue Doppler Imaging (TDI) aufgrund Ihrer zunehmenden Verfügbarkeit an Bedeutung. Imai et al. untersuchten in einer prospektiven Untersuchung mit 48 kardiochirurgischen Patienten die Vorhersagekraft der präoperativen Ejektionsfraktion im Vergleich zum intraoperativ erhobenen TDI-Parametern in Bezug auf die postoperative Gabe von Inotropika. 26,7% der Patienten benötigten postoperativ die Gabe von Inotropika für ≥ 12 Stunden. Die multivariate Analyse zeigte, dass nur die kardiopulmonare Bypass(CPB)-Zeit ein unabhängiger Parameter für die längere postoperative Gabe von Inotropika war (odds ratio: 1,015; 95% CI: 1,004–1,025; $p = 0,004$). Alle 12 Patienten welche ≥ 12 Stunden Inotropika benötigten, hatten eine Bypasszeit von ≥ 200 Minuten. In der Subgruppenanalyse dieser Patienten zeigten sich, dass nur die Systolic mitral annular velocity (Sm) assoziiert war mit einer verlängerten Inotropikagabe ($6,5 \pm 1,7$ vs. $5,2 \pm 1,7$ cm/s; $p = 0,027$) (222).

Eine weitere retrospektive Studie untersuchte die prognostische Aussagekraft des mittels Tissue Doppler ermittelten E/é auf das Outcome von kardiochirurgischen Patienten. Es wurden 245 kardiochirurgischen Patienten retrospektiv ausgewertet, von denen 205 intraoperativ eine TEE Untersuchung vor der HLM hatten. Die Echokardiographieuntersuchung wurde verwendet, um den Einfluss zwischen intraoperativem E/é, der präoperativen LVEF und der frühen postoperativen Morbiditätsrate zu analysieren. Die Autoren konnten zeigen, dass ein erhöhtes E/é Verhältnis (≥ 8) mit einem verlängerten ITS-Aufenthalt (Median 49h vs. 41 h, $p = 0,037$) und der Notwendigkeit der Inotropikagabe ($p = 0,002$) assoziiert war, währenddessen die präoperative Ausgangs-LVEF nur mit der Inotropikagabe assoziiert war ($p < 0,0001$) (172).

Für die Analyse der regionalen Ventrikelfunktion besitzt die TEE eine übergeordnete Bedeutung. Durch die Erkennung von Wandbewegungsstörungen mittels der TEE steht somit ein sensibler Indikator myokardialer Ischämien zur Verfügung (306). In einer multizentrischen Studie anhand von 351 Patienten, die sich einer ACVB-Operation unterzogen, wurde die Effektivität der TEE im Vergleich zur kontinuierlichen EKG-Überwachung zur Detektion von intraoperativen myokardialen Ischämien untersucht. 62 Patienten der Studienpopulation erlitten postoperativ einen Myokardinfarkt. Bei 21% dieser 62 Patienten wurden ST-Veränderungen erfasst, hinsichtlich eines Myokardinfarktes betrug die Sensitivität dabei 21,0% und die Spezifität 89,6%. Mittels der TEE wurden Wandbewegungsabnormalitäten bei 45% der 62 Patienten erfasst. Die Sensitivität betrug dabei 45,2% und die Spezifität 73,4% (89).

Dennoch besteht aktuell Unsicherheit bezüglich der diagnostischen Aussagekraft der Echokardiographie bei neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen. De Mey et al. untersuchten die Eignung von neuen mittels TEE diagnostizierten regionalen Wandbewegungsstörungen zur Vorhersage von frühen koronaren Bypass-Verschlüssen oder Bypass-Versagen. Es wurden 5998 Patienten in diese retrospektive Untersuchung eingeschlossen. 0,7% (39) der Patienten erhielten postoperativ eine frühe Koronarangiographie aufgrund eines vermuteten Bypassverschlusses. Von den 32 Patienten mit neu aufgetretenden Bypassdysfunktionen postoperativ zeigten 5 (15,6%) Patienten eine neu aufgetretende regionale Wandbewegungsstörung, die mittels TEE intraoperativ nach Bypass diagnostiziert worden ist. 21 Patienten (65,6%) wiesen keine neuen Wandbewegungsstörungen auf, keine Dokumentation des intraoperativen TEE war in 5

Patienten (15.6%) verfügbar und eine Untersuchung (3.1%) war aufgrund von schlechter Bildqualität ausgeschlossen worden. Die Sensitivität der TEE zur Vorhersage von Bypassverschlüssen betrug 15,6%, die Spezifität 57,1%. Dementsprechend schlussfolgerten die Autoren, dass es keine Assoziation zwischen intraoperativ neu aufgetretenden regionalen Wandbewegungsstörungen und postoperativ auftretenden Bypassverschlüssen (Versagen) gibt (102). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Ein segmentales Modell des linken Ventrikels zur genauen Beschreibung der Lokalisierung und des Ausmaßes einer abnormen Wandkinetik sind Grundvoraussetzung einer echokardiographischen Untersuchung. Die neuen ESC-Leitlinien empfehlen eine Einteilung des linken Ventrikels in 17 Segmente basierend auf 3 verschiedenen Ventrikel Ebenen, unterteilt in einen basalen, mittleren und apikalen Abschnitt. Die qualitative Einteilung der ventrikulären Wandkinetik erfasst 5 Graduierungen, welche die Spanne von einer normalen bis zu einer dyskinetischen Wandbewegung umschreiben (279).

Als Vorlastparameter werden in der klinischen Praxis üblicherweise die enddiastolische Querschnittsfläche (enddiastolic area / EDA) respektive der enddiastolische Querschnittsflächenindex (EDAI) im Kurzachsenblick in Höhe der mittleren Papillarmuskeln verwendet. Da näherungsweise 80% des Schlagvolumens durch die konzentrische Kontraktion in Höhe der Papillarmuskeln ausgeworfen wird, bietet sich die Verwendung der Querschnittsfläche anstelle des Volumens an. Ein weiterer Grund ist die gute intra- und interindividuelle Reproduzierbarkeit der midpapillären Querschnittsfläche. Dagegen ist die Ausmessung des Ventrikelvolumens anhand des 4-Kammerblickes insofern problematisch, als dass die Längsachse oft verkürzt dargestellt („Foreshortening“) und somit ein falsch-niedriges Volumen ermittelt wird. Für die EDA konnte eine gute Korrelation ($r=0,86$) im Vergleich zu nuklearmedizinisch bestimmten enddiastolischen Ventrikelvolumina gezeigt werden (86). Darüber hinaus ist bei der Interpretation perioperativ gemessener Querschnittsflächen der präoperative Ausgangsbefund unbedingt zu berücksichtigen. Ein präoperativ dilatierte LV kann bei „normalen“ intraoperativen Messwerten bereits eine schwere Hypovolämie ausweisen.

Zhang et al. untersuchte in einem systematischen Review und Metaanalyse die Vorhersagekraft der respiratorischen Variabilität der Vena cava inferior im Hinblick auf die Volumenreagibilität bei kritisch kranken Patienten. In diese Metaanalyse wurden 8 Studien

mit insgesamt 235 Patienten aufgenommen und analysiert. Der Cutoff für die Δ IVC variierte in den Studien von 12% bis 40%. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität für die Gesamtpatienten betrug 0,76 (95% Konfidenzintervall [CI]:0,61–0,86) und 0,86 (95% CI: 0,69–0,95). Die gepoolte AUC-ROC war 0,84 (95% CI: 0,79–0,89). Die Autoren schlussfolgerten dass die Δ IVC mittels Echokardiographie gut geeignet ist, eine Volumenreagibilität bei kritisch kranken Patienten vorherzusagen (562). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Trotz einiger Limitationen kommt die Task Force on Transesophageal Echocardiography der American Society of Anesthesiologists und der Society of Cardiovascular Anesthesiologists zu dem Ergebnis, dass durch die Echokardiographie zuverlässigere Informationen über die kardiale Vorlast als mit dem Pulmonalarterienkatheter gewonnen werden können. Die Erfassung von Volumina, die durch die Echokardiographie möglich ist, reflektiert die kardiale Vorlast besser als die anhand des PAK gemessenen Druckverhältnisse. Im Vergleich zum PAK kann eine transthorakale oder transösophageale Echokardiographie schneller eingesetzt werden, erfordert kein steriles Vorgehen und liefert auch in Hinblick auf die globale hämodynamische Situation detailliertere Informationen (504).

Der EDAI respektive die EDA in der transgastrischen mittpapillären Ebene ist als adäquater Parameter im Vergleich zu Standardmonitoringverfahren für die kardiale Vorlast anhand von zahlreichen klinischen Studien validiert worden:

- 1.) Tousignant et al. (2000) fanden eine mäßige Korrelation ($r=0,60$) zwischen Schlagvolumen und EDA bei einem gemischten Patientengut aus postoperativen kardiochirurgischen und internistischen Intensivpatienten (507).
- 2.) Die Arbeitsgruppe von Hinder et al. wies eine mäßige Korrelation von $r=0,72$ zwischen Veränderungen des Schlagvolumens und dem EDAI bei Patienten nach kardiopulmonalem Bypass nach (207).
- 3.) Die Arbeitsgruppe von Greim et. al. konnte bei 16 hämodynamisch instabilen Patienten in einer prospektiven Studie nach elektiven chirurgischen Eingriffen eine gute Korrelation ($r=0,89$) zwischen dem Vorlastindikator EDA und dem Schlagvolumen bei einem Herzzeitvolumen von $> 4,2$ l/min darstellen. Allerdings war die Korrelation bei Patienten mit niedrigem Herzzeitvolumen (HZV) nicht mehr so deutlich reproduzierbar. So lag der

Korrelationskoeffizient bei einem HZV zwischen 3 und 4,2 l/min bei $r=0,83$ und bei einem HZV unter 3 l/min nur noch bei $r=0,72$ (170).

4.) Buhre et al. zeigten bei 10 elektiven chirurgischen, hämodynamisch stabilen Patienten mit Verwendung der transpulmonalen Thermodilution eine Korrelation von $r=0,76$ zwischen EDA und SVI (61).

In den letzten Jahren werden darüber hinaus auch neuere echokardiographische Parameter der Volumenreagibilität insbesondere bei beatmeten Patienten untersucht: Vena cava inferior-Distensibilitätsindex und Vena cava superior-Kollapsindex. Eine Validierung dieser Parameter im kardiochirurgischen Kollektiv steht bislang aus. Aber auch die qualitative Interpretation der Stellung des interatrialen Septums kann Rückschlüsse auf die Volumen-/Druckbelastung der Vorhöfe geben.

Schließlich kann mittels Echokardiographie (transthorakal und –ösophageal) eine Messung des Schlagvolumen bzw. des Herzzeitvolumens mithilfe der Doppler-Methode erfolgen. Im Vergleich zur Referenzmethode der Herzzeitvolumenmessung, der pulmonal-arteriellen Thermodilution, zeigten eine Vielzahl von perioperativen Untersuchungen sehr gute Korrelationsergebnisse für kardiochirurgische Patienten (36, 99, 135, 348, 404) und nicht kardiochirurgische Patienten (131, 397, 518). Laupland et al. untersuchten in einer Meta-Analyse vergleichende Studien zur Erfassung des Herzzeitvolumens anhand echokardiographischer Techniken und Thermodilutionsverfahren. Eingeschlossen wurden 25 relevante Studien. 18 dieser Studien wiesen einen Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Techniken aus. Der Median der Korrelationen lag bei $r=0,89$ mit einer Streuung von 0,52 bis 0,98. Der Bias betrug im Median $-0,01$ l/min mit einer Streuung zwischen $-1,38$ und 2 l/min (284). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 2b bewertet. Bettex et al. konnten jedoch keine hinreichende Übereinstimmung zwischen der echokardiographischen und der pulmonalarteriellen HZV-Bestimmung via PAK nach herzchirurgischen Eingriffen zeigen (45). Zudem untersuchte ein aktueller systematisches Review von Wetterslev et al. sämtliche Studien, die eine echokardiographische Messung des Herzzeitvolumens mit der Herzzeitvolumenmessung mittels Thermodilutionstechnik verglichen haben. Es wurden 24 Studien mit insgesamt 799 Patienten (Mittelwert pro Studie 32, Bereich 8-65 Patienten) eingeschlossen. 19 Studien führten die Messungen des HZV mittels TEE, fünf mittels TTE

durch. Die meisten Studien zeigten einen geringen Bias, aber ein weites Limit of agreement (LOA) und einen hohen prozentualen Fehler (16-69%) zwischen den beiden Methoden je nach Ort der HZV Messung (Aortal, LVOT, Mitralklappe, PA) und nach Methode (2D plus Doppler versus volumetrisch). Trotz der partiell schwierig zu interpretierenden Studienlage schlussfolgerten die Autoren, dass eine Austauschbarkeit beider Methoden nach aktueller Datenlage nicht gegeben sei. Weitere größere Studien müssen hier neue Erkenntnisse bringen (540).

Die klinische Relevanz der Herzzeitvolumenmessung mittels Echokardiographie wird jedoch durch die schnelle Verfügbarkeit der Messergebnisse in Notfallsituationen im Vergleich zu den diagnostischen Verfahren des Pulmonalarterienkatheters oder der Pulskonturanalyse deutlich, wenn diese Monitoring-Verfahren noch nicht installiert sind.

Dies gilt auch für die Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion. Ho et al. verglichen in ihrer Studie Qualität, Kosten, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion und „Baffle“ zwischen transthorakaler Echokardiographie und Cardiac MRT bei 12 Patienten im Erwachsenenalter (mittleres Alter 25) mit Zustand nach Switch-OP bei Transposition der großen Arterien. Die beiden Untersuchungen wurden maximal im Abstand von 6 Monaten durchgeführt. Die TTE unterschätzte die rechtsventrikuläre EF ($36,1 \pm 5,6\%$) im Vergleich zum Cardio-MRT ($47,8 \pm 15,0\%$). Mittels TTE wurde die rechtsventrikuläre EF bis zu 30,1% unterschätzt und maximal 3,8% überschätzt ($p = 0,002$). Die Bildqualität der TTE war signifikant schlechter im Vergleich zum Cardio-MRT ($p = 0,002$). Die „Baffles“ konnten im Cardio-MRT besser dargestellt werden im Vergleich zur TTE (TTE vs. c-MRT Vena cava superior 86% vs. 100% [$p=0,063$]; Vena cava inferior 33% vs. 97% [$p = 0,002$]). Bezüglich der Kosten zeigte sich die TTE um 18% preisgünstiger im Vergleich zum Cardio-MRT. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei diesem speziellen Patientenkollektiv das Cardio-MRT die bessere Wahl im Vergleich zur TTE zur Verlaufskontrolle ist, auch wenn die Kosten leicht höher anzusetzen sind als die Kosten der TTE (209). Diese Schlussfolgerung trifft nicht für alle Patienten zu, insbesondere bei Patienten auf der Intensivstation stellt kurz nach einer erfolgten kardiochirurgischen Operation die Durchführung eines Cardio-MRT keine realistische Option dar. So haben z.B. viele der Patienten auf der Intensivstation noch die während der Operation aufgenähten Herzschrittmacherdrähte, die für die Untersuchung entfernt werden müssten. Des weiteren

stellt der Transport ins Cardio-MRT für diese Patienten auch ein erhöhtes Risiko dar. Daher ist unmittelbar postoperativ die Durchführung eines TTE deutlich einfacher zu verwirklichen und auch mit einem geringeren Risiko für die Patienten verbunden als das Cardio-MRT.

In diesem Kontext konnten Kukucka et al. eine eindeutige Korrelation zwischen dem semi-quantitativen Größenverhältnis des rechten (RV) zum linken Ventrikels (LV) (= RV-/LV-Index) und der postoperativen Entwicklung eines RV-Versagens bei Patienten unter laufender LVAD-Therapie feststellen. Ein RV-LV-Index $> 0,72$ war hierbei mit einem RV-Versagen assoziiert ($p=0,0001$) (265). Albers et al. untersuchten bei 73 postoperativen kardiochirurgischen Patienten die Aussagekraft einer nicht-invasiven Bestimmung des pulmonaren vaskulären Widerstandes (PVR) mittels Doppler Echokardiographie (TTE) im Vergleich zum invasiv gemessenen PVR mittels Pulmonararterienkatheter. Dabei wurden mittels TTE 4 Werte erhoben: (1) tricuspid regurgitant velocity/time-velocity-integral of right ventricular outflow tract (TRV/VTI_{RVOT}), (2) tricuspid annular systolic velocity (S'), (3) tricuspid annular strain, und (4) tricuspid annular strain rate resistance. Neben den beiden Verfahren wurden dabei Patienten ohne ($n=25$, Gruppe 1) und Patienten mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken (wedge pressure ≥ 15 mmHg, Gruppe 2, $n=48$) verglichen. TRV/VTI_{RVOT} und S' zeigten eine gute Korrelation mit dem invasiv ermittelten PVR ((1) $R=0,874, p<0,0001$, (2) $R=-0,765, p<0,0001$) im Gegensatz zu tricuspid annular strain, und tricuspid annular strain rate resistance ((3) $R=0,279, p=0,009$, (4) $R=0,378, p=0,001$). TRV/VTI_{RVOT} zeigte eine hohe Vorhersagekraft für einen PVR $> 300 \text{ dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$ (AUC=0.975, cut-off 0.245, Sensitivität 100%, Spezifität 91%) (8).

Ein wesentlicher Nachteil der Echokardiographie ist ihre Diskontinuität, bei der TEE zusätzlich ihre Invasivität. In letzter Zeit wurden daher miniaturisierte transösophageale Echokardiographie-Sonden – Größe vergleichbar mit einer handelsüblichen Magensonde – entwickelt, welche für 72 Stunden im Ösophagus verbleiben können, und die Möglichkeit einer vergleichsweise häufigeren, hämodynamisch fokussierten TEE („hTEE“) bieten. Hirose et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie die Anwendbarkeit einer miniaturisierten Echosonde zur Beurteilung von postoperativen Perikardtamponaden. Sie schlossen 129 Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff in diese Studie ein und führten ein hTEE (Echosonde Durchmesser 5,5mm, ImaCor, Garden City, NY) bei

unterschiedlichen Indikationen durch. 21 Patienten davon erhielten ihre Echokardiographieuntersuchung bei Verdacht auf eine Tamponade. Von diesen Patienten zeigten 9 Patienten keinen Anhalt auf einen Flüssigkeitsverhalt im Perikard, 2 Patienten wiesen ein schmales Hämatom auf ohne ventrikuläre Kompression und erhielten somit keine chirurgische Intervention. 10 Patienten zeigten eine Perikardtamponade, von denen 8 notfallmäßig rethorakotomiert wurden, bei 1 Patienten konnte durch Lagekorrektur der mediastinalen Drainage das Hämatom entlastet werden und 1 Patient wurde sekundär nach Gerinnungsoptimierung im Verlauf rethorakotomiert. Die Autoren schlussfolgerten, dass hTEE nach Einweisung und Ausbildung der Intensivmediziner an dieser Sonde geeignet ist, um eine Perikardtamponade zu diagnostizieren (208). Ähnliche Ergebnisse konnten auch Treskatsch et al. in ihrer Untersuchung an 36 postoperativen Patienten mit einer postoperativen hämodynamischen Instabilität, welche eine Indikation für ein erweitertes Monitoring hatten, feststellen. Sie untersuchten die Anwendbarkeit und den Einfluss des hTEE auf die postoperative Versorgung dieser Patienten. Hier wurden 2 Gruppen gebildet, die eine Gruppe erhielt ein hTEE, bei der anderen Gruppe wurde eine transpulmonale Thermodilutionsmessung durchgeführt. In der hTEE wurde darüber hinaus ein differenzierter Algorithmus zur Evaluation der Hämodynamik inklusive Therapieempfehlungen angewandt. Hierbei sollte nach Ausschluss einer kardialen Füllungsbehinderung der Volumenstatus und -reagibilität sowie die Rechts- und Linksherzfunktion anhand qualitativer echokardiographischer Parameter beurteilt werden. Die hTEE Gruppe erhielt signifikant häufiger eine Untersuchung im Sinne einer hämodynamischen Evaluation im Vergleich zur Thermodilutionsgruppe (10 Untersuchungen/2,6h vs. 1 Untersuchung/8h). Neben eines meist akut-auf-chronisch auftretendem Linksherzversagen konnten durch die hTEE 5 unerwartete Rechtsherzversagen und eine Perikardtamponade diagnostiziert werden. Insgesamt kam es aufgrund der in der hTEE erworbenen Erkenntnisse in 89% der Fälle zu einer Änderung der Therapie. Bei den mit hTEE behandelten Patienten konnte die kumulative Dosis von Adrenalin signifikant reduziert werden ($p=0,034$), und die Levosimendangabe stieg signifikant an ($p=0,047$). Auch hier schlussfolgerten die Autoren, dass eine hTEE Untersuchung postoperativ einfach durchzuführen ist und die Therapie signifikant beeinflussen kann (510). Maltais et al. konnten ebenso die problemlose Anwendbarkeit des hTEE bei postoperativen kardochirurgischen Patienten in ihrer Studie zeigen und mit

vergleichbaren Ergebnissen zeigen (320). Inwiefern dies das Langzeit-Outcome der Patienten verändern kann, bleibt bei der aktuellen Studienlage noch ungeklärt.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann somit die Echokardiographie wertvolle qualitative Hinweise auf den Status der Hämodynamik / Herzzeitvolumen geben und sollte zum Therapiemonitoring genutzt werden.

3.1.5 Risiken

Die TEE stellt für den kritisch kranken Patienten ein relativ sicheres Monitoringverfahren dar. In einer multizentrischen Studie von Daniel et al. lag das mit der TEE assoziierte Letalitätsrisiko bei 0,0098%. Kardiale, pulmonale oder Blutungskomplikationen erforderten in 0,18% der Fälle einen Abbruch der Untersuchung (98). In einer Studie von Seward et al. lag die Untersuchungsabbruchquote auf gleichem Niveau (471).

Die Arbeitsgruppe Piercy et al. untersuchte retrospektiv die Inzidenz gastrointestinaler Komplikationen nach intraoperativer TEE-Untersuchung bei kardiochirurgischen Eingriffen. Die Daten aus dem Zeitraum zwischen 2001 und 2007 aus 6 australischen Kliniken umfassten 11719 Patienten, die sich im genannten Zeitraum einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen. Der prozentuale Anteil der Patienten, die ein intraoperatives TEE erhalten hatten, lag in dem Zeitabschnitt zwischen 2005 und 2007 bei 89,9%. Für den Zeitabschnitt davor lagen keine expliziten Daten zu den TEE-Untersuchungen vor, so dass ein kalkulierter Anteil von 88,9% veranschlagt wurde. Im Zeitraum zwischen 2005 und 2007 ereigneten sich 6 Ösophagus- respektive Magenperforationen bei 4784 intraoperativen TEE's. Dies entsprach einer Inzidenz von 12,5 Fällen auf 10000 Untersuchungen. 8 weitere Fälle ereigneten sich in dem Zeitraum 2001 bis 2005 mit einer korrespondierenden Inzidenz von 9,2 Fällen auf 10000 Untersuchungen. Von den insgesamt 14 Fällen wurden 6 erst nach einem Zeitfenster von 48h klinisch symptomatisch. 3 Patienten mit Ösophagusperforation verstarben an den Folgen (76).

Lennon et al. führten eine retrospektive Untersuchung von 859 kardiochirurgischen Patienten nach intraoperativer TEE-Untersuchung hinsichtlich der Inzidenz schwerwiegender gastrointestinaler Komplikationen durch. Schwerwiegende Komplikationen wurden definiert als eine Ösophagus- respektive Magenperforation mit der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder eine Blutung mit Transfusionsbedarf, endoskopischer Intervention oder

chirurgischer Intervention. Das Zeitfenster zur Erfassung aufgetretener Komplikationen erstreckte sich über 30 Tage. Über einen Zeitraum von 2 Jahren erhielten 516 Patienten der gesamten Patientenpopulation eine intraoperative TEE-Untersuchung. Die Inzidenz einer gastrointestinalen Verletzung lag in der Patientengruppe nach TEE-Untersuchung, verifiziert durch eine endoskopische Untersuchung mit Ausschluss einer anderen Genese als Ursache, bei 1,2%. Bei 2 Patienten präsentierten sich klinische Symptome innerhalb eines 24-stündigen Fensters, bei 4 Patienten erst nach 24 h. Keiner der Patienten wies spezifische Kontraindikationen gegen eine TEE-Untersuchung auf. In der Patientengruppe ohne TEE-Untersuchung lag die Inzidenz einer gastrointestinalen Verletzung bei 0,29% respektive einem Patienten (291).

O'Brien et al. analysierten Daten von 3988 ACVB-Patienten. Die Analyse zeigte ohne Risikofaktorenadjustierung bei einer Multivarianzanalyse für die perioperative Letalität und Morbidität eine OR von 1,47 (95% CI 1,20 – 1,81) für die Nutzung der TEE. In einer post-hoc-Analyse zeigte sich jedoch keine signifikant erhöhte Letalität für die intraoperative Nutzung der TEE (4,4% versus 3,5%, $p=0,121$) in der Patientenpopulation, wobei die Nutzung der TEE nur bei einem Drittel der Patienten erfolgte ($n=1337$) (376).

Die Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung der TEE sind somit kontrovers. Während frühere Studien eine Inzidenz einer gastrointestinalen Perforation mit 0,2% anführen, liegt die Rate schwerer gastrointestinaler Komplikationen bei aktuellen Publikationen bei bis zu 1,2% (482).

Zur Vermeidung von oropharyngealen Verletzungen konnten Chang et al. 2015 eindrücklich die Sinnhaftigkeit des sogenannten „Jaw-thrust“-Manövers beim Einführen der TEE-Sonde bei kardiovaskulären Patienten ($n=42$) zeigen. Durch die Anwendung dieses Manövers konnten die Verletzungen von 52,4% in der Kontrollgruppe auf 9,5% in der Studiengruppe ($p=0,006$) reduziert werden (77).

Wird die TEE bei beatmungspflichtigen Intensivpatienten eingesetzt, muss mit vorübergehenden Hypotensionen gerechnet werden, die bei Patienten älter als 50 Jahre drei- bis viermal so häufig beobachtet werden wie bei jüngeren Patienten (306).

3.1.6 Kontraindikationen

Nach den Leitlinien zur Weiterbildung in der transösophagealen Echokardiographie für Anästhesisten der DGAI (1997) bestehen absolute Kontraindikationen für den Einsatz der

TEE bei bestehenden Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes (Pharynx, Larynx, Ösophagus und Magen) (306). Relative Kontraindikationen bestehen bei anatomischen Malformationen des oberen Verdauungstraktes, bei Zustand nach chirurgischen Eingriffen im Bereich des oberen Verdauungstraktes, bei schwieriger Intubation des Ösophagus, bei Ösophagusvarizen, bei klinisch relevanten Blutungen im Bereich des oberen Verdauungstraktes und bei hämorrhagischen Diathesen. Kallmeyer et al. erweiterten das Spektrum der relativen Kontraindikationen hinsichtlich einer Ösophagitis, eines Mallory-Weiss-Syndroms und einer symptomatischen Hiatushernie. Auch das Bestehen eines thorakalen Aortenaneurysmas wird als relative Kontraindikation für den Einsatz der TEE angeführt (244).

3.1.7 Allgemeine Limitationen

Nachteile der TEE sind in einem hohen Anschaffungspreis und in einem hohen apparativen und personellen Aufwand zu sehen. Darüber hinaus ist trotz aller Bestrebungen die Echokardiographie weiterhin als diskontinuierliches Verfahren einzustufen. Allerdings kann der Einsatz der TEE durchaus eine Einsparung anderer Messverfahren zur Folge haben, sodass der Anschaffungspreis nicht der limitierende Faktor sein dürfte.

Für eine valide Anwendung der Technik und Interpretation der Ergebnisse ist eine längere Ausbildungsphase erforderlich. Generell besteht bei der TTE und TEE eine interindividuelle Untersucherabhängigkeit. In einer klinischen Studie von Greim et al. bewegte sich die intra- und interindividuelle Variabilität unter 8% (170). Otterstad et al. zeigten eine Abweichung bei wiederholten echokardiographischen Untersuchungen und offline Messungen zwischen verschiedenen Untersuchern von $\pm 5\%$ (381). Die Arbeitsgruppe von Skarvan et al. beschrieb eine intraindividuelle Variabilität zwischen 2,5% und 8,1% und eine interindividuelle Variabilität zwischen 1,7% und 4,5% (477).

Floerchinger et al. konnten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie an 25 herzchirurgischen Patienten zeigen, dass die Vorhersagekraft des TTE bei Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff bezüglich eines Perikardergusses bzw. einer Perikardtamponade eingeschränkt sein kann und ggf noch andere Untersuchungen notwendig werden um die Diagnose zu sichern. So zeigte die Echokardiographie in ihrer Studie eine Sensitivität von 75%, Spezifität von 64%, einen positiven und negativen prädiktiven Wert von 75% und

64% für die Diagnose Perikarderguss, und 33%, 83%, 50, and 71% für die Diagnose perikardiales Hämatom (142).

3.1.8 Qualifizierung und Ausbildung

Die Echokardiographie ist ein untersucherabhängiges Verfahren, dass eine schnelle und vor allem eine 24-stündige Präsenz eines erfahrenen Untersuchers erfordert. Eine etwas ältere Umfrage unter kardiochirurgischen Intensivstationen in Deutschland zeigte, dass nur 65% der erfassten Kliniken dieses hinsichtlich der TEE gewährleisten konnten (249).

Eine mangelhafte Ausbildung und ein insuffizientes Training können zu falschen Einschätzungen und Diagnosen und zu schädigenden Therapieentscheidungen vor allem bei instabilen kritisch kranken Patienten führen, von den prozeduralen Komplikationen einmal ganz abgesehen (525). So sollte bei der Nutzung der TEE eine regelmäßige Unterweisung durch qualifizierte Supervisoren erfolgen.

Bestrebungen eine formale Ausbildung und ein praktisches Training für die Anwender der Echokardiographie zu gewährleisten haben im angloamerikanischen und im europäischen Bereich in den letzten Jahren zugenommen (69, 496). Die DGAI bietet eine berufsbegleitende Fortbildung zur Erlangung eines TEE-Zertifikates in zertifizierten Zentren an (2001) (171). Die Inhalte der Ausbildung sind in den Richtlinien der DGAI festgelegt (Greim et al. 2008) und orientieren sich an den gemeinsamen Leitlinien der ESC/EACVI, EACTA, ASA, ASE und SCA (169). Zudem besteht die Möglichkeit des Erwerbs eines europäischen Zertifikates sowohl für die transthorakale als auch für die transösophageale Echokardiographie (<http://www.eacta.org/education/> sowie [http://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Cardiovascular-Imaging-\(EACVI\)?hit=metanav&urlorig=/vgn-ext-templating/](http://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Cardiovascular-Imaging-(EACVI)?hit=metanav&urlorig=/vgn-ext-templating/)).

Vergleichbare Kurse und Zertifikate werden auch noch von anderen Fachgesellschaften (z.B. DGTHG, DEGUM) angeboten.

3.1.9 Zusammenfassung

Die TTE und vor allem die TEE ermöglichen eine online-Visualisierung kardialer Strukturen und die Erfassung hämodynamisch relevanter Parameter wie die globale ventrikuläre

Funktion beider Ventrikel, die kardialen Füllungsverhältnisse und das Herzzeitvolumen. Vorteile gegenüber anderen Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings sind in der schnellen Einsatzfähigkeit dieses Monitoring-Verfahrens und in seiner vergleichsweise geringeren Invasivität zu sehen. Die Untersucherabhängigkeit sowie die weiterhin meist nur diskontinuierliche Anwendbarkeit sind als Nachteil zu benennen.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums soll eine Echokardiographie bei allen Patienten durchgeführt werden, die akute hämodynamische Störungen aufweisen und auf eine initiale Therapie nicht reagieren, um die Diagnose zu sichern. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz beim hier vorliegenden Patientenkollektiv wird diese Empfehlung mit einem GoR von A aufgewertet.

Nach Konsensusmeinung des Expertenkollektivs kann die Echokardiographie wertvolle qualitative Hinweise auf den Status der Hämodynamik / Herzzeitvolumen geben und sollte zum Therapiemonitoring genutzt werden (GoR B).

Auch eine nachvollziehbare Dokumentation gehört zu einer vollständigen Echokardiographieuntersuchung, damit im klinischen Verlauf Veränderungen schneller detektiert und von jedem nachvollzogen werden können. Dabei sollten, wenn im klinischen Setting etabliert Bilder und ggf Filme der echokardiographischen Untersuchung aufbewahrt werden um gegebenenfalls eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Untersuchungen zu gewährleisten (524).

Auch nach Konsensusmeinung des Expertengremiums erfordert die Nutzung der TTE und der TEE die Dokumentation der Untersuchung. Diese Empfehlung erhält trotz eines niedrigen Evidenzlevels (C) hinsichtlich der Umsetzung einer 'good clinical practice' einen GoR von A.

Kernempfehlungen Echokardiographie	<u>zugrundeliegende Literatur/ LoE</u>
Bei Patienten, die akute hämodynamische Störungen aufweisen, die nicht auf eine initiale Therapie reagieren, soll eine Echokardiographie zur Diagnosesicherung in der perioperativen Periode durchgeführt werden. GoR A	(11) LL LoE: B
Die Echokardiographie kann wertvolle qualitative Hinweise auf den Status der Hämodynamik / Herzzeitvolumen geben und sollte zum Therapiemonitoring genutzt werden. GoR B	(36) 3b (348) 3b (404) 3b (562) 3b (11) LL Gesamt LoE: C
TTE und TEE - Untersuchungen sollen dokumentiert werden. GoR A	(524) LL LoE: C

3.2. Thermodilution und Pulskonturanalyse

3.2.1 Transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse

Das System der transpulmonalen Thermodilution kombiniert eine transpulmonale Indikatorverdünnung mit der Pulskonturanalyse zur Bestimmung von Herzzeitvolumen, kardialen und intrathorakalen Volumina und weiteren hämodynamischen Parametern (35). Die arterielle Pulskonturanalyse mittels der transpulmonalen Thermodilution setzt die stammnah abgeleitete arterielle Druckkurve mit dem Schlagvolumen des Herzens in Verbindung. Das Schlagvolumen ist proportional der Fläche unter dem systolischen Teil der Aorten-Druckkurve und umgekehrt proportional der vaskulären Impedanz. Zur Berechnung der aortalen Impedanz erfolgt zunächst eine konventionelle HZV-Bestimmung durch transpulmonale und transkardiale Thermodilution zwischen ZVK und arteriellem Katheter. Neben der direkten Messung des ZVD und der arteriellen Drücke werden u.a. das HZV, der intrathorakale Blutvolumen-Index (ITBVI) und der globale enddiastolischen Volumen-Index (GEDVI) als Parameter der Vorlast, der kardiale Funktionsindex (CFI) als das Verhältnis zwischen Fluss (Herzzeitvolumen) und Vorlastvolumen (GEDVI) und der extravasale Lungenwasserindex (EVLWI) als Parameter für Kapillarleck, Überwässerung und Stauungsödem, so wie der systemische Gesamtwiderstand (SVRI) berechnet. Nach Kalibrierung der arteriellen Pulskonturanalyse werden u.a. kontinuierlich die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation (PPV) als weitere Parameter der Volumenreagibilität, das Pulskontur-HZV und der systemische Gesamtwiderstand von Schlag zu Schlag abgeschätzt (1).

3.2.2 Indikationen

Grundvoraussetzung für eine genaue Einhaltung eines definierten Volumenstatus und damit einer optimalen Vor- und Nachlast bei kritisch Kranken besonders nach kardiochirurgischen Eingriffen ist ein suffizientes hämodynamisches Monitoring. Ziel dieses Monitorings ist die Bereitstellung adäquater Füllungsvolumina zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Herzzeitvolumens und damit einer suffizienten Organperfusion. So sollte erst nach Optimierung von Vor- und Nachlast die differentialtherapeutische Entscheidung über den Einsatz von positiv inotropen und/oder vasoaktiven Substanzen getroffen werden. Vorgaben optimaler Füllungsvolumina können, abhängig von der Grunderkrankung, nur grobe

Orientierungswerte sein. Das erweiterte Monitoring mittels der Pulskonturanalyse ermöglicht die dynamische Evaluierung einer patientenangepassten Vor- und Nachlast.

3.2.3 Herzzeitvolumenmessung mittels Pulskonturanalyse

Der ursprünglich von Wesseling et al. entwickelte Originalalgorithmus der Pulskonturanalyse erwies sich in Studien als eine zu ungenaue Basis zur Berechnung des HZV, vor allem in Phasen schneller hämodynamischer Veränderungen (539). Dies ist wahrscheinlich auf eine ungenügende Berücksichtigung der dynamischen und physischen Charakteristika der Aorta im Originalalgorithmus zurückzuführen (445, 499). Diese Ergebnisse führten zur Überarbeitung des Algorithmus der Pulskonturanalyse, welcher der Berechnung des Herzzeitvolumens zugrunde liegt.

Felbinger et al. verglichen in einer prospektiven klinischen Studie den Originalalgorithmus mit dem neuen Berechnungsmodell und der klassischen pulmonalarteriellen Thermodilution des Pulmonalarterienkatheters (PAK) bei 20 postoperativen kardiochirurgischen Patienten mit einer EF zwischen 38 und 89%. Das mit dem PAK gemessene HZV reichte von 2,1 bis 6,3 l/min/m². Die Korrelation im Vergleich zum PAK lag für den Originalalgorithmus bei $r=0,89$ und für den modifizierten Algorithmus bei $r=0,93$. Die Werte des durch die transpulmonale Thermodilution erhaltenen Herzzeitvolumens, welche für die Kalibrierung der kontinuierlichen Pulskonturanalyse verwendet werden, korrelierten gut mit den Ergebnissen der pulmonalarteriellen Thermodilution ($r=0,96$) (136). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

3.2.4. Vergleich transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse versus PAK

Mehrere vergleichende Studien sind zwischen den Techniken der Messung des Herzzeitvolumens mittels der transpulmonalen Thermodilution und der Referenzmethode, der pulmonalarteriellen Thermodilution, veröffentlicht worden. Die Korrelationskoeffizienten in diesen Veröffentlichungen reichten von 0,88 bis zu 0,94, das mittlere Herzzeitvolumen betrug $5,9 \pm 1,9$ l/min, der Bias $-0,1$ bis zu $0,3$ l/min und die Präzision reichte von 0,8 bis zu 2,5 l/min (319). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend

der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

In dem speziellen intensivmedizinischen Bereich der postoperativen Kardiochirurgie ist die transpulmonale Thermodilution in zahlreichen Studien validiert worden:

Die Arbeitsgruppe von Goedje et al. stellte in einer prospektiven klinischen Studie die Messergebnisse der pulmonalarteriellen Thermodilution und der transpulmonalen Thermodilution im Vergleich zur kontinuierlichen Herzzeitvolumen-bestimmung anhand der Pulskonturanalyse gegenüber. Die drei Verfahren zeigten bei 20 postoperativen kardiochirurgischen Patienten bei einem Herzzeitvolumen zwischen 3,0 und 11,8 l/min eine gute Übereinstimmung untereinander. Die mittlere Differenz (Bias) des Herzzeitvolumens zwischen pulmonalarterieller Bolus-Thermodilution und kontinuierlicher Pulskonturanalyse belief sich auf $0,07 \pm 1,40$ l/min, die Korrelation beider Verfahren lag bei $r=0,92$. Die mittlere Differenz (Bias) des Herzzeitvolumens zwischen transpulmonaler Thermodilution und kontinuierlicher Herzzeitvolumenbestimmung mittels der Pulskonturanalyse lag bei $-0,22 \pm 1,58$ l/min, die Korrelation beider Verfahren lag bei $r=0,90$. Die mittlere Differenz (Bias) des Herzzeitvolumens zwischen pulmonalarterieller Bolus-Thermodilution und transpulmonaler Thermodilution belief sich auf $-0,29 \pm 1,31$ l/min, die Korrelation beider Verfahren lag bei $r=0,93$. Nur bei vier Patienten zeigte sich keine Korrelation zwischen der transpulmonalen Thermodilution und der Pulskonturanalyse, diese Patienten wiesen jedoch entweder eine Arrhythmie oder extreme Schwankungen des Blutdruckes auf (162).

Rodig et al. untersuchten die kontinuierliche pulmonalarterielle Thermodilution anhand der Thermofilamenttechnik und die kontinuierliche Pulskonturanalyse auf Basis der transpulmonalen Thermodilution im Vergleich zur herkömmlichen Technik der intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution in einer prospektiven klinischen Studie mit 26 kardiochirurgische Patienten anhand zweier Gruppen mit jeweils 13 Patienten und einer jeweiligen Ausgangs-EF von $< 45\%$ und $> 45\%$. Das Herzzeitvolumen gemessen vor und während des kardiopulmonalen Bypass (CPB) und in der postoperativen Phase lag zwischen 1,8 und 12,6 l/min. Die durch die drei Messmethoden errechneten Ergebnisse zeigten keine signifikant unterschiedlichen Resultate in beiden Patientengruppen, auch bei Gabe von positiv inotropen Substanzen. Voraussetzung für eine genaue Messung anhand der Pulskonturanalyse im Vergleich zur intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution,

war eine Rekalibrierung nach CPB, bei Änderungen des periphervaskulären Widerstandes > 20 % und Änderungen des arteriellen Drucks > 50% (445).

Zöllner et al. wiesen in einer prospektiven klinischen Studie an 19 kardiochirurgischen Patienten eine gute Übereinstimmung zwischen der konventionellen pulmonalarteriellen Thermodilution mit dem PAK und der transpulmonalen Thermodilution bei der Messung des HZV nach. Auch die durch die kontinuierliche Pulskonturanalyse gewonnenen Werte des HZV korrelierten gut mit den Werten des Pulmonalarterienkatheters ($r=0,88$). Die mittlere Differenz (Bias) des Herzzeitvolumens zwischen pulmonalarterieller Bolus-Thermodilution und kontinuierlicher Pulskonturanalyse belief sich auf $0,31 \pm 1,25$ l/min, die Differenz zwischen transpulmonaler Bolus-Thermodilution und pulmonalarterieller Bolus-Thermodilution lag bei $0,21 \pm 0,73$ l/min. Die Korrelation der beiden Verfahren lag bei $r=0,96$ (566).

Die Arbeitsgruppe von Goedje et al. untersuchte prospektiv eine Patientenpopulation von 24 postoperativen kardiochirurgischen Patienten, die im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung Variationen des Herzzeitvolumens von > 20%, gemessen anhand der transpulmonalen Thermodilution, aufwiesen. Auch in dieser Studie korrelierte das HZV, jeweils gemessen mit der transpulmonalen Thermodilution und der kontinuierlichen Pulskonturanalyse, gut. Es zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von $r=0,88$ mit einem Bias von $-0,2 \pm 1,2$ l/min (167).

Rauch et al. verglichen die kontinuierliche Pulskonturanalyse mit der intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution und kontinuierlichen pulmonalarteriellen Thermodilution mittels Thermofilament in einer klinischen Studie bei 25 kardiochirurgischen Patienten vor und bis zu 12 h nach CPB. Bis auf das Zeitintervall 45 min nach CPB zeigten die drei Messmethoden eine moderate Übereinstimmung bei der Erfassung des HZV. In der Zeitspanne bis zu 45 min nach CPB unterschätzte die kontinuierliche pulmonalarterielle Thermodilution das HZV signifikant im Vergleich zur intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution und der kontinuierlichen Pulskonturanalyse. Bei nur einmaliger Rekalibration der Pulskonturanalyse nach Ankunft auf der Intensivstation zeigte sich eine geringere Unterschätzung des HZV im Vergleich zur intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution. Der Bias über die gesamte Studienperiode betrug zwischen Pulskonturanalyse und intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution $-0,14 \pm 1,16$

l/min und zwischen kontinuierlicher pulmonalarterieller Thermodilution und intermittierender pulmonalarterieller Thermodilution $-0,40 \pm 1,25$ l/min (420).

Hadian et al. untersuchte bei 20 postoperativen kardiochirurgischen Patienten die Genauigkeit der Herzzeitvolumenmessung zwischen 4 verschiedenen Technologien (LiDCO, PiCCO, FloTrac, Pulmonalarterienkatheter). Das mittlere gemessene Herzzeitvolumen für PAC ($5,6 \pm 1,5$ l/min), LiDCO ($5,4 \pm 1,6$ l/min), PiCCO ($5,4 \pm 1,5$ l/min) und FloTrac ($6,1 \pm 1,9$ l/min) zeigte keine relevanten Unterschiede, das nicht kalibrierte FloTrac-System zeigte zwar leicht höhere Werte im Vergleich zu PAK ($p = 0,095$) LiDCO ($p = 0,120$) und PiCCO ($p = 0,078$), die aber das Signifikanzniveau verfehlten.

Der mittlere Bias und der prozentuale Fehler der jeweils miteinander gepaarten Herzzeitvolumenmessungen zeigten im direkten Vergleich mit dem PAK doch deutliche Unterschiede. Während die transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO-System im Vergleich zum PAK einen niedrigen Bias $0,24$ ($LOA \pm 2,22$), aber dennoch einen prozentualen Fehler von 41% aufwies, zeigte das transpulmonale System mittels LiDCO-Technologie im Vergleich zum PAK sowohl einen niedrigen Bias mit $LOA (-0,18 ; \pm 1,56)$, wie auch einen klinisch gerade noch akzeptablen prozentualen Fehler von 29% (186). Die Evidenz dieser Studien werden entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

In einer weiteren Studie wurde jedoch bei herzchirurgischen Patienten eine erhebliche Abhängigkeit vom arteriellen Blutdruck bezüglich des gemessenen HZVs beschrieben (126). Hier zeigte sich in Phasen einer medikamentösen Widerstandserhöhung eine erhebliche Überschätzung des HZV im Vergleich zum PAK bei Anwendung eines nicht-kalibrierten Pulskonturalgorithmus.

Anhand dieser Ergebnisse kann die auf der transpulmonalen Thermodilution basierende Pulskonturanalyse als äquivalentes Monitoringinstrument zur Erfassung des Herzzeitvolumens bei kardiochirurgischen Intensivpatienten betrachtet werden. Klinische Vorteile der Pulskonturanalyse sind in der geringeren Invasivität und in der technisch einfacheren Handhabung im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter zu sehen. Nachteilig ist die eingeschränkte Anwendbarkeit der Technik bei bestehenden kardialen Arrhythmien und die Abhängigkeit vom systemischen Widerstand bei unkalibrierten Verfahren (430). Die Evidenz der Studien wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums zeigt die kalibrierte Pulskonturanalyse bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten unter Beachtung der methodenimmanenten Limitationen eine gute Übereinstimmung zum Referenzverfahren der pulmonal-arteriellen Thermodilution und kann zum erweiterten hämodynamischen Monitoring eingesetzt werden. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad C und mit einem GoR von 0 bewertet.

3.2.5 Rekalibration

Eine für die klinische Praxis relevante Frage ist die Aussagefähigkeit der anhand der transpulmonalen Thermodilution gewonnenen Parameter unter hämodynamisch schnell wechselnden Bedingungen und die sich daraus anschließende Frage der Rekalibrationsintervalle dieser Technik hinsichtlich der Pulskonturanalyse.

Goedje et al. untersuchten 24 kardiochirurgische Patienten, die Veränderungen des Herzzeitvolumens von mindestens $\pm 20\%$ innerhalb einer Zeitperiode von 3 Stunden aufwiesen. Die mittleren Veränderungen des HZV der gesamten Population betrug $40 \pm 27\%$. Der mittlere systemische Gefäßwiderstand bewegte sich zwischen $772 \pm 242 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ und $1197 \pm 417 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$. Die während der hämodynamischen Veränderungen anhand der Pulskonturanalyse gemessenen Werte des HZV korrelierten mit $r=0,88$ mit den Ergebnissen der transpulmonalen Thermodilution mit einem Bias von $-0,02 \pm 1,2 \text{ l/min}$. Über den gesamten Zeitraum der hämodynamischen Überwachung, je nach Patient zwischen 8 und 44 Stunden, wurde keine Rekalibration der Pulskonturanalyse vorgenommen. Die Verfasser weisen jedoch darauf hin, dass, wie bei allen kontinuierlichen Monitoring-Verfahren, eine regelmäßige Rekalibration in kürzeren Abständen (alle 4-8 Stunden) oder bei substantiellen Veränderungen der Hämodynamik erfolgen sollte. Dieses Rekalibrationszeitfenster bietet ein akzeptables Verhältnis zwischen Messgenauigkeit und technischen und personellen Aufwand und offeriert durch die Erfassung des ITBV bei der Rekalibration anhand der transpulmonalen Bolusthermodilution eine zusätzliche Information hinsichtlich der hämodynamischen Situation des Patienten (167).

Irlbeck et al. empfahlen ebenfalls eine Rekalibration der Pulskonturanalyse alle 4 Stunden, wobei in dieser Studie noch ein älterer Algorithmus der Pulskonturanalyse Verwendung fand (225).

Sander et al. zeigten anhand von 45 Patienten eine deutliche Unterschätzung des Herzzeitvolumens, gemessen anhand der Pulskonturanalyse nach CPB und einer initialen Stabilisierungsphase ohne erneute Rekalibration im Vergleich zu einer Rekalibrationsmessung mittels der transpulmonalen Thermodilution und einer Vergleichsmessung mittels PAK. So wiesen die Patienten nach CPB ein mittleres HZV von $7,9 \pm 0,3$ l/min, gemessen anhand einer pulmonalarteriellen Thermodilution mittels PAK, respektive ein mittleres HZV von $7,6 \pm 0,3$ l/min, erfasst mittels transpulmonaler Thermodilution, auf. Die Messungen der beiden Verfahren zeigten einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,82$, mit einem Bias von 0,3 l/min und einem Limit of agreement (LOA) von $-1,9+2,5$ l/min. Die anhand der Pulskonturanalyse gemessenen HZV-Werte ohne Rekalibration nach CPB (HZV $6,5 \pm 0,3$ l/min) zeigten nur einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,67$, einen Bias von $-1,1$ l/min und einem LOA von $-1,9+4,1$ l/min im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution und einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,63$, einen Bias von $-1,4$ l/min und einem LOA von $-4,8+2,0$ im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution (452).

Somit erscheint bei kardiochirurgischen Patienten nicht nur eine regelmäßige Rekalibration der Pulskonturanalyse in einem 4- bis 8-stündigen Intervall empfehlenswert zu sein, sondern auch eine Rekalibration nach dem Weaning vom CPB bei intraoperativer Nutzung dieses Monitoringverfahrens.

Nach Meinung des Expertengremiums ist eine zusätzliche bedarfs-adaptierte Rekalibration bei Änderungen der patientenindividuellen vaskulären Compliance erforderlich.

Einschränkungen für die Nutzung der Pulskonturanalyse bestehen für Patienten mit erheblicher Arrhythmie, einer signifikanten Aorteninsuffizienz und einer peripheren Gefäßerkrankung.

Auch nach Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) hat der an einer physiologischen Pulskurve orientierte Algorithmus der Pulskonturanalyse zur Berechnung des HZV keine Gültigkeit mehr, da das Aufblasen des Ballons nach Aortenklappenschluss die

normale aortale Pulskontur durch einen zweiten Druckanstieg verändert. Somit schließt der Einsatz einer IABP die Nutzung dieser Technik aus, bis ein Algorithmus entwickelt und validiert worden ist, der die Veränderungen der Pulskontur durch eine IABP berücksichtigt.

3.2.6. Alternative Verfahren der Thermodilution

Ein alternatives Verfahren der Indikatorverdünnung zur Bestimmung des Herzzeitvolumens stellt die Lithiumdilution dar. Linton et al. zeigten für dieses Verfahren eine gute Übereinstimmung bei der Erfassung des HZV bei kardiochirurgischen Patienten im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution (303). Auch eine kontinuierliche Erfassung des HZV basierend auf der arteriellen Pulswellenform nach initialer Kalibration mittels der Lithiumdilution zeigte äquivalente Werte im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution (190).

Auch Mora untersuchte die LiDCo Technologie im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Es wurden 30 Patienten eingeschlossen und insgesamt 220 gepaarten Messungen analysiert. Das mittels PAK und LiDCO gemessene HZV lag jeweils zwischen 2,3 und 11,0 bzw. 2,6 und 10,8 l/min, Die Mittelwerte (SD) betrugen 6,1 (1,6) und 6,2 (1,9) l/min, Die Korrelation lag bei 0,82, der mittlere Unterschied

0,28 l/min (LOA 1,96 bis -1,41 l/min). Der prozentuale Fehler lag bei akzeptablen 27% (356). In Deutschland hat sich dieses Verfahren bis zum heutigen Zeitpunkt jedoch nicht durchgesetzt (249).

Ein weiteres alternatives Monitoringverfahren (unkalibrierte Pulskonturanalyse) ermöglicht basierend auf der arteriellen Pulskonturanalyse neben der kontinuierlichen Erfassung des HZV, dem Schlagvolumen und dem Schlagvolumenindex, den Schlagvolumenvariationen und dem systemischen Gesamtwiderstand auch die kontinuierliche Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung. Dies wird im Kapitel unkalibrierte Pulskonturanalyse näher behandelt.

3.2.7 GEDVI

Das mittels der transpulmonalen Thermodilution bestimmte globale enddiastolische Volumen (GEDV) stellt die Summe der enddiastolischen Volumina beider Vorhöfe und Ventrikel dar. Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) setzt sich definitionsgemäß aus dem globalen enddiastolischen Volumen (GEDV) und dem Volumen der Lungenstrombahn zusammen. Das Volumen der Herzkammern (GEDVI) beträgt beim Gesunden ca. 75% des intrathorakalen Blutvolumens, weswegen es als Indikator der gesamten kardialen Vorlast

angesehen werden kann. Aus der Thermodilutionskurve kann nicht nur das HZV, sondern weitere Volumenparameter berechnet werden. Das gesamte Verteilungsvolumen für Kälte im Thorax, das Intrathorakales Thermovolumen (ITTV) errechnet sich aus dem Produkt des Herzzeitvolumens und der mittleren Durchgangszeit eines Indikators (die Zeit von der Injektion des Indikators in den rechten Vorhof bis zum Erscheinen in der Aorta). Das Volumen der größten einzelnen Mischkammer für Kälte im Thorax, das pulmonale Thermovolumen (PTV), errechnet sich aus dem Herzzeitvolumen multipliziert mit der exponentiellen Abfallzeit der Thermodilutionskurve. Dieser Zeitraum repräsentiert das Mischverhalten des Indikators in der größten einzelnen Mischkammer. Das GEDV berechnet sich aus der Differenz zwischen intrathorakalem und pulmonalem Thermovolumen. Der globale enddiastolische Volumen Index ist das GEDV auf die Körperoberfläche bezogen. Das ITBV kann entweder durch Doppelindikator dilution direkt gemessen werden oder aber aus dem GEDV gerechnet werden. Das ITBV ist 25% höher als das GEDV (413).

Die Messung des GEDVI scheint bezüglich der Einschätzung der kardialen Vorlast der Messung des ZVD und des PAOP mittels PAK überlegen zu sein.

Die Arbeitsgruppe von Brock et al. untersuchte verschiedene Vorlastparameter bei hypovolämischen kardiochirurgischen Patienten in Bezug auf die Veränderungen des Herzzeitvolumens vor und nach der Gabe von 1000 ml Hydroxyethylstärke. Sowohl der ZVD und PAOP als auch das ITBV stiegen signifikant nach Volumengabe, bei signifikant erhöhten Werten des CI und des SVI, an. Es zeigte sich aber keine signifikante Korrelation zwischen den prozentualen Veränderungen des SVI im Vergleich zum ZVD, respektive des PAOP, wohingegen die prozentualen Veränderungen des ITBV eine Korrelation zum SVI aufwiesen. Auch bei der Wiederholung der Messungen nach einstündiger Pause ohne Flüssigkeitszufuhr- oder Verlust zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des Cardiac Output oder des intravaskulären Volumens, während die kardialen Füllungsdrücke signifikant sanken (58).

Diese Ergebnisse korrespondieren mit anderen Studienresultaten. Lichtwarck-Aschoff et al. zeigten eine gute Korrelation zwischen Veränderungen des ITBV und des CI unter verschiedenen Beatmungsmodi bei kritisch kranken Patienten, aber keine mit kardialen Füllungsdrücken (299). Hoeft et al. zeigten ebenfalls eine gute Korrelation zwischen intravaskulären Volumina und dem SVI (210). Ebenso beschrieb Wiesenack et al. eine guten Korrelation zwischen Veränderungen des ITBV und des HZV, respektive dem SVI (543).

Das GEDVI (ITBV) stellt einen volumetrischen Parameter zur Abschätzung der kardialen Vorlast dar und kann somit als diagnostischer Wegweiser bei Veränderungen des Herzzeitvolumens dienen. Klinischer Vorteil gegenüber der Messung des PAOP mittels des PAK als Vorlastparameter ist die präzisere Erfassung auch unter kontrollierter Beatmung mit hohem PEEP und in Phasen einer inkonstanten myokardialen Compliance (565).

Die Arbeitsgruppe von Reuter et al. ermittelte bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten in einer prospektiven klinischen Studie jeweils vor und nach einer Volumengabe anhand echokardiographischer Untersuchungen einen linksventrikulären EDAI von $8 \pm 1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ respektive $9,5 \pm 1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Die entsprechenden Werte des ITBVI beliefen sich korrespondierend dazu auf $877 \pm 195 \text{ ml}/\text{m}^2$ und $967 \pm 180 \text{ ml}/\text{m}^2$. Das mittels der Pulskonturanalyse bestimmte ITBVI zeigte damit innerhalb dieses Bereiches eine gute Übereinstimmung mit Normalwerten des EDAI (429).

Trof et al. untersuchten an 32 postoperativen hypovolämischen beatmeten Patienten die Vorhersagekraft und Monitoring von Volumenreagibilität von kardialen Füllungsvolumina und -drücken in Bezug auf die systolische kardiale Funktion (GEF, normal 25 bis 35%). Es wurden insgesamt 96 Volumenchallenges untersucht und in 2 Gruppen eingeteilt, positive Volumenchallenge ($\geq 10\%$ Anstieg des HI) und negative Volumenchallenge (HI-Anstieg $< 10\%$). Von 36 Volumenchallenges bei Patienten mit einer $\text{GEF} < 20\%$ zeigte sich bei 8 Volumenchallenges ein Anstieg des HI $\geq 15\%$ und bei 17 Fällen einen HI-Anstieg $\geq 10\%$. Bei Patienten mit einer $\text{GEF} \geq 20\%$ gab es in 7 Fällen einen Anstieg des HI $\geq 15\%$ und mehr als 10% bei 17 Volumenchallenges von insgesamt 60 Volumengaben. Die Area under the Curve (AUC-ROC) für GEDVI bei Patienten mit einer $\text{GEF} \geq 20\%$ betrug 0,72 ($p = 0,002$) für die Vorhersage eines Anstiegs des HI $\geq 10\%$ und 0,89 ($p < 0,001$) für einen HI-Anstieg von $\geq 15\%$, der jeweils beste Cutt-off betrug 890 bzw. 623 ml/m^2 . Bei Patienten mit einer $\text{GEF} < 20\%$ zeigte sich eine schlechtere Korrelation mit dem GEDVI (HI-Anstieg $\geq 10\%$: 0,56; $p = 0,511$; HI-Anstieg $\geq 15\%$: 0,62; $p = 0,33$). Bei Patienten mit einer niedrigen GEF zeigte sich eine bessere Korrelation mit den kardialen Füllungsdrücken (PAOP, CVP)(514).

Göpfert et al. untersuchten in einer prospektiven, randomisierten Untersuchung bei 100 kardiochirurgischen Patienten den Einfluss einer zielorientierten Therapie mit SVV, HI und optimierten GEDVI in Vergleich zur druckbasierten Therapie mittels MAD und ZVD, auf das Outcome der Patienten. In dieser Untersuchung wurde in der Goal-directed Gruppe (GC) zunächst das SVV auf $< 10\%$ optimiert und danach das optimale GEDVI für diesen Patienten

bestimmt. Dies wurde intraoperativ nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine bestimmt. Nach Aufnahme auf die ITS wurde die Therapie anhand des optimierten GEDVI, HI und MAD gesteuert. In der Kontrollgruppe (SG) waren die Zielwerte ein ZVD > 8 mmHg und ein MAD > 65 mmHg. Die Patienten der GC benötigten intraoperativ weniger Noradrenalin ($p = 0,002$). Auch postoperativ entwickelten die Patienten der GC signifikant weniger Komplikationen ($p = 0,004$), hatten eine kürzere ITS-Aufenthaltsdauer (GC, 42 ± 19 h; SG, 62 ± 58 h; $P = 0,018$) (163). Somit scheint eine individuell gesteuerte Therapie mittels dynamischen Parametern in Kombination mit den enddiastolischen Volumina der druckbasierten Volumentherapie bei kardiochirurgischen Patienten überlegen zu sein.

3.2.8 Mathematische Koppelung zwischen Herzzeitvolumen und ITBV

Die Berechnung des ITBV basiert auf den durch die transpulmonale Thermodilution generierten Werte des HZV (429); prinzipiell entsteht durch dieses Modell das methodische Problem einer theoretischen mathematischen Koppelung zwischen diesen beiden hämodynamischen Parametern (298). Eine mathematische Koppelung der beiden Parameter wurde jedoch durch zwei klinische Studien mit unterschiedlichem Untersuchungsansatz von Buhre et al. (62) und McLuckie et al. (337) ausgeschlossen.

3.2.9 Parameter der Vorlast

Eine Volumengabe zur Verbesserung der hämodynamischen Situation gehört zu den elementaren Maßnahmen bei kritisch Kranken. Wie wichtig prädiktive Parameter zur Einschätzung einer positiven oder negativen hämodynamischen Reaktion auf eine Volumengabe sind, zeigten Michard et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit. In den untersuchten Veröffentlichungen, die eine Vorhersagefähigkeit des hämodynamischen Resultates einer Volumengabe zum Ziel hatten, zeigte sich eine signifikante Steigerung des Schlagvolumens oder Herzzeitvolumens nach einer Volumenexpansion nur über einen unbefriedigenden weiten Bereich von 40% bis 72% der kritisch kranken Patienten (345).

Diese Ergebnisse unterstreichen den Bedarf an prädiktiven Verfahren zur Abschätzung eines positiven Effektes einer Volumengabe, um unnötige Volumengaben bei Patienten, die von einer Therapie mit vasoaktiven und inotropen Substanzen profitieren würden, zu vermeiden.

Der traditionelle Vorlastparameter ZVD, immer noch häufig genutzt zur Beurteilung der kardialen Vorlast, ist nur eine indirekte Messung eines volumetrischen Parameters und folgt den Veränderungen des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens unter positiver Überdruckbeatmung nicht.

Die Ergebnisse der Fragebogenerhebung der DGTHG und DGAI von 2007 unter kardiochirurgischen Intensivmedizinerinnen zeigten ein verändertes Spektrum des Monitorings der Volumentherapie. Der ZVD liegt mit 87% immer noch an der Spitze gefolgt vom MAD mit 84%, während hingegen der PAOP nur noch von knapp einem Drittel der Kliniker verwendet wird. Ein dynamischer Parameter zum Monitoring einer Volumentherapie, die 'Systolic Pressure Variation' (SPV), ist mit fast 15% vertreten. Die TEE und die Messung des ITBV wurden mit jeweils etwa 10% genannt und verzeichneten damit eine steigende Bedeutung im klinischen Alltag (249).

Der PAOP als Vorlastparameter ist in vielen Veröffentlichungen mit zum Teil divergierenden Ergebnissen beurteilt worden. Diese unterschiedlichen Ergebnisse spiegeln auch die methodischen und technisch immanenten Schwierigkeiten bei der Bestimmung des Wedge-Druckes wider. Abhängig von der Lage des PAK in Bezug auf die Westzonen, wird in den Zonen I und II der alveoläre Druck und nicht das angestrebte Äquivalent des linksatrialen Druckes erfasst. Zusätzlich beeinflussen intrathorakale Drücke bei mechanisch ventilierten Patienten die Reliabilität des PAOP und eine empfohlene Druckmessung unter diskonnektierter Beatmung, kann deletäre Folgen bei hypoxischen Patienten haben (40).

3.2.10 Schlagvolumenvariationen und Pulsdruckvariationen

Positive Beatmungsdrücke einer mechanischen Beatmung verursachen intermittierende Schwankungen der biventrikulären Vorlast. Dies führt zu deutlichen Variationen des Schlagvolumens und damit konsekutiv zu Variationen des systolischen arteriellen Druckes, sogenannten 'Systolic Pressure Variation' (SPV). Große SPV sind als Undulationen in der arteriellen Druckkurve sichtbar und als klinisches Zeichen einer Hypovolämie bekannt.

Systolische Pulsdruckveränderungen (SPV) und Pulsdruckvariationen (PPV), dem Quotienten aus der Differenz zwischen maximalen und minimalen Werten des Pulsdruckes und dem durchschnittlichen Pulsdruck während einer definierten Zeitperiode, haben sich als brauchbare Variablen der kardialen Vorlast in mehreren Studien erwiesen (262, 396).

Die arterielle Pulskonturanalyse ermöglicht die kontinuierliche Quantifizierung von linksventrikulärer Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PPV) in Echtzeit, die ursächlich für die Ausprägung der SPV sind. Die klinische Aussagekraft der Schlagvolumenvariationen hinsichtlich des Volumenmanagements bei kritisch Kranken wurde in Studien an kardiochirurgischen und nichtkardiochirurgischen Patienten untersucht. Reuter et al. untersuchten 20 Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff in Bezug auf Veränderungen der SVV respektive SPV nach einer Volumengabe und demonstrierten damit die enge Verbindung zwischen SVV und SPV. Nach der Volumengabe stieg der anhand der Pulskonturanalyse gemessene SVI von 40 ml/m² auf 50 ml/m², während hingegen die SVV von 23% auf 11% fielen. Die off-line errechneten SPV sanken von 16 mmHg auf 6 mmHg. Die Veränderungen der SVV und SPV zeigten eine signifikante Korrelation nach der Volumengabe. Auch die Δ SVI korrelierten mit den Ausgangswerten der SPV und der SVV vor Volumengabe ($r=0,60$ respektive $r=0,67$) (428). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Rex et al. untersuchten 14 Patienten mit einer LVEF > 30% unmittelbar nach ACVB-Eingriff in einer prospektiven klinischen Studie. Alle Patienten erhielten präoperativ eine β -Blockade und wurden mit einem Tidalvolumen von 8 ml/kg kontrolliert beatmet. Während der Studie erhielten die Patienten durchschnittlich eine positiv inotrope Unterstützung mit 0,01 μ g/kgKG/min (SD 0,01 μ g/kgKG/min) Adrenalin und 0,06 μ g/kgKG/min (SD 0,03 μ g/kgKG/min) Noradrenalin (431).

Um die Veränderungen der hämodynamischen Parameter auf ihre Aussagefähigkeit zu überprüfen wurden die Patienten in Anti-Trendelenburg-Lagerung und anschließend in Trendelenburg-Lagerung verbracht, die Messungen der Parameter erfolgten nach einer jeweils fünfminütigen Stabilisierungsphase. Alle gemessenen Parameter (MAD, ZVD, PAOP, HZV, SVI, LVEDAI) mit Ausnahme der Herzfrequenz, dem ITBV und dem SVR sanken signifikant nach Verbringung in die Anti-Trendelenburg-Lagerung im Vergleich zur Ausgangsmessung. Die SVV stiegen signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten. Nach Wechsel von der Antitrendelenburg-Lagerung in die Trendelenburg-Lagerung zeigten alle Patienten einen Anstieg des SVI von mehr als 5% und signifikante Veränderungen mit Ausnahme der Herzfrequenz und der SVR. Im Vergleich zu den Ausgangswerten waren die SVV als einziger Parameter signifikant mit den lagerungsbedingten Veränderungen des SVI

und HZV korreliert. Die statischen Vorlastparameter wie der ZVD oder der PAOP zeigten diese Korrelation nicht.

Reuter et al. untersuchten in einer prospektiv klinischen Studie 26 Patienten unmittelbar nach ACVB-Operation. Davon wiesen 12 Patienten eine EF < 35 % und 14 Patienten eine EF von > 50% auf. Die kontrollierte Beatmung erfolgte mit einem Tidalvolumen von 10 ml/kg. Auch in der Patientengruppe mit eingeschränkter linksventrikulärer EF zeigten die Veränderungen der SVV eine signifikante Korrelation ($r=-0,80$) mit den Veränderungen des Schlagvolumenindex nach einer schrittweise erfolgten Volumengabe (430).

Diese Arbeitsgruppe Wiesenack et al. untersuchte in einer prospektiven klinischen Studie 20 kardiochirurgische Patienten mit einer LVEF > 50% während eines ACVB-Eingriffs. Die kontrollierte Beatmung erfolgte mit einem Tidalvolumen von 10 ml/kg. Nach einer Volumengabe stiegen außer der Herzfrequenz die gemessenen Werte für das HZV, den SVI, MAD, ZVD und PAOP. Die SVV und der systemische Gesamtwiderstand sanken signifikant. Die Korrelation der Veränderungen der SVV (Δ SVV) nach Volumengabe mit den Ausgangswerten der SVV erwies sich als sehr gut. Allerdings zeigte sich keine Korrelation zwischen den Ausgangswerten der SVV und den prozentualen Veränderungen des HZV und des SVI nach Volumengabe in dieser Untersuchung. Während der Studie erfolgte keine Gabe von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen (544).

Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die SVV nicht zur Abschätzung eines positiven Effektes auf das Herzzeitvolumen und das Schlagvolumen nach Volumengabe geeignet seien. Kritikpunkte an dieser Studie waren eine weite Variationsbreite der Ausgangs-SVV vor Volumengabe ($13,6 \pm 8,1\%$) und eine fehlende Beurteilbarkeit des Volumenstatus der untersuchten Patientenpopulation durch andere Vorlastparameter (431). In einer weiteren Publikation untersuchten Wiesenack et al. 20 elektive ACVB-Patienten mit einer LVEF $\geq 30\%$. Die kontrollierte Beatmung erfolgte mit einem Tidalvolumen von 7 ml/kgKG. Die Messungen wurden bei stabiler hämodynamischer Situation und ohne Applikation von Katecholaminen oder vasoaktiven Substanzen durchgeführt. Nach einer definierten Volumengabe stiegen außer der Herzfrequenz die gemessenen Werte für das HZV, gemessen mittels transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse, das ITBVI, der SVI, MAD, MPAD, ZVD und PAOP signifikant an. Die Ausgangswerte der SVV ($r^2=0.66$) und PPV ($r^2=0.65$) korrelierten signifikant mit Δ SVI nach Volumengabe. Die SVV und PPV wiesen zu beiden Zeitpunkten, vor und nach Volumengabe, eine signifikante Korrelation auf

($r^2=0.72$). Die Blant-Altman-Analyse der gepoolten Daten der SVV und PPV wies einen Bias von 0,35% und Präzision von 4,02% auf. Während hingegen die Ausgangswerte der respiratorischen Schwankungen der aortalen Blutspitzengeschwindigkeit (Δv_{peak}) ($r^2=0.03$), ITBVI ($r^2=0.16$), ZVD ($r^2=0.12$) und PAOP ($r^2=0.06$) keine signifikante Korrelation zu ΔSVI nach Volumengabe aufwiesen. In der Untersuchung resultierte eine SVV > 10% mit einer Steigerung des SVI von mindestens 13%. Ein Schwellenwert zur Unterscheidung, ob eine Steigerung des SVI auf Volumengabe erfolgt, lies sich aber nicht definieren. So zeigten 13 Patienten nach Volumengabe einen Anstieg des SVI $\geq 20\%$ (23,1%-98,4%), während hingegen bei 7 Patienten nur ein Anstieg < 20% resultierte. Die Autoren führten die präzisere Aussagefähigkeit der SVV und PPV hinsichtlich einer positiven Volumenreagibilität auf einen verbesserten Pulskonturalgorithmus im Vergleich zur Untersuchung des Jahres 2003 zurück (542).

Die Veränderungen der SVV werden aber nicht nur durch den Volumenstatus, sondern auch durch die an das Tidalvolumen der Beatmung gekoppelten intrathorakalen Drücke beeinflusst. Reuter et al. untersuchten 20 Patienten nach elektivem ACVB und einer Beatmung von 5 ml/kg bis zu 15 ml/kg. Der niedrigste Wert der SVV zu Untersuchungsbeginn zeigte sich bei einer Beatmung mit 5 ml/kg, der höchste bei 15 ml/kg. Nach einer Volumengabe, die bei 13 Patienten zu einem Anstieg des SVI von > 10 % führte, zeigten sich korrespondierende Ergebnisse. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den SVV und den entsprechenden Tidalvolumina vor und nach Volumengabe. Die Korrelation war nach Volumengabe größer bei konsekutiv kleineren SVV in den drei Gruppen. Angaben zur Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen, sowie zur LVEF der Patienten, wurden nicht veröffentlicht. Die Autoren folgerten aus diesen Ergebnissen, dass die SVV bei einem inadäquaten Volumenstatus auf einem ansteigenden Teil der Frank-Starling-Kurve durch die Vorlast und die Beatmungsdrücke beeinflusst wird und bei einem adäquaten Volumenstatus des Patienten nahezu nur noch durch die Beatmungsdrücke beeinflusst wird (427). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Sakka et al. untersuchte an 16 Patienten den Einfluss von ansteigenden Blutdruck und Beatmungsdrücken auf statistischen Vorlastparameter und dynamische Parameter (SVV, SPV). SVV fiel signifikant ab während eines akuten Anstiegs des Blutdrucks, SPV zeigte keine

Änderung. Im Gegensatz zum ZVD, stiegen SVV und SPV signifikant an während eines Anstiegs des Tidalvolumen (448).

Auch Geerts et al. konnte ähnliche Ergebnisse nachweisen und zeigen, dass PPV und SVV, Veränderungen des HZV durch „Passive Leg raising“ gut anzeigen können (155). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 2b bewertet.

Yazigi et al. untersuchten die Möglichkeit der Vorhersage einer Volumenreagibilität anhand der Pulsdruckvariabilität bei Patienten nach einer koronarchirurgischen Operation. Von 60 eingeschlossenen Patienten waren 41 Patienten Volumenreagibel (Responder). Im Gegensatz zum ZVD oder PAWP, war die PPV signifikant höher bei Patienten, die auf einen Volumenbolus mit einem Anstieg des HI reagierten ($22 \pm 6\%$ vs $9.3 \pm 3\%$, $p = 0,001$) im Vergleich zu den „Non-Respondern“ und korrelierte mit den prozentualen Veränderungen des Schlagvolumenindex nach der Volumengabe ($r = 0,47$, $p = 0,001$). Die AUC-ROC für PPV beträgt 0,85 (95% confidence interval 0.75–0.94). Der Cutt-off von 11,5% erlaubt eine Unterscheidung zwischen „Respondern“ und „Nonrespondern“ mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 74% (556). Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 2b bewertet.

Göpfert et al. untersuchte in einer prospektiven, randomisierten Untersuchung bei 100 kardiochirurgischen Patienten den Einfluss einer zielorientierten Therapie mit SVV, HI und optimierten GEDVI in Vergleich zur druckbasierten Therapie mittels MAD und ZVD, auf das Outcome der Patienten. In dieser Untersuchung wurde in der Goal-directed Gruppe (GC) zunächst das SVV auf $< 10\%$ optimiert. Weitere Zielparameter in der GC sind $HI > 2 \text{ l/min/m}^2$, $MAD > 65 \text{ mmHg}$ und $EVLWI \leq 12 \text{ ml/min}$. In der Kontrollgruppe (SG) waren die Zielwerte ein $ZVD > 8 \text{ mmHg}$ und ein $MAD > 65 \text{ mmHg}$. Die Patienten der GC benötigten intraoperativ weniger Noradrenalin ($p = 0,002$). Auch postoperativ entwickelten die Patienten der GC signifikant weniger Komplikationen ($p = 0,004$), hatten eine kürzere ITS-Aufenthaltsdauer (GC, $42 \pm 19 \text{ h}$; SG, $62 \pm 58 \text{ h}$; $P = 0,018$) (163). Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 1b bewertet

Bei der Nutzung der SVV und PPV zum Vorlast-Monitoring muss der Einfluss des Tidalvolumens beachtet werden und entsprechend die relativen Veränderungen im Zeitverlauf bei der Beurteilung des Volumenstatus des Patienten berücksichtigt werden.

Eine nachteilige methodische Einschränkung des Verfahrens der kontinuierlichen Erfassung der Schlagvolumenvariationen ist die Bedingung einer kontrollierten mechanischen Beatmung. Auch ist die Einsatzfähigkeit bei einer bestehenden kardialen Rhythmusstörung eingeschränkt. Ebenso besteht momentan keine ausreichende Evidenz klinischer Studien zum Einsatz der SVV bei Patienten unter einer hochdosierten Therapie mit positiv inotropen und/oder vasoaktiven Substanzen und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $< 40\%$.

Zur Einschätzung der Volumenreagibilität beim Intensivpatienten kann als diagnostische Methode das Passive leg raising (PLR) herangezogen werden. Hiermit wird verhindert, dass die Patienten unnötig zuviel Flüssigkeit zugeführt bekommen. Zwei systematische Reviews und Metaanalysen aus dem Jahre 2016 untersuchten die Vorhersagekraft des Passive leg raisings in Bezug auf die Volumenreagibilität der Patienten. Monnet et al. schlossen 21 Studien mit über 900 Patienten in diese Veröffentlichung ein. Sie konnten eine hohe Sensitivität (0,85 (0,81–0,88)) und Spezifität 0,91 (0,88–0,93) für Veränderungen des HZVs ausgelöst durch das PLR zeigen. Die Area under the Curve war mit $0,95 \pm 0,01$ sehr gut in der Vorhersagekraft. Der beste Cutoff für den PLR induzierten Anstieg des HZVs betrug $10 \pm 2 \%$. Die Autoren schlussfolgerten, dass Veränderungen des HZV durch das PLR eine gute Vorhersagekraft in Bezug auf die Volumenreagibilität hat bei Patienten mit einem akuten Kreislaufversagen (354) .

Cherpanath et al. fanden eine ähnlich hohe Spezifität und Sensitivität des PLR in Bezug auf die Vorhersagekraft für Volumenreagibilität (92% (95% CI, 88–96) und 86% (95% CI, 79–92)) und eine Area under the curve von 0.95 (95% CI, 0.92– 0.98) (80). Beide Autorengruppen kamen zu dem Schluss, dass das PLR eine hohe diagnostische Vorhersagekraft der Volumenreagibilität in verschiedenen klinischen Situationen und Patientenkollektiven hat.

Konsensusmeinung des Expertengremiums sollten bei kontrolliert beatmeten Patienten im Sinusrhythmus zur Einschätzung der Volumenreagibilität dynamische Vorlastparameter eingesetzt werden. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad B und einem Empfehlungsgrad B bewertet.

Um eine Vorhersage über die Volumenreagibilität zu geben ohne dem Patienten unnötig Flüssigkeit zuzuführen, welches unter bestimmten Umständen (z.B. Rechtsherzversagen) schädlich sein könnte, soll nach Konsensusmeinung des Expertenkomitees ein PLR durchgeführt werden. Diese Empfehlung erhält aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz einen GoR von A.

3.2.11 Risiken

Scheer et al. untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit die Komplikationsrate von arteriellen Gefäßzugängen für das hämodynamische Monitoring. 11 Studien mit insgesamt fast 3.900 Punktionen wurden für den Zeitraum von 1978 bis 2001 in Bezug auf die Punktion der A. femoralis ausgewertet. Die häufigste Komplikation bestand in einer temporären Okklusion des Gefäßes mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 1,45%, schwerwiegende Komplikationen mit konsekutiv notwendiger Extremitätenamputation traten mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 0,18% auf. Komplikationen wie das Entstehen eines Pseudoaneurysmas, die Entwicklung einer Sepsis oder einer lokalen Infektion lag unter 1%. Blutungen wiesen eine Inzidenz von 1,58% und das Auftreten eines Hämatoms wurde in 6,1% der Fälle beschrieben (459).

Somit ist das Risiko der zur Nutzung der Pulskonturanalyse notwendigen arteriellen Punktion eines femoralen Gefäßes im Vergleich zur Komplikationsrate beim Pulmonalarterienkatheter relativ gering.

3.2.12 Zusammenfassung

Hinsichtlich der publizierten Daten erscheint die Pulskonturanalyse in der kardiochirurgischen Intensivmedizin eine valide Alternative zum Pulmonalarterienkatheter bei der Erfassung des Herzzeitvolumens auch in hämodynamisch instabilen Situationen zu sein, die sich durch eine deutlich geringere Invasivität auszeichnet.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums zeigt die kalibrierte Pulskonturanalyse bei postoperativen kardio-chirurgischen Patienten unter Beachtung der methoden-immanenten Limitationen eine gute Übereinstimmung zum Referenzverfahren der pulmonal-arteriellen Thermodilution und kann zum erweiterten hämodynamischen

Monitoring eingesetzt werden. Die Studien werden mit einem Evidenzgrad nach Oxford von C bewertet.

Diese Empfehlung wird dem Empfehlungs-Grad 0 bewertet. Bei Nutzung der Pulskonturanalyse erfordern Änderungen der patientenindividuellen vaskulären Compliance eine bedarfs-adaptierte Rekalibrierung des Systems.

Der mittels der transpulmonalen Thermodilution bestimmte GEDVI zeigen eine gute Korrelation zum LVEDAI. Die Parameter des GEDVI können somit die Diagnostik sinnvoll ergänzen und sind zur linksventrikulären Vorlastabschätzung dem ZVD und dem PAOP überlegen.

3.2.13 Unkalibrierte Pulskonturanalyse

Die unkalibrierte Pulskonturanalyse bedient sich im Wesentlichen der Methode der Pulskontur-HZV-Messung. Die kontinuierliche Messung des HZV über einen peripheren arteriellen Katheter durch eine Pulskonturanalyse findet ohne initiale, externe Kalibrierung, sondern mit Hilfe eines mathematischen Algorithmus, in den verschiedene Parameter wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten eingehen, statt. Dies erfolgt über einen Sensor, der auf der einen Seite mit der arteriellen Kanüle und auf der anderen Seite mit einem Monitor verbunden ist. Verschiedene Algorithmen berücksichtigen mit unterschiedlichen mathematischen Modellen mehrere für die Berechnung des vaskulären Widerstandes wesentliche Faktoren: Die Gefäßcompliance (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht des Patienten) und periphere Widerstandseffekte (die durch arterielle Kurvenformcharakteristika bestimmt werden).

3.2.14 Indikationen

Verschiedene Monitoring-Systeme bieten damit die Option, mittels arterieller Druckkurvenanalyse das kontinuierliche Herzzeitvolumen, das Schlagvolumen, die Schlagvolumen-Variation und den systemischen Gefäßwiderstand unter Einbeziehung des ZVD ohne primäre und konsekutive Kalibration zu erfassen. Als Gefäßzugang ist eine arterielle Kanülierung radial, brachial oder femoral Voraussetzung.

Berechnet wird primär das Schlagvolumen, welches nach Multiplikation mit der Pulsfrequenz das HZV ergibt.

3.2.15 Validierungsstudien

Die Arbeitsgruppe Sander et al. verglichen anhand von 30 kardiochirurgischen Patienten HZV-Messungen mittels PAC, transpulmonaler Thermodilution und unkalibrierter Pulskonturanalyse der ersten Generation. Die Messungen erfolgten bei hämodynamisch stabilen Patienten verschiedenen Zeitpunkten. Die Korrelation zwischen PAC und unkalibrierter Pulskonturanalyse der ersten Generation lag bei $r=0,53$, zwischen PAC und transpulmonaler Thermodilution bei $r=0,84$. Der Bias zwischen unkalibrierter Pulskonturanalyse und PAC lag bei $0,6 \text{ l/min}$ (LOA $-2,2$ bis $+3,4 \text{ l/min}$), der Bias zwischen PAC und transpulmonaler Thermodilution betrug $-0,1 \text{ l/min}$ (LOA $-1,8$ bis $+1,6 \text{ l/min}$). Der prozentuale Fehler zwischen PAC und transpulmonaler Thermodilution lag bei 30%, zwischen PAC und unkalibrierter Pulskonturanalyse bei 54% (455).

McGee et al. untersuchten anhand einer multizentrischen prospektiven Studie die Übereinstimmung bezüglich HZV-Messungen mittels PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse. Es erfolgte auf den jeweiligen Intensivstationen eine 3-stündliche Messung in den ersten 12 h und danach eine 4-stündliche Messung bis zum Erreichen des 24-stündigen Studienzeitfensters. 4 Zentren schlossen insgesamt von 86 Patienten ein. 69 Patienten hatten einen operativen Hintergrund, davon 27% kardiochirurgische Patienten und 15 Patienten waren internistisch. Der Bias zwischen unkalibrierter Pulskonturanalyse und intermittierender Thermodilution lag bei $0,20 \text{ l/min}$ mit einer Präzision von $\pm 1,28 \text{ l/min}$ (LOA $-2,36$ – $2,75 \text{ l/min}$). Der Bias zwischen kontinuierlicher HZV-Messung via PAK und intermittierender Thermodilution lag bei $0,66 \text{ l/min}$ mit einer Präzision von $\pm 1,05 \text{ l/min}$ (LOA $-1,43$ – $2,76 \text{ l/min}$). Bei Betrachtung von Veränderungen des HZV über die Zeit (ΔCO) lagen für die unkalibrierte Pulskonturanalyse 59% aller Werte im Bereich von $\pm 15\%$ im Vergleich zur intermittierenden Thermodilution. Im Bereich $\pm 30\%$ lagen 96% der Werte. Die korrespondierenden Werte lagen für die kontinuierliche HZV-Messung via PAK bei 58% und 95% (336).

Cannesson et al. untersuchten 11 konsekutive ACVB-Patienten. Die Messungen erfolgten intraoperativ und alle 4 h auf ITS. 166 Datenpaare, darunter 66 intraoperativ und 100 postoperativ erfasst, gingen in die Analyse mit ein. Das mittels PAK gemessene HZV lag zwischen $2,0$ und $7,6 \text{ l/min}$, das mittels unkalibrierter Pulskonturanalyse gemessene HZV lag zwischen $1,9$ und $8,2 \text{ l/min}$. Die Durchschnittswerte zeigten eine signifikante Differenz mit

4,47±1,08 l/min für den PAK und 4,74±0,94 l/min für die unkalibrierte Pulskonturanalyse. Der Bias für alle erfassten Werte zwischen PAC und unkalibrierter Pulskonturanalyse lag bei -0,26±0,87 l/min. Die Analyse der intraoperativen Werte zeigten einen Bias von -0,37±0,82 l/min. Auch hier unterschieden sich die HZV-Durchschnittswerte signifikant. Die postoperativen Werte zeigten einen Bias von -0,17±0,85 l/min, jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Durchschnitts-HZV. Beide Monitoring-Verfahren zeigten nach einer Volumengabe von 500 ml HAES über einen Zeitraum von 10 min noch vor Sternotomie einen signifikanten Anstieg des HZV. Die prozentualen Veränderungen des HZV gemessen mittels PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse wiesen keine signifikanten Differenzen auf (34±32% respektive 30±23%). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den prozentualen Veränderungen nach Volumenexpansion ($r=0,72$). Es zeigten sich bei 155 Messpaaren keine signifikanten Unterschiede bei den prozentualen Veränderungen des HZV zwischen zwei konsekutiven Messzeitpunkten. Es zeigte sich hingegen eine signifikante Korrelation zwischen den prozentualen Veränderungen des HZV zwischen zwei konsekutiven Messungen (71).

Breukers et al. führten eine Studie mit 20 konsekutiven Patienten mit PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse durch (15 ACVB-Eingriffe, 2 Klappeneingriffe und 3 Kombinationseingriffe; 17 mit HLM, 3 OPCAB). Hinsichtlich der unkalibrierten Pulskonturanalyse wurde eine Version mit 20-sekündigem Analysefenster verwendet. Einschlussvoraussetzung war das Vorliegen eines Sinusrhythmus und keine Präsenz einer hämodynamisch relevanten Trikuspidalinsuffizienz. Die Messwerte wurden postoperativ bei Aufnahme auf ITS, 3 Stunden danach und am folgenden Morgen erhoben. Die durchschnittlichen simultan gemessenen HZV-Werte lagen für die intermittierende Thermodilution mittels PAK zwischen 2,8 l/min und 10,3 l/min und für die unkalibrierte Pulskonturanalyse bei 3,3 l/min und 8,8 l/min. Der Variationskoeffizient für alle PAC-Messungen lag bei 7,3% respektive bei 3,0% für die unkalibrierte Pulskonturanalyse. Der Bias lag bei -1,04 (LOA -2,14 - 1,87) mit einer Präzision von ±1,00 l/min. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation für beide Monitoring-Verfahren ($r^2=0,55$) und eine Tendenz zur Überschätzung des HZV bei niedrigen Werten und einer Unterschätzung bei hohen Werten durch die unkalibrierte Pulskonturanalyse (55).

De Waal et al. verglichen transpulmonale Thermodilution, Pulskonturanalyse und unkalibrierte Pulskonturanalyse anhand von 22 kardiochirurgische Patienten intra- und postoperativ. In die Analyse flossen 184 Messpaare ein. Der Bias zwischen transpulmonaler

Thermodilution und unkalibrierter Pulskonturanalyse lag bei 0,00 l/min mit einer Präzision von 0,87 l/min (LOA -1,74 – 1,74 l/min) mit einer mittleren Irrtumswahrscheinlichkeit von 33%, der Bias zwischen Pulskonturanalyse und unkalibrierter Pulskonturanalyse lag bei -0,01 l/min mit einer Präzision von 1,08 l/min (LOA -2,18 – 2,16 l/min) mit einer mittleren Irrtumswahrscheinlichkeit von 40 % und der Bias zwischen transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse lag bei 0,02 l/min mit einer Präzision von 0,93 l/min (LOA -1,83 – 1,87 l/min) mit einer mittleren Irrtumswahrscheinlichkeit von 35%. Bei Betrachtung der einzelnen Messpunkte lag der Korrelationskoeffizient für die transpulmonale Thermodilution und unkalibrierter Pulskonturanalyse zwischen 0,53 und 0,8 und die Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 24% und 45%. Die größte Übereinstimmung der Werte zeigte sich nach CPB mit geschlossenem Sternum und auf der ITS. Die Korrelationskoeffizienten zwischen Pulskonturanalyse und unkalibrierter Pulskonturanalyse lagen zwischen 0,21 und 0,78 und die Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 26% und 56%. Es ist zu bemerken, dass nach CPB die Werte für die nicht rekalibrierte Pulskonturanalyse im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution bei $r=0,48$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 33% lagen. Nach Ausschluss dieser Werte für die Pulskonturanalyse, sprich ohne empfohlene Rekalibrierung, ergaben sich Korrelationskoeffizienten von 0,76, 0,72 und 0,85 mit Irrtumswahrscheinlichkeiten von 33%, 33% respektive 27% (104).

Die Arbeitsgruppe von Button et al. verglich HZV-Messungen anhand der intermittierenden Thermodilution und kontinuierlichen HZV-Messung via PAK mit der transpulmonalen Pulskonturanalyse und der unkalibrierten Pulskonturanalyse (Software-Version 1.07). Postoperative hämodynamische Zielparameter waren ein CI $> 2,0$ l/min/m² und ein MAD zwischen 65 und 75 mmHg. Der Zielhämatokrit lag bei $> 25\%$. Alle Patienten wurden postoperativ bei einer Frequenz < 80 /min durch einen externen Schrittmacher stimuliert. Die Messungen erfolgten intraoperativ und nach Aufnahme auf ITS über einen Zeitraum von 24 h. Die Studienpopulation umfasste 31 Patienten mit einer durchschnittlichen EF von 62,4% (SD 12,2%), die alle präoperativ einen Sinusrhythmus aufwiesen. 58% der Patienten unterzogen sich einem isoliertem ACVB- oder Klappeneingriff, 42% eine Kombinationseingriff. Während der Studienperiode konnte ein signifikanter Anstieg des CO und der Herzfrequenz verzeichnet werden, MAD, MPAD, ZVD und PAOP veränderten sich nicht signifikant. Intraoperativ lagen die HZV-Werte zwischen 2,4 und 7,5 l/min, postoperativ zwischen 3,1 und 9,3 l/min. Während der beiden ersten intraoperativen Messzeitpunkten

lagen die mittels Pulskonturanalyse und unkalibrierter Pulskonturanalyse gemessenen Werte signifikant über den Werten der intermittierenden Thermodilution. Die Bland-Altman-Analyse zeigte für alle Messzeitpunkte einen kontinuierlichen positiven Bias für alle 3 kontinuierlichen HZV-Messsysteme im Vergleich zur intermittierenden Thermodilution mittels PAK. Der maximale Bias zwischen unkalibrierter Pulskonturanalyse und intermittierender Thermodilution lag intraoperativ bei 0,6 l/min (LOA $\pm 1,8$ l/min) und postoperativ bei 0,2 l/min (LOA $\pm 2,5$ l/min). Die korrespondierenden Werte für die Pulskonturanalyse lagen bei 0,5 l/min (LOA $\pm 1,5$ l/min) respektive 0,2 l/min (LOA $\pm 3,8$ l/min) und für die kontinuierliche HZV-Messung via PAK bei 0,4 l/min (LOA $\pm 2,5$ l/min) respektive 0,5 l/min (LOA $\pm 2,2$ l/min) (68).

Manecke et al. untersuchten 50 postoperative kardiochirurgische Patienten über einen Zeitraum von 12 h. Die Messungen mit der unkalibrierten Pulskonturanalyse erfolgten bei 25 Patienten über einen radialen und bei 25 Patienten über einen femoralen arteriellen Zugang. 295 Messpaare gingen in die Analyse ein. Das gemessene HZV lag zwischen 2,77 l/min und 9,6 l/min. Der Bias zwischen intermittierender Thermodilution via PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse lag bei 0,55 l/min mit einer Präzision von 0,98 l/min. Der Bias zwischen kontinuierlicher HZV-Messung via Pak und unkalibrierter Pulskonturanalyse lag bei 0,06 l/min mit einer Präzision von 1,06 l/min. Der Bias zwischen intermittierender HZV-Messung und kontinuierlicher Messung via PAK lag bei 0,50 l/min mit einer Präzision von 0,66 l/min. Bei 21 Patienten erfolgte ein Vergleich der unkalibrierten Pulskonturanalyse zwischen radialen und femoralen Gefäßzugängen. Der Bias lag bei -0,15 l/min mit einer Präzision von 0,56 l/min. Nach Studienangaben lag bei keinem Patienten ein Vorhofflimmern vor (321).

Die Arbeitsgruppe von Senn et al. untersuchte 50 postoperative Patienten nach elektivem OPCAB hinsichtlich HZV-Messungen mit der unkalibrierten Pulskonturanalyse und der transpulmonalen Thermodilution respektive Pulskonturanalyse. Es erfolgte eine Bildung von zwei Gruppen mit jeweils 25 Patienten, in welchen jeweils ein Vergleich zwischen alter Software respektive neuer Software (Version 1.07) der unkalibrierten Pulskonturanalyse und transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse erfolgte. Es erfolgte die Weiterführung der operativen Sedierung während der Messperiode. Alle Patienten wurden durch einen externen Schrittmacher mit einer Frequenz zwischen 80 und 90 Schlägen pro Minute stimuliert. Die Beatmung erfolgte mit einem Tidalvolumen von 6-8 ml/kgKG. Einzige verwendete vasoaktive Substanz war Noradrenalin mit einer Dosierung von 0-10 µg/min. Die

Bland-Altman-Analyse zeigte einen Bias von $0,1 \pm 2,1$ l/min⁻¹ bei der alten Softwareversion mit einem prozentualen Fehler von 37,5% im Vergleich zur Messung des HZV mit transpulmonaler Thermodilution. Der Vergleich transpulmonale Thermodilution versus unkalibrierte Pulskonturanalyse mit neuer Software ergab einen Bias von $-0,3 \pm 1,1$ l/min⁻¹ und einen prozentualen Fehler von 21,6%. Der Vergleich zwischen Pulskonturanalyse und transpulmonaler Thermodilution zeigte einen Bias von $-0,2 \pm 1,4$ l/min⁻¹ mit einem prozentualen Irrtum von 25% in der Messgruppe mit alter Software und einen Bias von $-0,2 \pm 1,3$ l/min⁻¹ mit einem prozentualen Irrtum von 25,5% in der Messgruppe mit neuer Software. Es erfolgte während der Messreihe keine Rekalibrierung der Pulskonturanalyse (470).

Ostergaard et al. verglichen HZV-Messungen mittels PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse (Version 1.0) bei 27 CABG-Patienten nach Anästhesieeinleitung. Der Median der LVEF lag 40%. Ausschlusskriterien für die Studie waren Klappenvitien, intrakardiale Shunts und Arrhythmien. Zwei Patienten wurden aufgrund einer hämodynamischen Instabilität respektive eines technischen Problems aus der Analyse ausgeschlossen. Während der Studienmessungen erhielt keiner der Patienten positiv inotrope oder vasoaktive Substanzen. Der Bias des HZV betrug zwischen PAK und unkalibrierter Pulskonturanalyse $-0,51$ l/min⁻¹ (95% CI $\pm 0,39$), (LOA) $\pm 1,87$ l/min⁻¹ (95% CI $\pm 0,66$) mit einem prozentualen Fehler von 48% (568).

Auch Hadian et al. konnte ähnlich hohe Abweichungen in seiner Studie an 20 postoperativen herzchirurgischen Patienten nachweisen. Auch hier betrug der mittlere Bias $-0,43$ l/min (LOA $\pm 3,37$) und der prozentuale Fehler 59% im direkten Vergleich von HZV Messungen mittels FloTrac und PAK. Aber auch im Vergleich mit anderen mittels Thermodilution gemessenen HZV-Werten (PiCCO und LiDCO) zeigten sich ein hoher Bias und LOA $-0,63 \pm 2,97$ l/min (LiDCO-FloTrac) und $-0,67 \pm 3,44$ l/min (PiCCO-FloTrac), und ein klinisch nicht akzeptabler prozentualer Fehler von 53% (LiDCO-FloTrac) und 61% (PiCCO-FloTrac)(186).

Nicht viel anders stellen sich die Ergebnisse von Hamm et al. dar. Auch hier war das Ziel der Studie das Herzzeitvolumen zwischen PAK und FloTrac (Vigileo) zu vergleichen bei Patienten nach einer koronaren Bypassoperation. 9 Patienten wurden eingeschlossen und es wurden über die ersten 24 Stunden nach der Operation 6492 Datenpaare gesammelt. Es wurde sowohl der mittels Thermodilution gemessene Mittelwert des HZV mit dem HZV des FloTrac Systems verglichen wie auch die kontinuierliche HZV Messung des PAKs. Das FloTrac System

wies einen Bias von -0,1 l/min auf aber einen hohen prozentualen Fehler von 48% im Vergleich zur nicht kontinuierlichen Messung des PAK. Auch im Vergleich mit der kontinuierlichen HZV-Messung des PAKs zeigte das FloTrac-System einen hohen, klinisch nicht akzeptablen, prozentualen Fehler von 46% (191).

Auch Broch et al. untersuchte bei 42 Patienten mit einer geplanten koronaren Bypass-Operation die Genauigkeit der Messung des Herzindex mit der Pulse Power Analyse (CI_{PP}) mit intermittierender Thermodilution vor und nach Herz-Lungen-Maschine im Vergleich zum kalibrierten PICCO-System (CI_{TPTD}). Es wurde zusätzlich der CI_{PP} vor und nach Kalibration mit dem CI_{TPTD} . Vor der Herz-Lungenmaschine zeigte sich keine Korrelation zwischen dem unkalibrierten CI_{PP} und CI_{TPTD} ($r^2 = 0,04$, $p = 0,08$) und ein hoher prozentualer Fehler von 86%. Höhere mittlere Blutdruckwerte korrelierten signifikant mit dem unkalibrierten CI_{PP} ($r^2 = 0,26$, $p < 0,0001$). Nach der Herz-Lungen-Maschine korrelierte der kalibrierte CI_{PP} signifikant mit dem CI_{TPTD} ($r^2 = 0,77$, $p < 0,0001$) mit einem prozentualen Fehler von 28%. Veränderungen des kalibrierten CI_{PP} ($\Delta CI_{PPcal.}$) korrelierten nur nach der Herz-Lungenmaschine mit den Änderungen des CI_{TPTD} (ΔCI_{TPTD}) ($r^2 = 0,52$, $p = 0,005$). Die Autoren schlussfolgerten dass die unkalibrierte Herzindexmessung mittels Pulse Power Analyse signifikant durch den mittleren arteriellen Blutdruck beeinflusst wird und das Herzzeitvolumen im Vergleich zur Thermodilution nicht valide vorhersagen kann. Nur das kalibrierte Verfahren konnte in dieser Untersuchung Änderungen der Hämodynamik suffizient nachvollziehen. (57). Vier Jahre später untersuchte Broch et al. erneut die Genauigkeit der Herzindexmessung des minimalinvasiven nicht-kalibrierten PulsioFlex Systems im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution vor und nach Herz-Lungen-Maschine. Wiederum konnte er zeigen, dass die Messung des nicht-kalibrierten Systems eine schlechte Korrelation mit der transpulmonalen Thermodilution zeigt und sich dies in hohen prozentualen Fehlern von 62 and 49 % widerspiegelt (56)

Vetrugno et al. untersuchten die Genauigkeit des Vigileo/FloTrac System im Vergleich zum kontinuierlich und intermittierend gemessenen HZV des PAKs bei Patienten mit einer moderat eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion. Bei insgesamt 20 Patienten wurden 360 Datenpaare gesammelt. Der mittlere Bias zwischen dem intermittierend gemessenen HZV des PAKs und dem FloTrac-HZV betrug $0,50 \pm 1,72$ l/min und der prozentuale Fehler (PE) lag bei 37%. Der mittlere Unterschied beim kontinuierlich

gemessenen PAK-HZV und dem FloTrac-HZV war $0,06 \pm 1,84$ l/min, der PE 37,80%. Die Korrelation zwischen intermittierendem PAK-HZV und dem FloTrac-HZV lag bei 0,7, bei dem kontinuierlich gemessenen PAK-HZV 0,73 (523).

Hofer et al. untersuchten die prädiktive Aussagekraft der SVV basierend auf der kalibrierten- respektive der unkalibrierten Pulskonturanalyse nach OPCAB-Eingriffen. Eingeschlossen wurden 40 Patienten mit einer LVEF von $56,1 \pm 10\%$. Die Datenerhebung erfolgte postoperativ auf ITS bei sedierten, relaxierten und kontrolliert beatmeten Patienten mit einem Tidalvolumen von 8 – 10 ml/kgKG. Alle Patienten wurden mittels externen Schrittmacher mit einer Frequenz zwischen 80 – 90/min stimuliert. Die Messungen erfolgten 15 min vor und 15 min nach Umlagerung der Patienten aus einer 30°-Oberkörperhochlagerung in eine 30°-Oberkörpertieflagerung. Nach Umlagerung kam es zu einer signifikanten Zunahme des MAD, CO, SV, ZVD und GEDV bei unveränderter Herzfrequenz. Die SVV und PPV nahmen signifikant ab ($SVV_{\text{Unkalibrierte Pulskonturanalyse}}$ von 14 ± 4 auf $8 \pm 3\%$ und $SVV_{\text{Kalibrierte Pulskonturanalyse}}$ von 16 ± 5 auf $9 \pm 4\%$). Bei 4 Patienten konnte eine Zunahme des SV um $> 25\%$ verzeichnet werden, die korrespondierenden SVV $_{\text{Unkalibrierte Pulskonturanalyse}}$ lagen bei $16 \pm 4\%$ und $SVV_{\text{Kalibrierte Pulskonturanalyse}}$ bei $19 \pm 5\%$. Bei Patienten mit einer SV-Zunahme $< 10\%$ lagen die korrespondierenden Werte der $SVV_{\text{Unkalibrierte Pulskonturanalyse}}$ bei $9 \pm 2\%$ und $SVV_{\text{Kalibrierte Pulskonturanalyse}}$ bei $11 \pm 3\%$. Die Ergebnisse einer ROC-Analyse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Monitoring-Verfahren, um einen Anstieg des SV $> 25\%$ vorherzusagen. Der optimale Schwellenwert lag für die $SVV_{\text{Unkalibrierte Pulskonturanalyse}}$ bei 9,6% (Sensitivität 91% und Spezifität 83%) und für die $SVV_{\text{Kalibrierte Pulskonturanalyse}}$ bei 12,1% (Sensitivität 87% und Spezifität 76%)(212).

Auch Geerts et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass PPV und SVV gemessen mit dem Modelflow (Com; FMS, Amsterdam, The Netherlands) Veränderungen des HZV durch „Passive Leg raising“ gut abbilden können (155). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 2b bewertet.

Die Arbeitsgruppe von Sander et al. führte einen Vergleich von HZV-Messungen via unkalibrierter Pulskonturanalyse in einer radialen Arterie und der Aorta ascendens vor und nach CPB unter stabilen hämodynamischen Bedingungen durch. Die Messungen erfolgten vor und nach CPB bei eröffnetem Thorax. 84 parallele Messpaare wurden anhand von 21 Patienten ermittelt. Sowohl vor CPB Es zeigte sich sowohl vor eine signifikante Korrelation

der Ergebnisse zwischen aortaler und radialer Abnahme ($r=0,477$, $p=0,02$), als auch nach HLM-Abgang ($r=0,65$, $p=0,02$). Der Bias betrug $0,1 \text{ l/min}$ (LOA $-1,9+2,2 \text{ l/min}$) respektive $0,1 \text{ l/min}$ (LOA $-2,7+2,5 \text{ l/min}$) (453).

Weitere Studien untersuchten das nicht-kalibrierte Pulskonturverfahren unter speziellen Bedingungen, wie z.B. systemische Widerstandsänderungen oder Gabe von Inotropika und Katecholaminen.

Sotomi et al. untersuchten an 50 postoperativen Patienten den Einfluss des SVR auf die HZV Messung mittels FloTrac/VigileoTM System (v. 3.02) im Vergleich zu Messungen mit dem Pulmolarterienkatheter (PAC-CO). Der Bias zwischen den beiden Messungen $0,5 [0,1, 0,0] \text{ L/min}$ und die LOA rangierten zwischen $-2,4$ bis $3,3 \text{ L/min}$. Der prozentuale Fehler betrug 60.3%. Die Regressionsanalyse für den systemischen Widerstand und der Unterschied zwischen den beiden Messungen zeigte, dass der Bias eine positive Korrelation mit dem SVR hat. Die Autoren schlussfolgerten dass die HZV Messung mittels FloTrac/Vigileo System eine befriedigende Übereinstimmung mit dem PAC-CO zeigt, wenn der systemische Widerstand im Normbereich liegt (484).

Barile et al. untersuchten in einer prospektiven Studie bei 59 postoperativen Patienten mit anhaltend hohen Dosen von Inotropika und/oder der Notwendigkeit einer IABP zur Therapie eines Low Cardiac Output-Syndroms die Unterschiede des mittels PAK gemessene HI und des mittels Most-Care (powered by the pressure-recording analytic method [PRAM]; Vytech HealthTM, Padova, Italy) gemessenen HI. Die mittleren HI Werte waren $2,94 \pm 0,67 \text{ L/min/m}^2$ gemessen mit PRAM und $2,95 \pm 0,63 \text{ L/min/m}^2$ gemessen mit PAK und zeigten somit keine signifikanten Unterschiede. Bei klinisch instabilen Patienten ohne Vorhofflimmern zeigte sich eine niedriger Bias mit LOA $0,047 \pm 0,395 \text{ L/min/m}^2$ und ein akzeptabler prozentualer Fehler von 29%, während es bei Patienten mit Vorhofflimmern zu einer höheren Abweichung zwischen den beiden Methoden kam (Bias $0,195 \pm 0,885 \text{ L/min/m}^2$) und der prozentuale Fehler auf 69% anstieg. Die Autoren schlussfolgerten, dass dieses System bei hämodynamisch instabilen Patienten mit einem Sinusrhythmus durchaus für die HI Messung mit validen Daten herangezogen werden kann, dies aber bei Patienten mit Rhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern) nicht angewendet werden sollte, da es zu großen Abweichungen bei den Messungen im Vergleich zur Standardmethode kommen kann (26).

Zu anderen Ergebnisse des PRAM-CO MostCare monitoring set (Vygon GmbH & Co. KG, Aachen, Germany) kam Paarmann et al. in ihrer Untersuchung im Vergleich zum PAK gemessenen HZV. In dieser Untersuchung an 23 postoperativen nicht beatmeten herzchirurgischen Patienten mit 46 gepaarten Messwerten kamen die Autoren auf einen prozentualen Fehler von 87% (384). Es stellt sich die Frage, ob diese starke Abweichung eventuell auch durch die spontan atmenden Patienten zu erklären ist, da in der Studie von Barile et al. nur Patienten eingeschlossen worden sind, die kontrolliert beatmet wurden (26).

3.2.16 Risiken

Bei Nutzung der unkalibrierten Pulskonturanalyse ist nur eine invasive arterielle Druckmessung erforderlich. Die Risiken reduzieren sich damit auf die einer arteriellen Kanülierung.

3.2.17 Zusammenfassung

Klinische Untersuchungen intra- und postoperativ zeigten divergierende Ergebnisse hinsichtlich der Reliabilität und Validität dieses Monitoring-Verfahrens für kardiochirurgische Patienten. Ausschlaggebend für die Genauigkeit des Messverfahrens sind die klinischen Ausgangsbedingungen, so zeigten Untersuchungen an Patienten mit Vorhofflimmern, hohen Katecholamindosen, akuten Änderungen des peripheren Widerstands oder Spontanatmung deutliche Unterschiede in den HZV Messungen im Vergleich zum Standardverfahren mittels PAKs. Bei diesem Patientenkollektiv sollten nicht-kalibrierte Verfahren zur alleinigen Bestimmung des HZV nur mit Vorsicht eingesetzt werden und ggf. eine Kontrolle der Messung anhand von alternativen Verfahren wie beispielweise der Echokardiographie erfolgen.

3.2.18 Nicht invasive Pulskonturanalyse

In den letzten Jahren fanden neue Technologien zur kontinuierlichen, nicht-invasiven Blutdruckmessung zunehmende Beachtung im klinischen Bereich. Sie beruht auf einer Volume-Clamp-Methode, die in den 70er Jahren erstmalig durch den tschechischen Physiologen Prof. J. Peňáz vorgestellt wurde (395).

Durch Weiterentwicklung der Methode wurden in den letzten 10 Jahren mehrere Produkte mit unterschiedlichen technologischen Umsetzungskonzepten auf den Markt gebracht, die eine kontinuierliche Blutdruckmessung und Herzzeitvolumenmessung, sowie die Messung von dynamischen Parametern (SVV, PPV) anhand von Pulskonturanalysen möglich machen.

Bogert et al. untersuchten die Validität des mittels Nexfin Systems gemessenen HZV im Vergleich zum PAK gemessenen HZV bei 25 wachen Patienten nach einem koronarchirurgischen Eingriff. Der mittlere Unterschied zwischen beiden gemessenen HZV betrug 0,44 (0,81) l/min, der prozentuale Fehler lag unter der klinisch relevanten Grenze von 30% und somit schlussfolgerten die Autoren, dass die beiden Methoden austauschbar sind und bei wachen stabilen Patienten valide die Änderungen des HZV anzeigen (49).

Fischer et al. untersuchte auch bei 50 postoperativen, kardiochirurgischen Patienten die Genauigkeit des Nexfin Systems. Beim mittels Nexfin gemessenen Herzindex zeigte sich hier allerdings ein hoher prozentualer Fehler von 50% beim Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex (141).

Bubenek-Turconi et al. verglichen das Herzzeitvolumen nicht-invasiv gemessen mit Nexfin mit dem invasiv mittels PAK gemessenen Herzzeitvolumen vor und nach einer Vorlaständerung (Volumenchallenge bzw. Passive leg raising). Es wurden bei 22 postoperativen Patienten eine Volumenchallenge durchgeführt und bei 6 Patienten ein passive leg raising. Das HZV wurde mit beiden Methoden zeitgleich ermittelt. Die Volumenchallenge wurde gegebenenfalls wiederholt, sodass 47 Datenpaare zur Auswertung vorlagen. Die Baseline HZV-Messung betrugen im Mittel $4,9 \pm 1,1$ (mean (\pm SD)) für das PAK-HZV und $5,0 \pm 1,4$ l/min für das nichtinvasiv gemessene HZV. Der mittlere Unterschied lag bei $0,1 \pm 1,0$ l/min (95% Intervall $-2,5 - 2,4$ l/min) und einem prozentualen Fehler von 39%. Nach Änderung der Vorlast (durch Volumengabe oder Passive leg raising) betrug das mittlere PAK-HZV $5,6 \pm 1,3$ l/min und für das nicht-invasiv gemessene HZV $5,6 \pm 1,5$ l/min, der Bias lag bei $-0,0 \pm 1,1$ (95% Intervall $-2,6 - 2,7$ l/min) und einem prozentualen Fehler von 38%. Der Korrelationskoeffizient betrug vor und nach Vorlastveränderung 0,71 (95% Konfidenzintervall 0,53–0,82) und 0,70 (95% Konfidenzintervall, 0,52–0,82). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass das Nexfin-System fähig ist, eine HZV Änderung $\geq 15\%$ (beim PAK-HZV) zu erkennen, die Area under the curve betrug 0,974 (95% CI, 0,93–0,99). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Nexfin-Technologie zwar relevante Unterschiede in der HZV-Messung im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter zeigt, aber Änderungen des HZVs durch Vorlaständerungen durchaus valide erkennen kann (59).

3.2.19 Zusammenfassung

Der Vorteil des Systems ist, dass es durch seine Nicht-Invasivität schnell am Patienten etabliert werden kann und durchaus dafür geeignet ist, HZV Änderung im perioperativen

Setting zu erkennen. Bei starken Änderung der klinischen Situation des Patienten, z.B. erhöhter Katecholaminbedarf oder erhöhter systemischer Widerstand sollte jedoch eine invasive HZV-Messung durchgeführt werden, da hier für die nicht-invasive Messung große, randomisierte Studie noch fehlen.

Kernempfehlungen	transpulmonale	Thermodilution	und	zugrundeliegende
<u>Pulskonturanalyse</u>				<u>Literatur/ LoE</u>
Die kalibrierte Pulskonturanalyse bei postoperativen kardio- chirurgischen Patienten zeigt unter Beachtung der Methoden- immanenten Limitationen eine gute Übereinstimmung zum Referenzverfahren der pulmonal-arteriellen Thermodilution und kann zum erweiterten hämodynamischen Monitoring eingesetzt werden.				(136) 3b (319) 3b (186) 3b (420) 3b Gesamt LoE: C
GoR 0				
Bei Herzchirurgischen Patienten soll zur Abschätzung der Volumenreagibilität das passive leg raising (PLR) eingesetzt werden.				(155) 2b (354) 2a (80) 2a Gesamt LoE: B
GoR A				
Bei kontrolliert beatmeten Patienten im Sinusrhythmus sollten zur Einschätzung der Volumenreagibilität dynamischen Vorlastparameter eingesetzt werden.				(428) 3b (427) 3b (448) 3b (155) 2b (556) 2b Gesamt LoE: C
GoR B				

3.3. Pulmonalarterienkatheter

Der Pulmonalarterienkatheter (PAK) gilt unbestritten seit 30 Jahren als Goldstandard des invasiven hämodynamischen Monitorings zur Messung des Herzzeitvolumens (319) und stellt nach Meinung von Intensivmedizinern unverändert ein nützliches Instrument bei der

Diagnose und Behandlung einer hämodynamischen Instabilität und der Einschätzung des Volumenstatus des kritisch kranken Patienten dar (515).

Seit Einführung alternativer Verfahren zur Herzzeitvolumenbestimmung und aufgrund der zunehmenden Verbreitung echokardiographischer Verfahren, insbesondere in der Kardioanästhesie, aber auch in der Intensivmedizin, wird der Einsatz des PAK allerdings auch in der Versorgung herzchirurgischer Patienten zunehmend kontrovers diskutiert und weniger verwendet.

Angestoßen wurde diese Auseinandersetzung über den klinischen Nutzen des Pulmonalarterienkatheters primär durch eine von Connors et al. veröffentlichte retrospektive Studie, die eine erhöhte Letalität, eine längere Krankenhausverweildauer und erhöhte Kosten bei Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigte, welche einen PAK erhielten (90). In der Folge wurden im intensivmedizinischen Bereich zahlreiche große, prospektiv randomisierte Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt, die keine erhöhte Letalität bei Einsatz eines PAK, allerdings aber auch keine klinischen Vorteile im Sinne einer Reduktion von Morbidität bei Nutzung eines PAK – Monitorings darstellen konnten (434). Limitierend muss im Hinblick auf diese Studien allerdings festgehalten werden, dass überwiegend nicht-chirurgische Patienten eingeschlossen wurden und insbesondere im Studienprotokoll entweder keine, oder aber kritisch zu hinterfragende Behandlungskonzepte hinterlegt waren. Letzteres betrifft z.B. die ESCAPE – Studie, bei der der PAK lediglich zum Monitoring des PAOP eingesetzt, aber alle anderen verfügbaren Variablen (HZV, SvO₂) keine Berücksichtigung fanden.

Im Gegensatz dazu wurde der PAK seit Einführung des Konzeptes der zielgerichteten perioperativen, hämodynamischen Optimierung durch Shoemaker und Mitarbeiter (475) in einer großen Zahl prospektiv randomisierter Studien bei chirurgischen „Hochrisikopatienten“ eingesetzt und die Patienten anhand vorgegebener Behandlungsprotokolle optimiert. Die Ergebnisse verschiedener aktuellen Meta-Analysen weisen dabei darauf hin, dass bei Patienten mit hohem Letalitätsrisiko im Kontext einer zielgerichteten Therapie der Einsatz eines PAK zu einer signifikanten Abnahme von Morbidität und Letalität führt (189).

In einer postalischen Befragung in Deutschland tätiger kardiochirurgischer Intensivmediziner steht der Pulmonalarterienkatheter mit 47,5% der genutzten Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings vor der TEE mit 44,7% an erster Stelle (248), wird aber im Vergleich mit einer früheren Umfrage weniger angewendet (2005 58,2%) (249). Als

Indikation der ersten Wahl für den Einsatz des PAK wurde primär das Monitoring einer pulmonalen Hypertonie (24,2%) genannt, gefolgt von der Messung des Herzzeitvolumens (22,6%). An dritter Position steht das Monitoring einer hämodynamischen Instabilität (19,2%). Als weitere Indikationen wurden die Messung der SvO₂ mit 6,5% und die Überwachung der Katcholamintherapie mit 3,2% angegeben. Im Gegensatz zur früheren Umfrage war die Messung des systemischen vaskulären Widerstandes keine Indikation mehr für die Anlage eines Pulmonalarterienkatheter (248, 249).

Die Entwicklung in Deutschland deckt sich mit Beobachtungen aus Kanada. Koo et al. untersuchten über 5 Jahre (2002-2006) die Anwendungsrate bei Intensivpatienten. Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendungsrate während der 5 Jahre von 16,4% auf 6,5% abfiel, Gründe für die Anwendung waren unter anderem ein hoher Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II Score), Zustand nach abdomineller Aortenaneurysmaoperation, kardiogener Schock, Gabe von vasoaktiven Substanzen und Patienten mit invasiver Beatmung (258). Gründe für die Anwendung von einem Pulmonalkatheter bei invasiver Beatmung könnten hier die gezielte Beeinflussung des pulmonalarteriellen Drucks, insbesondere bei Patienten mit Hyperkapnie und/oder pulmonalarterieller Druckerhöhung bei pulmonalen Pathologien gewesen sein.

3.3.1 Bestehende Leitlinien für den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters in der kardiochirurgischen Intensivmedizin

Die 2003 publizierten und seither leider nicht aktualisierten "Practice Guidelines For Pulmonary Artery Catheterization" der American Society of Anesthesiologists (ASA) subsumieren, dass eine widersprüchliche Evidenz aus den Ergebnissen von veröffentlichten Studien in Hinsicht auf einen Vorteil einer pulmonalarteriellen Katheterisierung bei kardiochirurgischen Patienten besteht (145). Die Bewertung der Evidenz erfolgt entsprechend des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 5.

Die im Folgenden näher beschriebenen Veröffentlichungen flossen in dieses Statement mit ein:

Unkontrollierte Beobachtungsstudien, die das Outcome von kardiochirurgischen Patienten, die ein PAK-Monitoring erhielten, untersuchten, haben durch die mangelnde Vergleichbarkeit der Daten von Patienten, die kein erweitertes hämodynamisches

Monitoring erhielten eine limitierte Aussagekraft. Eine kleine retrospektive Studie (Moore et al. 1978) zeigte, dass 28 Patienten, die ein PAK-Monitoring im Rahmen einer LAD-Revaskularisation erhielten eine geringere Rate von perioperativen Myokardinfarkten, Kammerflimmern und eine geringere Letalität aufwiesen, als 20 Patienten einer historischen Vergleichsgruppe des vorhergehenden Jahres, die ein Monitoring mit einem zentralvenösen Katheter erhielten (355). Bei der nicht sehr umfangreichen Patientenzahl blieb letztlich unklar, ob die Ergebnisse zusätzlich durch den Zeitfaktor oder Unterschiede zwischen den Patientengruppen bedingt waren (449).

Eine prospektive Beobachtungsstudie an 1.094 ACVB-Patienten, die ein Monitoring mit einem ZVK, einem elektiven PAK und einem notfallmäßigen PAK erhielten, stellte keine Unterschiede im Bezug auf die Letalität, myokardiale Ischämien und postoperative Infarkte bei Patienten fest. Hoch-Risikopatienten, die eine elektive Pulmonalarterienkatheterisierung erhielten, wiesen eine längere ITS-Aufenthaltsdauer und einen höheren Bedarf an Vasopressoren auf (516).

Weitere Beobachtungsstudien unterstellten nachteilige Auswirkungen des PAK auf das Patienten-Outcome bei koronarchirurgischen Eingriffen.

Stewart et al. untersuchten retrospektiv 194 Patienten, die nach festgelegten Kriterien nur ein ZVK-Monitoring für einen ACVB-Eingriff erhielten. Diese Kriterien umfassten eine LVEF \geq 40%, ein Serum-Kreatinin $< 2,0$ mg/dl, keine COPD mit Steroid-Medikation oder Sauerstoffgabe, keine Notfalloperationen, keine akute instabile Angina mit Bedarf an Heparin- oder Nitroglyceringabe. Ein Drittel dieser Patienten erhielten nach Entscheidung durch den behandelnden Anästhesisten trotzdem einen PAK. Die Patienten mit einer Pulmonalarterienkatheterisierung wiesen eine größere Gewichtszunahme und eine längere Intubationszeit im Vergleich zur ZVK-Gruppe auf. Diese Ergebnisse und der Mangel an anderen unterschiedlichen Outcomeparametern können durch den unterschiedlichen Case-Mix, bedingt durch die selektive Gruppenzuordnung, zustande kommen. So wies zum Beispiel die PAK-Gruppe ein höheres Alter und einen höheren Anteil an Patienten mit Herzinsuffizienz auf (490).

Ramsey et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie an über 13.000 elektiven ACVB-Patienten, die in 56 US-amerikanischen Kliniken operiert wurden, den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters in Hinsicht auf das klinische Outcome der Patienten. 58% der Patienten in dieser Untersuchung erhielten einen PAK. Das relative Letalitätsrisiko in der PAK-

Gruppe betrug 2,1 (95% CI 1,40-3,14) im Vergleich zu den Patienten, die keinen PAK erhielten. Vor allem in Kliniken mit einer geringen Nutzungsfrequenz des PAK stieg das relative Risiko signifikant an, während es in Kliniken mit hoher Nutzungsfrequenz deutlich geringer war. Die Behandlungsdauer auf der ITS unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. Die Gesamtaufenthaltsdauer war in der PAK-Gruppe signifikant um 0,26 Tage länger (419).

Pearson et al. untersuchten 226 Patienten zur elektiven koronaren Bypasschirurgie in einer randomisierten kontrollierten Studie. Im Vergleich zu Patienten mit einem ZVK konnte kein Unterschied in der Letalität, der Dauer der Intensivbehandlung oder der Gabe von Vasopressoren dokumentiert werden (393). Diese Ergebnisse sind möglicherweise durch die zu geringe Patientenzahl oder deren Gruppenzuordnung zu erklären, zumal einige Patienten nach der Randomisierung selektiv aus der Kontrollgruppe genommen wurden, falls der verantwortliche Anästhesist einen PAK für notwendig erachtete (449).

Die gemeinsamen 2011 Guidelines der American College of Cardiology Foundation (ACCF)/ American Heart Association (AHA) Task Force für das perioperative Management von koronarchirurgischen Patienten gibt unter anderem auch Empfehlungen für die perioperative Nutzung des PAK ab (206).

1. Bei Patienten im kardiogenen Schock, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen müssen, ist der PAK indiziert und sollte wenn möglich vor Narkoseeinleitung oder OP-Beginn platziert werden. Die Experten bewerten die hier zugrunde liegende Literatur mit einem Level of Evidence von C, wobei es sich es sich um vorwiegend Expertenmeinungen handelt, dementsprechend handelt es sich nach den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine um einen Evidenzgrad von D. Die Experten bewerteten dennoch die Empfehlung mit einem GoR von I (soll).
2. Weiterhin wird beschrieben, dass die Anwendung eines PAKs nützlich sein kann in der frühen postoperativen Phase bei Patienten mit einer akuten hämodynamischen Instabilität. Hier wird die Evidenz mit einem Evidenzgrad von B (einzelne randomisierte Studien bewertet), nach Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine entspricht dies einem Evidenzgrad von C. Es wird ein Empfehlungsgrad der Task Force von IIa (sollte).

3. Laut der Task Force kann ein Pulmonalkatheter gelegt werden bei klinisch stabilen Patienten, die sich einer koronaren Bypass Operation unterziehen, wenn das individuelle Patientenrisiko und/oder das geplante operative Vorgehen dies nahelegen. Die zugrunde liegende Literatur wird von den Autoren mit einem Evidenzgrad von B bewertet (nach Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine: C) und der Empfehlungsgrad mit IIb (kann) (145, 393, 426, 468, 490, 516).

Die Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference (1997) kam in ihrem Consensus Statement zu dem Ergebnis, dass der Einsatz eines PAK bei kardiochirurgischen Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko nicht zu einer Reduzierung perioperativer Komplikationen oder der Letalität beiträgt (416).

Die Bewertung der Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference erfolgte basierend auf dem Evidenzschema von Sackett (1989) mit dem Evidenz-Grad C (447). Diese Graduierung entspricht der Evidenz aus kleinen randomisierten Studien mit unklaren Ergebnissen, die ein moderates bis hohes Risiko eines falsch-positiven oder falsch-negativen Irrtums beinhalten.

Als Empfehlung wird der Einsatz eines PAK bei kardiochirurgischen Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko bis zum Vorliegen neuerer Erkenntnisse als nicht notwendig erachtet.

Für die Gruppe von kardiochirurgischen Hoch-Risikopatienten wird die Effektivität eines PAK hinsichtlich der Reduzierung von perioperativen Komplikationen und Letalität als unsicher beurteilt.

Die Bewertung der Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference erfolgte entsprechend der ersten Empfehlung mit dem Evidenz-Grad C.

Als Empfehlung wird der Einsatz eines PAK bei kardiochirurgischen Hoch-Risikopatienten mit einer klinisch deutlichen linksventrikulären Dysfunktion als potentiell hilfreich eingestuft .

Zum Management eines Schockzustandes oder einer hämodynamischen Instabilität wird die Effektivität des PAK hinsichtlich eines verbesserten Outcomes der Patienten als unsicher bewertet.

Die Bewertung der Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference erfolgte mit dem Evidenz-Grad E. Diese Graduierung entspricht der Evidenz aus nichtrandomisierten Studien oder unkontrollierten Fallstudien und Experten-meinungen.

Als Empfehlung wird der Einsatz eines PAK bei Patienten im Schock bei ausbleibender Besserung auf die Gabe von Volumen oder Vasopressoren als potentiell hilfreich eingestuft.

Beim Management einer pulmonalen Hypertonie wird die Effektivität des PAK hinsichtlich eines verbesserten Outcomes der Patienten als unsicher bewertet.

Die Bewertung der Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference erfolgte mit dem Evidenz-Grad E. Diese Graduierung entspricht der Evidenz aus nichtrandomisierten Studien oder unkontrollierten Fallstudien und Experten-meinungen.

Als Empfehlung wird der Einsatz eines PAK bei der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie und der Steuerung einer Therapie mit Vasodilatoren bei Patienten mit pulmonalem Hypertonus als potentiell hilfreich eingestuft.

Die S3 Leitlinie „Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie“ sieht im Pulmonalarterienkatheter (PAK) weiterhin einen Grundpfeiler der erweiterten hämodynamischen Überwachung. Der PAK ist nach ihrer Empfehlung zur Steuerung der medikamentösen Therapie und der mechanischen Kreislaufunterstützung indiziert bei:

- Kompliziert verlaufender Linksherzinfarkt und/oder Rechtsherzinfarkt
- Vorwärtsversagen mit Hypotonie und Oligurie
- Rückwärtsversagen mit Dyspnoe und Hypoxämie sowie akutes Lungenödem
- zur Unterscheidung von kardialen und nicht-kardialen Schock

Es wird jedoch auch betont, dass ein prognostischer Nutzen des PAK-Monitoring bisher nicht gezeigt worden ist, weder bei kardiogenem Schock, noch bei akuter Herzinsuffizienz und anderen Intensivpatienten, andererseits fand sich aber in mehreren kontrollierten Studien auch nicht die propagierte Übersterblichkeit als Folge von Komplikationen des PAK-Monitoring. Die Leitlinie wird aktuell überarbeitet. (246).

Das American College of Cardiology Foundation und die American Heart Association veröffentlichten 2013 eine Leitlinie zum Management der Herzinsuffizienz. Hier wird empfohlen, dass ein invasives Monitoring mit einem Pulmonalarterienkatheter bei Patienten mit einer respiratorischen Störung oder Anzeichen einer eingeschränkten Perfusion, bei der die kardialen Füllungsdrücken mit einer klinischen Untersuchung nicht sicher abgeschätzt werden können, zur Therapiesteuerung angewendet werden sollte. Das Expertengremium

der beiden Organisationen bewertete die zugrundeliegende Literatur mit einem Evidenzgrad von C und graduierte die Empfehlung auf eine Level von 1(230).

Die European Society of Cardiology bewertet in ihren aktuellen Empfehlungen zur Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz ebenfalls sehr zurückhaltend (LoE IIb Empfehlungsgrad C), stellt allerdings auch klar, dass diesbezüglich unter den Autoren kein Konsens herrschte. Zudem sind diese Empfehlungen im Hinblick auf Monitoring insgesamt sehr zurückhaltend. So erhielt die invasive Überwachung des arteriellen Blutdrucks bei akuter Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock ebenfalls nur eine IIa, Grad C Empfehlung.

3.3.2 Indikationen

Aus den bestehenden Empfehlungen lassen sich die Indikationen eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mit dem Pulmonalarterienkatheter ableiten.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann die Nutzung eines Pulmonalarterienkatheters erfolgen:

- bei einem kardiochirurgischen Hochrisikopatienten mit einem komplexen Eingriff
- zur Differenzierung zwischen links- oder rechtsventrikulärer Dysfunktion

Diese Empfehlungen werden entsprechend den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von 0.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sollte der PAK ebenfalls eingesetzt werden:

- bei Patienten mit präoperativer Rechtsherzdysfunktion,
- bei Patienten mit einem Risiko für Rechtsherzdysfunktion und/oder pulmonal-arterieller Hypertonie

- und zur Differenzierung der Ursache und Steuerung der Therapie eines schweren LCOS.

Diese Empfehlungen werden entsprechend den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von B.

Der Einsatz eines PAK oder anderen erweiterten hämodynamischen Monitorings bei kardiochirurgischen Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko wird als nicht notwendig erachtet.

3.3.3 Neue Publikationen

Harvey et al. führten eine multizentrische randomisierte Studie auf 65 universitären und nichtuniversitären Intensivstationen in Großbritannien durch. Studienziele waren die Erfassung der Krankenhausletalität, die Liegedauer auf ITS und im Krankenhaus und Organersatztage bei Nutzung eines PAK oder alternativer Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Die Studienpopulation umfasste 1263 Patienten, 1041 Patienten (82,4%) wurden randomisiert, davon erhielten 519 einen PAK und 522 keinen PAK. 66,3% der Patienten hatten eine internistische Aufnahmeindikation, der SOFA-Score betrug in beiden Gruppen durchschnittlich 8,6 Punkte, der Apache II-Score betrug in der Kontrollgruppe 22,7 Punkte und in der PAK-Gruppe 22,1 Punkte. In der Kontrollgruppe waren die führenden Symptome akutes respiratorisches Versagen (13,0%), dekompenzierte Herzinsuffizienz (11,0%), Multiorganversagen (66,3%) und andere Symptome (9,6%), korrespondierend dazu lagen die Symptome in der PAK-Gruppe bei 13,4%, 10,9%, 64,8% und 10,9%.

Es erfolgte eine weitere Stratifizierung für beide Gruppen mit der Option der Nutzung alternativer Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings (66% der Intensivstationen) oder dem Verzicht auf diese Verfahren (34% der Intensivstationen). In der Kontrollgruppe erfolgte die Erfassung des HZV alternativ mittels transösophagealen Dopplers (35,2%) und Indikatorildilution (24,4%), andere Verfahren wie transthorakaler Doppler und Bioimpedance lagen bei $\leq 1\%$.

In der PAK-Gruppe erfolgte innerhalb von 2 h nach Katheterisierung in 80% der Fälle ein bis zwei Veränderungen des klinischen Managements. Die häufigsten Therapieveränderungen

beinhalteten die Gabe von 200 ml Volumen (42,2%), die Dosisänderung einer Therapie mit vasoaktiven oder positiv inotropen Substanzen (43,4%) und die Initiierung einer Therapie mit vasoaktiven oder positiv inotropen Substanzen (32,1%).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Krankenhausletalität mit 68,4% in der PAK-Gruppe und 65,7% in der Kontrollgruppe. Es zeigten sich ebenso keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der ITS- und Krankenhausaufenthaltsdauer und Organersatztagen bei Überlebenden und Nichtüberlebenden zwischen den beiden Gruppen.

Die Krankenhausletalität betrug in der Kontrollgruppe ohne Option des alternativen erweiterten hämodynamischen Monitorings 66,4%, in der Kontrollgruppe mit der Option 65,5%. In der korrespondierenden PAK-Gruppe 71,4% respektive 67,7%.

Die für Alter, Geschlecht, chirurgischem Status, führende klinische Symptome, SOFA- und APACHE-II-Score adjustierte Hazard-Ratio PAK-Gruppe versus Kontrollgruppe lag bei 1,09 (95% CI 0,94 – 1,27) (197).

Resano et al. führten eine retrospektive Datenanalyse bei kardiochirurgischen Patienten mit niedrigem Risiko hinsichtlich des Nutzens eines Monitorings mit einem PAK bei OPCAB-Eingriffen durch (426). Für den Zeitraum zwischen 2000 und 2003 wurden 2414 Patienten in die Analyse eingeschlossen. 1671 Patienten (69,2%) erhielten ein Monitoring mittels PAK, 743 Patienten (30,8%) erhielten keinen PAK und das Monitoring erfolgte über den ZVD. Die präoperativen Basisdaten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die vorhergesagte Letalität betrug in beiden Gruppen $1,5 \pm 0,9\%$. Hinsichtlich der intraoperativen Daten differierten die Gruppen nur bei dem Bedarf an positiv inotropen Substanzen am Ende der Operation mit einem signifikant höheren Bedarf in der PAK-Gruppe mit 3,2% versus 1,3% in der ZVK-Gruppe.

Die postoperativen Daten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf eine verlängerte postoperative Beatmung, dem Bedarf an positiv inotropen Substanzen, der Implantation einer IABP, der Inzidenz eines LCOS, der Inzidenz eines akuten Nierenversagens und der Notwendigkeit einer Dialyse, der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes, der Krankenhausaufenthaltsdauer und der Krankenhausletalität.

Schwann et al. untersuchten 2011 in einer Propensity-Score gematchten Analyse an über 5000 Patienten, die von November 1996 bis Juni 2000 in eine prospektiven Observationstudie eingeschlossen worden waren, und sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen den Einfluss des PAKs auf das Outcome. Primäre gemeinsame

Endpunkte war das Auftreten von Tod kardialen Dysfunktionen, neurologischen und renalen Dysfunktion oder pulmonale Komplikationen. Der zusammengesetzte primäre Endpunkt trat bei 271 Patienten mit PAK und 196 ohne PAK auf (21,3% vs. 15,4%; adjusted odds ratio [AOR], 1,68; 95% Konfidenzintervall [CI], 1,24 bis 2,26; $p < 0,001$). Die Patienten mit PAK hatten ein erhöhtes Letalitätsrisiko mit 3,5% vs. 1,7% (AOR, 2,08; 95% CI, 1,11 bis 3,88; $p = 0,02$) und ein erhöhtes Risiko für kardiale (AOR, 1,58; 95% CI, 1,14 bis 2,20; $p = 0,007$), neurologische (AOR, 2,02; 95% CI, 1,08 bis 3,77; $p = 0,03$) und renale (AOR, 2,47; 95% CI, 1,68 bis 3,62; $p < 0,001$) Komplikationen. Desweiteren erhielten die Patienten mit Pulmonalkatheter signifikant häufiger Inotropika (57,8% vs. 50,0%; $P < 0,001$), waren länger mechanisch beatmet (15,40 h [11,28/20,80] vs. 13,18 h [9,58/19,33], Median[25th/75Perzentile] $p < 0,0001$) und zeigten einen längeren ITS-Aufenthalt (14,5% vs. 10,1%; AOR, 1,55; 95% CI, 1,06 bis 2,27; $p = 0,02$). Die Autoren schlussfolgerten, dass der PAK bei Patienten mit einer koronaren Bypassoperation mit einem erhöhten Morbiditäts- und Letalitätsrisiko einhergeht. Jedoch wurde in dieser Untersuchung nicht näher darauf eingegangen, inwiefern der PAK für Diagnose und Therapie bei den einzelnen Patienten verwendet wurde (467). Zudem sind die Daten aufgrund ihres Alters sicher auch nur noch bedingt repräsentativ für die heutige Zeit. Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 3b bewertet.

Xu et al. untersuchten in einem chinesischen Patientenkollektiv den Einfluss des PAKs auf das Outcome von kardiochirurgischen Patienten. Im Jahre 2012 wurden 1361 Patienten in diese Studie aufgenommen. Zunächst wurde das gesamte Patientenkollektiv miteinander verglichen, danach erfolgte noch eine Propensity matched-pair Analyse, da sich im Gesamtkollektiv einige signifikante Unterschiede in den Basischarakteristika zwischen den Gruppen mit und ohne PAK zeigte. Insgesamt 453 Patienten erhielten einen PAK während der Operation, 908 Patienten wurden ohne PAK behandelt. Es wurde das Kurzzeit- und Langzeit-Outcome miteinander verglichen. In den gematchten Gruppen (PAK $n = 424$, keine PAK $n = 424$) erhielten die Patienten mit einem PAK intraoperativ signifikant häufiger Dopamin (70,9% vs. 45,5%; $p < 0,001$) und Epinephrin (7,7% vs. 2,6%; $p < 0,001$).

Weiterhin waren die Behandlungskosten in der PAK Gruppe signifikant höher als in der Gruppe der Patienten ohne PAK (\$14,535 vs. \$13,873; $p = 0,004$). Es zeigte sich allerdings kein Unterschied in der Morbiditäts-, sowie in der Kurz- und Langzeit-Letalitätsrate

zwischen den beiden Gruppen (552). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 2c bewertet.

Ein Review der Cochrane Collaboration 'Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care' (2013) analysierte 13 Studien mit insgesamt 5686 Patienten hinsichtlich Letalität und Verweildauer bei Nutzung eines PAK's auf einer ITS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (418). Die Auswertung erfolgte nur unter Betrachtung der Gesamtletalität, da zum Teil unterschiedliche Ansätze in den Studien gewählt wurden (ITS-Letalität, 28-Tagesletalität und Krankenhausletalität) sowie der Verweildauer auf ITS respektive der Krankenhausverweildauer. 4 Studien (197, 226, 456, 475) berichteten über die Krankenhausletalität. Die verbleibenden Studien analysierten die 28-Tage Letalität (432, 434); 30-Tage Letalität (39, 241); 60-Tage Letalität (NHLBI 2006); oder ITS -Letalität (393). Bei drei Studien wurde nicht näher auf die Letalitätsstatistik eingegangen (43, 180, 475). Die Gesamtletalität für alle Studien war nicht signifikant unterschiedlich zwischen der PAK und der ZVK Gruppe (RR 1,01, 95% CI 0,95 bis 1,08). 11 Studien untersuchten die ITS-Aufenthaltsdauer und zeigten, dass die Studiengruppen sich nicht signifikant voneinander unterschieden. 9 Studien wiesen Daten für die Krankenhausaufenthaltsdauer aus. Es zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Studiengruppen. Weiterhin wurde bei 4 Studien, die in den USA durchgeführt wurden, die Kosten der beiden Gruppen miteinander verglichen und es konnte gezeigt werden, dass die Kosten bei Patienten mit einem PAK höher waren als bei Patienten ohne PAK.

Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen des Reviews, dass der Einsatz eines PAK weder einen Überlebensvorteil noch einen Nachteil mit sich bringt, noch zu einer Reduzierung der Krankenhausverweildauer führt. Bezüglich der in den USA durchgeführten Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem PAK höhere Kosten für das Krankenhaus verursachen (418). Die Evidenz dieser Studie wird entsprechend der Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 1a bewertet.

Mehrere Untersuchungen wurden in den letzten Jahren durchgeführt um herauszufinden, ob der PAK in den letzten Jahren weniger angewendet wurde, bzw. wann der PAK angewendet wurde und wie das Outcome dieser Patienten verlief.

Chiang et al. führte eine retrospektive nationale Datenbankanalyse in der USA durch, um den Einfluss des PAKs auf das Outcome zu evaluieren. Dafür analysierte er die Datenbank

mit 2,063,337 Patienten die sich zwischen 2000 und 2010 einer kardiochirurgischen Operation unterzogen. Patienten, die einen PAK erhielten, waren durchschnittlich etwas älter ($66,6 \pm 11,9$ Jahre vs. $65,5 \pm 12,8$ Jahre, $p < 0,001$), hatten als Begleiterkrankungen signifikant häufiger eine pulmonale Hypertonie (7,5% vs. 5,1%, $p < 0,001$), sowie eine COPD (24,6% vs. 20,7%, $p < 0,001$), hatten häufiger Übergewicht (15,0% vs. 13,1%, $p < 0,001$) und eine chronische Niereninsuffizienz (10,9% vs 9,2%, $p < 0,001$). Bezüglich des Outcomes zeigten sich hier signifikante Unterschiede. Die Patienten, die einen PAK erhielten, zeigten in der multivariaten Analyse ein höheres perioperatives Letalitätsrisiko (4,6% vs 3,1%, $p < 0,001$), adjusted OR 1.34(95% CI 1,26-1,43, $p < 0.001$) im Vergleich mit den Patienten ohne PAK. Es wurden weitere Subgruppenanalysen durchgeführt, dabei zeigte sich in der Subgruppe mit einem niedrigen Risiko keine Unterschiede bei der Sterblichkeit, unabhängig davon ob ein PAK vorhanden war oder nicht. Allerdings zeigte sich in allen Subgruppen eine signifikant längere Beatmungszeit in der PAK-Gruppe, von der auch mehr Patienten länger als 30 Tage im Krankenhaus verweilten (81).

Wiener et al. untersuchten retrospektiv anhand des amerikanischen Nationwide Inpatient Sample, basierend auf einer stratifizierten Stichprobe, die 20% aller Entlassungen mit einem jährlichen Patientenaufkommen von 5 bis 8 Millionen umfasst, die Nutzung des PAK bei internistischen und chirurgischen Patienten.

Über den analysierten Zeitraum von 1993 bis 2004 zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der Nutzung des PAK bei chirurgischen Patienten um 63%. Dieser Trend galt sowohl für kardiochirurgische als auch für nichtkardiochirurgische Patienten (RR 0,37, 95%CI 0,25-0,49) (541).

Pandey et al. führten auch eine retrospektive nationale Datenbankanalyse in den USA bei allen Patienten durch, die in die Jahren 2001 bis 2012 mit der primären Diagnose Herzinsuffizienz in ein Krankenhaus aufgenommen wurden. Insgesamt waren dies 2 492 284 erwachsene Patienten. Er untersuchte wie viele Patienten davon einen PAK erhielten und fokussierte dabei auf den Unterschied zwischen zwei Zeiträumen (2001-2006; und 2007-2012). Die Zeiträume wählte Pandey aufgrund des im Jahre 2005 veröffentlichten ESCAPE – trials (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness), der gezeigt hat, dass eine PAK Anlage nicht das Patientenoutcome verbessert, jedoch zu vermehrten unerwünschten Ereignissen führt (46).

Es wurden insgesamt 15786 Patienten identifiziert, die während insgesamt 75209 Krankenhausaufenthalten einen PAK erhielten (0,6% aller KH Aufenthalte mit Herzinsuffizienz). In den Jahren 2001 bis 2007 verringerte sich die Nutzung des PAKs von 7,9/1000 Herzinsuffizienzfälle auf 4,9/1000 Herzinsuffizienzfälle, aber nach 2012 stieg der Gebrauch des PAKs wieder auf 7,9/1000 Fälle an. In der Subgruppenanalyse der Patienten mit kardiogenem Schock fiel der Gebrauch des Pulmonalkatheters von 190/1000 Fälle im Jahre 2001 auf 86/1000 Fälle im Jahre 2007 ($p < 0,001$), stieg aber auch im Jahre 2012 wieder signifikant an auf 121/1000 Fälle ($p = 0,04$). Bei Patienten mit einem Lungenversagen fiel die Anzahl der genutzten PAKs von 2001 (50/1000 Fälle) bis 2012 (10/1000 Fälle) kontinuierlich ab. Die Autoren konnten den Trend des Wiederanstiegs der Pulmonalkatheternutzung nicht erklären, und spekulierten darüber, ob die steigende Anzahl von Nebenerkrankungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz, wie zum Beispiel die pulmonale Hypertonie oder die chronische Niereninsuffizienz eine Rolle gespielt haben könnte (388).

Judge et al. führte 2012 eine Umfrage bei Mitglieder der Society of Cardiovascular Anesthesia durch. Die meisten der 854 erhaltenen Antworten kamen von Mitgliedern auf Nordamerika (705; 82,6%), Von denen nutzten bei Patienten, die sich einer Operation mit der Herzlungenmaschine unterzogen, 583 (68,2%) in mehr als 75% der Fälle einen PAK, während 30 (3,5%) nie einen PAK verwenden (242).

Die hier dargelegten Studien und Umfragen zeigen, dass die Datenlage zu den Outcomeeffekten des PAK außerordentlich widersprüchlich ist. Dies spiegelt sich klinisch wieder in dem Trend der letzten Jahre hin zu einem selteneren Einsatz des PAKs. Letzterer scheint sich aber - zumindestens im Bereich der akuten Herzinsuffizienz - gegenwärtig wieder umzukehren; was in einem erstaunlichen Gegensatz zu den aktuellsten kardiologischen Leitlinienempfehlungen steht.

Unabhängig von dieser Entwicklung scheint der PAK, vor allem in den USA, weiter unverändert bei der Mehrheit der kardiochirurgischen Fälle zur Anwendung zu kommen.

Bei der Bewertung der retrospektiven Studien gilt es zu berücksichtigen, dass diese überwiegend mit einem Propensity – Score arbeiten mussten, weil Patienten mit PAK stets eine wesentlich kränkere Population darstellten, und es bleibt - insbesondere vor den Erfahrungen mit den Connor's Daten (90) – offen, ob dieser statistische Ansatz tatsächlich geeignet ist, vergleichbare „kranke“ Kollektive zu identifizieren. Zudem wird die Aussagekraft aller Observationsstudien ganz klar durch das Fehlen spezifischer

Behandlungsalgorithmen geschmälert; ob – und in welcher Form der PAK tatsächlich genutzt wurde, bleibt in diesen Studien stets offen.

3.3.4 Gemischtvenöse Sättigung

Das Monitoring der gemischtvenösen O₂-Sättigung (SvO₂) erlaubt eine globale Beurteilung des Gleichgewichtes zwischen individuellem Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot. Zusätzlich kann es als Frühwarnsystem für ein Missverhältnis zwischen O₂-Angebot und O₂-Bedarf und zur Optimierung der Therapie zur Wiederherstellung des O₂-Transportgleichgewichtes dienen.

Der Einsatz der SvO₂ als Frühwarnsystem für ein globales Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch ist zwar sensitiv, zeichnet sich aber durch eine mangelnde Spezifität aus. So können ein Hb-Abfall, ein Abfall der SaO₂, ein Abfall des HZV oder ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch ursächlich für eine solche Entwicklung sein. Der Vorteil einer kontinuierlichen SvO₂-Messung liegt bei stabilen Hoch-Risikopatienten in der Vermeidung unnötiger Messungen mittels Techniken des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Im Falle einer Veränderung der SvO₂ kann aber zeitnah nach Bestimmung des Hb-Wertes und der SaO₂ eine Bestimmung des HZV wegweisend bei der weiteren Therapieentscheidung sein.

Die Kombination der kontinuierlichen SvO₂-Messung mit der Pulsoxymetrie mit dem Konzept der dualen Oxymetrie, ermöglicht das Monitoring der O₂-Extraktionsrate als einen Indikator einer relativen kardiopulmonalen Stabilität und des intrapulmonalen Shuntanteils als einen Indikator der pulmonalen Oxygenierungsfunktion. Bei einem pulsoxymetrisch erniedrigten Wert der SaO₂ zeigt eine Konvergenz zwischen SaO₂ und SvO₂ eine Verschlechterung des Rechts-links-Shunts an. Hingegen bedeutet die Divergenz von SaO₂ und SvO₂ eine Zunahme der peripheren O₂-Extraktion. Anhand dieser Technik lässt sich näherungsweise eruieren, ob Veränderungen der SaO₂ auf einer kardialen oder pulmonalen Funktionstörungen basieren.

Die Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference (1997) empfiehlt die Nutzung eines PAK mit kontinuierlicher venöser Oxymetrie im Falle eines zielgerichteten Therapieansatzes, der auf den Determinanten des Sauerstoffverbrauchs basiert. Diese Evidenz-basierte Empfehlung wurde mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Diese Graduierung entspricht der Evidenz aus prospektiven kontrollierten nicht-randomisierten Studien. Entsprechend dem

Oxford Centre for Evidenced-based Medicine wird diese Empfehlung mit dem Evidenz-Grad C bewertet (416).

Dass eine an der gemischtvenösen Sättigung zielorientierte postoperative Therapie bei kardiochirurgischen Patienten die Morbidität und die Krankenhausverweildauer verbessern kann, wiesen Pölönen et al. nach. Die Arbeitsgruppe untersuchte anhand von 393 kardiochirurgischen Patienten in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie die Auswirkungen auf das klinische Outcome eines an der SvO₂ und der Laktatkonzentration orientierten postoperativen Therapieprotokolls im Vergleich zu einer Standardtherapie. Die Zielwerte des Studienprotokolls umfassten eine SvO₂ > 70% und eine Laktatkonzentration ≤ 2,0 mmol/l von Beginn der ITS-Behandlung über eine Zeitperiode von 8 Stunden. Die Standardtherapie umfasste eine Dobutamingabe, wenn das Herzzeitvolumen nach Volumengabe und einem PAOP zwischen 12 und 18 mmHg unter 2,5 l/min/m² lag. Der MAD wurde mit dem Einsatz von Vasopressoren (Dopamin oder Noradrenalin) oder Vasodilatoren (Natriumnitroprussid) zwischen 60 und 90 mmHg gehalten. Ab einer Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Die Patienten der Protokollgruppe erhielten signifikant mehr kristalloide und kolloidale Lösungen. Der Gebrauch von Blutprodukten unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Es wurden mehr inotrope Substanzen und weniger Vasopressoren in der Protokollgruppe eingesetzt. Die Gabe von Vasodilatoren unterschied sich nicht. In der Protokollgruppe erreichten 57% der Patienten die Zielparameter, in der Kontrollgruppe 42%. Die Patienten in der Protokollgruppe wiesen am ersten postoperativen Tag und bei Entlassung signifikant weniger Organdysfunktionen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Es zeigte sich in der Protokollgruppe ein signifikant kürzerer Gesamtaufenthalt im Krankenhaus (6 Tage) im Vergleich zur Kontrollgruppe (7 Tage), in Bezug auf die ITS-Behandlungsdauer zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Letalität nach 28 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Es ist aber darauf zu verweisen, dass die Patienten der Protokollgruppe eine höhere Anzahl an kombinierten Klappen- und ACVB-Eingriffen (30% versus 23,5%), eine längere OP-Zeit (251±78 min versus 242±68 min) und eine höhere Inzidenz an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (6,6% versus 2,6%) aufwiesen. Die Ergebnisse der Studie sind auch im Kontext einer in beiden Studiengruppen präoperativen guten linksventrikulären EF zu interpretieren. So betrug die EF in der Protokollgruppe 64±15% und in der Kontrollgruppe 63±14% (407).

Diese Empfehlung wird aufgrund der Studieneinschränkungen entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Empfehlungs-Grad B bewertet.

Die Arbeitsgruppe von Svedjeholm et al. untersuchte retrospektiv anhand von 488 konsekutiven ACVB-Patienten postoperativ unmittelbar nach Aufnahme Werte der SvO₂ in Hinsicht auf die Aussagefähigkeit bezüglich der Morbidität und Letalität dieser Patientenpopulation. Die gemischtvenösen Sättigungen wurden über einen chirurgisch eingesetzten Katheter gewonnen. Es erfolgte eine Unterteilung der Studienpopulation in zwei Gruppen orientiert an einer SvO₂ < 55% respektive einer SvO₂ ≥ 55%. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Alters (68±9 versus 64±8 Jahre), dem Frauenanteil (38% versus 18%), der Diabetes-Inzidenz (25% versus 11%), dem Anteil an Wiederholungseingriffen (9.4% versus 0.2%), dem Vorliegen einer LAD-Stenose (25% versus 9,5%), der Klemmzeit in Minuten (54±23 versus 38±17) und der HLM-Zeit in Minuten (126±57 versus 78±29).

32 Patienten wiesen eine SvO₂ < 55% und 456 Patienten eine SvO₂ ≥ 55% auf. Die mittlere SvO₂ lag in der Gruppe < 55% bei 50±3 % und wies damit einen signifikant geringeren Wert im Vergleich zur Gruppe ≥ 55% mit 68±6% auf. Die Gesamtlealität der Patientenpopulation, erfasst über einen Zeitraum von 30 Tagen, betrug 0,6%. Die Letalitätsrate der Gruppe mit einer SvO₂ < 55% lag mit 9,4% signifikant höher im Vergleich zu der Gruppe mit einer SvO₂ ≥ 55% mit 0%. Die Patientenpopulation mit der geringeren SvO₂ wies eine signifikant höhere Infarktrate (29% versus 6,2%), eine signifikant längere Beatmungsdauer (25,7±54,9 h versus 8,9±10,1 h), eine signifikant häufigere Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung (6,3% versus 0%) und eine signifikant häufigere Notwendigkeit einer Dobutamingabe > 4 µg/kgKG/h (9,4% versus 1,3%) auf. Die Inzidenz eines akutes Nierenversagen, ohne Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, lag in der Gruppe < 55% bei 6,9 % und in der Gruppe ≥ 55% bei 2,0 % und unterschied sich nicht signifikant. Die Dauer der Intensivbehandlung betrug in der Gruppe mit einer SvO₂ < 55% 2,1±1,7 Tage und war damit signifikant länger als in der Gruppe mit einer SvO₂ ≥ 55% Gruppe mit 1,4±1,2 Tagen. Eine ITS-Behandlung länger als 2 Tage war in 28% der Fälle im Vergleich zu 8,8% erforderlich und damit signifikant häufiger in der Gruppe mit einer SvO₂ < 55% (495).

Nur wenige Studien untersuchten die klinischen Vorteile eines Monitorings mit einem Pulmonalarterienkatheter, der die kontinuierliche Messung der SvO₂ ermöglicht, im Vergleich zu einem Standard-PAK hinsichtlich des Patientenoutcomes und ökonomischer

Aspekte bei kardio-chirurgischen Patienten. Pearson et al.(1989) (393) kommen dabei zu dem Ergebnis, dass der Einsatz eines Standard – PAK sowie insbesondere eines fiberoptischen PAK mit höheren Kosten verbunden ist als ein reines Monitoring mit ZVK. Larson et al. hingegen fanden keine Kostenunterschiede im Vergleich zwischen Standard (282) – und fiberoptischen PAK. Bei beiden Studien zeigte sich keine Unterschiede im Outcome zwischen den Behandlungsgruppen; die Arbeiten waren allerdings dafür auch nicht konzipiert

London et al. untersuchten in einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie an 3.265 kardiochirurgischen Patienten, die entweder einen Pulmonalarterienkatheter zur kontinuierlichen SvO₂-Messung oder einen Standard-Pulmonalarterienkatheter erhielten, die Effekte dieser beiden Kathetersysteme auf das klinische Outcome und den Ressourcenverbrauch .

Ein PAK zur kontinuierlichen SvO₂-Messung wurde bei 49% der Patienten genutzt, bei 51% der Patienten ein Standard-PAK. In Bezug auf die Letalität innerhalb von 30 Tagen zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Kathetertypen, bei der postoperativen ITS-Behandlung zeigte sich zwar eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer für Patienten, die einen Standard-PAK erhalten hatten, klinisch relevant war, der Unterschied hingegen nicht 2,8 (1,9-4,8) versus 2,7 (1,8-3,9) Tage). Die Zeit bis zur Extubation war in der Patientengruppe mit SvO₂-PAK signifikant geringer im Vergleich zur Standard-PAK-Gruppe, 17,5 (14-21,7) versus 18,2 (14,8-23) Stunden, die Autoren wiesen aber auf eine signifikante Korrelation dieses Parameters mit einem in einigen Kliniken bestehenden 'fast-track protocol' hin. Die Anzahl der Blutgasanalysen innerhalb der ersten 24 Stunden war für die SvO₂-PAK-Gruppe signifikant geringer (8±3 versus 10±4), ebenso zeigte sich eine signifikante Reduktion der Herzzeitvolumenmessungen in der SvO₂-PAK-Gruppe (14±8 versus 15±9) (308).

Keinerlei klinische Vergleichsdaten liegen zum Einsatz moderner PAK mit semikontinuierlicher HZV und kontinuierlicher SvO₂ Messung, sowohl im Vergleich mit einem Standard – PAK, als auch im Vergleich mit einem Standardmonitoring vor.

In verschiedenen, älteren Studien wurde untersucht, in welchem Umfang die SvO₂ Veränderungen des Herzzeitvolumens widerspiegelt. Vor dem Hintergrund, dass die SvO₂ neben dem HZV zahlreichen anderen Einfluß- und Störfaktoren unterliegt, die im

postoperativen Verlauf stark schwanken können (Sauerstoffgehalt des Blutes, Temperatur, Shivering, etc.), ist es nicht erstaunlich, dass sich in einigen dieser Untersuchungen z.T. sehr variable (374), keine (316), aber auch gute Korrelationen zwischen der SvO₂ und dem HZV zeigten (224, 233).

Unabhängig hiervon zeigte sich aber in nahezu allen Untersuchungen, dass eine niedrige SvO₂ mit einer schlechten postoperativen Prognose assoziiert ist.

Holm et al. untersuchte 2010 den Einfluss der postoperativ gemessenen SvO₂ auf das Outcome (Letalität durch Herzversagen, Gesamtlealität) bei Patienten nach einem Aortenklappenersatz aufgrund einer Aortenklappenstenose. Insgesamt wurde bei 396 Patienten direkt postoperativ nach Aufnahme auf die ITS die SvO₂ gemessen und in einer Datenbank festgehalten und analysiert. Die SvO₂ hatte dabei einen hohen Einfluss auf die postoperative Letalitätsrate verursacht durch akutes Herzversagen (AUC-ROC 0,97; 95% CI 0,96–1,00). Die Korrelation mit der allgemeinen Letalität betrug 0,76 (95% CI 0,53–0,99). Der Cutoff Wert für die SvO₂ für die Letalität durch kardiale Ursachen wurde mit 53,7% definiert (Sensitivität 1,00, Spezifität 0,94). Der beste Cutoff der SvO₂ für die Gesamtlealität war 58,1% mit einer Sensitivität von 0,75 und einer Spezifität von 0,84.

Die Autoren schlussfolgerten, dass die SvO₂ eine gute Aussagekraft in Bezug auf die Letalität nach einem Aortenklappenersatz hat und durchaus ein Parameter ist, der postoperativ von Bedeutung sein könnte (216).

2011 untersuchten Holm et al. die SvO₂ erneut als prognostischen Marker für das Kurz- und Langzeitoutcome diesmal bei Patienten nach einem koronarchirurgischen Eingriff. Insgesamt 2755 Patienten wurden in dieser retrospektiven Kohortenstudie analysiert. Die SvO₂ wurde gleich nach Aufnahme auf die ITS bestimmt.

Der beste Cut-off für die 30-Tage Letalität durch ein Herzversagen war laut Analyse eine SvO₂ von 60,1% (AUC=0,74 (95% CI 0,64–0,84), p<0,0001) mit einer Sensitivität von 59,3% und einer Spezifität von 82,4%. Patienten mit einer SvO₂ <60% wiesen eine höhere 30-Tage Letalität (5,4% vs. 1,0%; p<0,0001) und eine niedrigere 5-Jahresüberlebensrate (81,4% vs. 90,5%; p<0,0001) im Vergleich zu Patienten mit einer SvO₂ >60% auf. Die Inzidenzen eines perioperativen Myokardinfarktes, sowie eines akuten Nierenversagens und eines Schlaganfalls waren in der Gruppe mit einer SvO₂ < 60% signifikant höher und führten zu einem längeren ITS-Aufenthalt (Mean(SD): 1,5 Tage (2,0) vs. 2,3 Tage (3,2) p<0,0001) (214).

Da die Bestimmung der SvO₂ immer mit der Anlage eines Pulmonalarterienkatheters zusammen hängt und dieser mit einem erhöhten Risiko für die Patienten einhergehen kann, stellt sich die Frage ob nicht die ScvO₂ als Ersatz für die SvO₂ gelten könnte. Dies wurde schon ausführlich im Kapitel Basismonitoring (ab Seite 41) besprochen. Hier seien noch einmal kurz entsprechende Studien zusammengefasst.

Gasparovic et al. untersuchte bei kardiochirurgischen Patienten ob die ScvO₂ als Ersatz für die SvO₂ fungieren könnte. Hierzu wurde bei 156 Patienten intraoperativ und postoperativ parallel insgesamt 468 Proben untersucht. Die Korrelation zwischen SvO₂ und ScvO₂ zeigten deutliche Unterschiede in Abhängigkeit vom Herzindex. . Bei einem Herzindex ≤ 2.0 L/min zeigte sich eine Korrelation von 0.37, bei einem Herzindex > 2.0 L/min betrug die Korrelation 0.73 (154). Dies zeigt, dass bei Patienten mit einem schlechten Herzindex, z.b. durch kardiogenen Schock die ScvO₂ nicht die SvO₂ widerspiegelt und ggf. weitere Parameter wie zum Beispiel die SvO₂ oder auch das Laktat zur weiteren Einschätzung hinzugezogen werden sollten.

Auch Romagnoli et al. konnten in ihrer Studie bei 26 postoperativen kardiochirurgischen Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz zeigen, dass die ScvO₂ oft die SvO₂ überschätzt mit einem Bias von -6.47% (LoA -23.40% - 10.48%). Wenn Patienten eine SvO₂ von <60% aufwiesen zeigte die ScvO₂ <70% eine schlechte Sensitivität (0.4) für die Vorhersage einer SvO₂ <60%, , andererseits zeigte die ScvO₂ eine hohe Spezifität (0.77) wenn die ScvO₂ < 70% betrug, hatten die meisten Patienten einen SvO₂ Wert <60%. Die Autoren schlussfolgerten wiederum, dass bei einer akuten Herzinsuffizienz die ScvO₂ nicht sicher die SvO₂ widerspiegelt und dementsprechend bei akuten Situationen ein erweitertes Monitoring mit SvO₂ Bestimmung in Erwägung gezogen werden sollte. (442)

Suehiro et al. konnte ähnliche Ergebnisse in seiner Studie bei 102 kardiochirurgischen Patienten zeigen. Hier stellte die Diskrepanz zwischen ScvO₂ und SvO₂ einen unabhängigen Risikofaktor für postoperative Komplikationen und verlängerten ITS-Aufenthalt darstellt. Als Grenzwert (ScvO₂-SvO₂) für das Risiko eines verlängerten ITS Aufenthaltes wurde in dieser Studie 12% ermittelt (Sensitivität:72.0%, Spezifität:76.9%) (492). Ähnlich den Aussagen der anderen beiden Studien scheint die ScvO₂ bei kritisch kranken Patienten im akuten Schock oder Herzversagen die SvO₂ nicht suffizient widerzuspiegeln. Es zeigt sich dass es in diesen Situationen eher zu einer höheren Differenz kommt, was wiederum mit einem schlechteren Outcome einhergehen kann.

3.3.5 Parameter der Vorlast

Traditionell wird der mittels PAK bestimmte pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PAOP) auch als Parameter für die Vorlast und Füllung des linken Ventrikels betrachtet (534), wobei der PAOP - ähnlich dem ZVD - zahlreichen Einflußfaktoren unterliegt und somit als Parameter zur Einschätzung des Volumenstatus wiederholt in Frage gestellt worden ist (326). Festzuhalten ist allerdings, dass die diesbezügliche Literatur nicht eindeutig ist, da es zumindestens einzelne Arbeiten (514) gibt, die bei Patienten mit kardialen Dysfunktionen einen engen Zusammenhang zwischen Volumenreagibilität und einem niedrigen PAOP beschrieben haben.

Die kardiale Vorlast beschreibt die enddiastolische Spannung des linken Ventrikels, welche wiederum eine Funktion der ventrikulären Compliance und des linksventrikulären enddiastolischen Volumens ist. Die Frank-Starling-Kurve beschreibt die Beziehung zwischen der LV-Schlagarbeit bzw. des Schlagvolumens und enddiastolischen Faserlänge. Mit ansteigendem linksventrikulärem enddiastolischen Volumen und Faserlänge steigen sowohl die linksventrikuläre Schlagarbeit als auch das Schlagvolumen an, bis ein Punkt erreicht ist, bei dem ein zusätzlicher Anstieg im linksventrikulären enddiastolischen Volumens keine weitere Erhöhung dieser Indices hervorruft. Dieser Punkt auf der Kurve repräsentiert die optimale Vorlast.

Die direkte Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens ist mit dem PAK nicht möglich. Als Surrogatparameter für diese volumetrische Größe wird daher der PAOP gemessen, um die kardiale Vorlast einzuschätzen. Es müssen jedoch bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, bevor der PAOP das linksventrikuläre enddiastolische Volumen akkurat widerspiegelt.

So muss der PAOP jeweils näherungsweise dem linksatrialen Druck und der linksatriale Druck dem linksventrikulären enddiastolischen Druck entsprechen. Weiterhin muss der linksventrikuläre enddiastolische Druck den linksventrikulären transmuralen Füllungsdruck zuverlässig wiedergeben. Zuletzt muss der transmurale Füllungsdruck eng mit dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen korrelieren. Die Grundvoraussetzung der Abschätzung von volumetrischen Größen anhand von Druckparametern ist eine gleichbleibende Compliance des linken Ventrikels. Somit ist die genaue Bestimmung der Vorlast anhand des PAOP einigen potentiellen Störfaktoren unterworfen.

So kann der linksatriale Druck im Falle einer bestehenden Mitralstenose oder einer mitralen Regurgitation über dem linksventrikulären enddiastolischen Druck liegen, während hingegen der linksventrikuläre enddiastolische Druck bei einer reduzierten ventrikulären Compliance oder einer Hypervolämie bei der Vorhofkontraktion stark ansteigen und es somit zu einer Unterschätzung des anhand des PAOP gemessenen Druckes kommen kann. Dasselbe gilt für den Fall einer aortalen Regurgitation bei einer Aorteninsuffizienz.

Die Zuverlässigkeit des linksventrikulären enddiastolischen Druckes als ein Index des tatsächlichen transmuralen linksventrikulären Druckes am Ende der Diastole wird auch durch einen Perikarderguss oder bei Vorliegen eines endexpiratorisch positiven extravaskulären pleuralen Raumes durch einen PEEP beeinträchtigt.

Auch die direkte Beziehung zwischen transmuralen linksventrikulären enddiastolischen Druck und linksventrikulärem enddiastolischen Volumen kann durch einige Faktoren negativ beeinflusst werden. Eine solche eingeschränkte linksventrikuläre Compliance kann durch eine Ischämie, eine Aortenstenose, eine Myokardhypertrophie, hohe endogene oder exogene Katecholaminspiegel oder eine Dilatation des rechten Ventrikels mit Deviation des interventrikulären Septums hervorgerufen werden.

Unabhängig von diesen pathophysiologischen Überlegungen, die es nahelegen, dass es oft sehr schwer bis unmöglich sein kann, mittels eines PAOP – Absolutwertes klare Aussagen über den Füllungszustand des linken Ventrikels zu machen, ist dieser allerdings durchaus geeignet, als relativer Füllungsdruck des linken Systems dem des rechten (ZVD) gegenübergestellt zu werden und so eine Abschätzung im Hinblick auf die zirkulatorische Effizienz des linken versus des rechten Ventrikels zu machen. Hierauf fußt u.a. die indirekte Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion über das Verhältnis von PAOP und ZVD.

Zum wird der PAOP zur Kalkulation des pulmonalvaskulären Widerstandes benötigt.

3.3.6 Qualifizierung und Ausbildung

Die Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference (1997) konstatierte, dass das theoretische Wissen und die praktischen Fähigkeiten der Intensivmediziner, die den PAK nutzen sehr unterschiedlich sind und Fehlinterpretationen der Messwerte ein verbessertes Outcome von Patienten verhindern (416).

Die Relevanz einer korrekten pulmonalarteriellen Katheterisierung, einer konsekutiven Datenerhebung, Interpretation und Implementation wird durch eine Studie von Iberti et al.

unterstrichen (220). Von den insgesamt 496 Ärzten aus 13 Kliniken in den USA und Kanada waren letztlich 47% nicht in der Lage, grundlegende Parameter des PAK wie beispielsweise den PAOP richtig zu bestimmen. Eine ähnliche Situation konnte in einer Studie von Gnaegi et al. auch für den europäischen Raum bestätigt werden (161). Nur ca. 50% der auf einer Intensivstation tätigen Ärzte waren - unabhängig vom Ausbildungsstand – fähig, den PAOP richtig abzulesen (449).

Diese Veröffentlichungen unterstreichen den Hinweis von Marik, dass die Nutzung eines PAK zum hämodynamischen Monitoring nur durch ärztliches Personal mit adäquater Erfahrung hinsichtlich mit diesem Monitoringverfahrens erfolgen sollte (324).

3.3.7 Kontraindikationen

Nach den Leitlinien des American College of Cardiology für den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters bestehen absolute Kontra-indikationen gegen den Einsatz eines PAK bei einer Rechtsherzendokarditis, dem Vorhandensein eines Thrombus oder eines Tumors im rechten Vorhof oder rechten Ventrikel oder einer mechanischen Trikuspidal- oder Pulmonalklappe (359).

Relative Kontraindikationen bestehen bei einer Koagulopathie oder einer antikoagulatorischen Therapie, die nicht unterbrochen werden kann, bei einem Linksschenkelblock oder einer bioprothetischen Trikuspidal- oder Pulmonalklappe.

3.3.8 Risiken

Neben den generellen Komplikationen einer zentralvenösen Punktion mit einer Inzidenz einer arteriellen Punktion von 1,2%, eines Pneumothorax von 0,3-4,5%, einer Nervenläsion von 0,3-1,3% oder einer Luftembolie von 0,5% ist das Auftreten einer katheterbedingten Arrhythmie ein häufiges Ereignis bei Nutzung eines PAK. Die Inzidenz von supraventrikulären Arrhythmien liegt bei ca. 15%, diejenige ventrikulärer dagegen bei 13-78%, wobei die Passagezeit des Katheters durch das rechte Herz die ausschlaggebende Variable darstellt. In ca. 2-3% dieser Fälle kommt es zu hämodynamisch relevanten Rhythmusstörungen, die ein sofortiges therapeutisches Eingreifen erfordern. In 3-6% der Fälle werden Überleitungsstörungen in Form eines akuten Rechtsschenkelblocks beobachtet, wobei pathologische Veränderungen der rechten Koronararterie den hauptsächlichen Risikofaktor darstellen.

Beschädigungen von Trikuspidal- oder Pulmonalklappe beim Einschwemmen des PAK reichen von petechialen Blutungen (ca. 2%) bis zur Perforation einzelner Klappensegel (0,5-0,9%).

Die Inzidenz einer Pulmonalarterienruptur im Rahmen einer Katheterisierung wird in der Literatur mit 0,064 bis 2% der Fälle angegeben, die damit verbundene Letalität liegt zwischen 25 und 83%. Risikofaktoren für das Auftreten dieser Komplikation sind ein chronischer pulmonaler Hypertonus, vor allem bei älteren Patienten und eine Hypothermie bei extrakorporaler Zirkulation, die eine erhöhte Steifigkeit des Katheters bedingt. Die Inzidenz eines Lungeninfarktes durch einen nicht entleerten Wedgeballon eines PAK wird mit 0,8 bis 1% angegeben.

Für weitere potentielle Komplikation wie einer intravasalen Knotenbildung, Fehllagen des Katheters, vor allem außerhalb der Westzone III und chirurgischer Annäht bei Einsatz eines PAK liegen in der Literatur nur Fallberichte vor und lassen somit die Angabe einer Inzidenz nicht zu (565). Insgesamt muss man im Hinblick auf die oben prozentual skizzierten Komplikationen herausstellen, dass sich die Angaben zu großen Teil auf sehr alte Studien gründen und daher nicht sicher ist, ob sie tatsächlich auf moderne Kathetersysteme und die heutige klinische Bedingungen übertragbar sind.

Realistischer dürften daher die Beobachtungen von Bossert et al. sein, die 2006 in einer prospektiven Observationsstudie das Auftreten von schweren Komplikationen in Zusammenhang mit der Pulmonalarterienkatheteranlage untersuchten. Von 7150 Patienten die sich in einem großen europäischen Herzzentrum einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, erhielten 3730 einen Pulmonalarterienkatheter (7.5 French Swan-Ganz Catheter Baxter, heparin coated). Es konnte insgesamt 4 schwere Komplikationen in Zusammenhang mit der Anlage des Katheters beobachtet werden (0.1%): Bei einem Patienten kam es zu einer Ruptur der freien Wand des rechten Ventrikels, einmal kam es zu einer Knotenbildung und bei 2 Patienten kam es zu einer Pulmonalarterienruptur. Die Ruptur des rechten Ventrikels konnte genäht werden, der Katheter mit dem Knoten konnte durch Festziehen des Knotens entfernt werden. Ein Patient mit Pulmonalarterienblutung wurde konservativ behandelt und ein Patient, bei dem die Blutung direkt postoperativ auftrat erhielt eine Lobektomie zur Behandlung der Blutung, dieser Patient verstarb in der frühen postoperativen Phase im Multorganversagen (50). Die direkte PAK – assoziierte

Letalität lag somit bei 1:3730 und damit deutlich niedriger als z.B. in einigen Fallserien für den perioperativen Einsatz der TEE beschrieben.

Die Daten hinsichtlich katheterassoziierter Infektionen zeigen eine deutliche Variationsbreite in der Literatur. Kac et al. untersuchten die Inzidenz von PAK-assoziierten Infektionen bei 157 kardiochirurgischen Patienten. Eine Kontamination lag in 11,6% der Fälle (17,7 Episoden auf 1000 Kathetertage) vor, definiert als eine Mikroorganismenkonzentration $> 10^3$ koloniebildender Einheiten/ml bei einer mittleren Katheterliegezeit von $7,5 \pm 2,8$ Tagen. Die Inzidenz einer Bakteriämie mit positiven Blutkulturen lag bei 0,6% der Fälle (0,93 Episoden auf 1000 Kathetertage). Eine Multivarianzanalyse identifizierte als einzige Variable, die mit einem signifikant erhöhten Risiko einer bakteriellen Kolonisation verbunden war, eine Katheterliegezeit > 4 Tage (odds ratio 9,71; 95% CI 1,24-77,5) (243).

Die Daten des deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS / <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/its.htm>) zeigten über den Zeitraum von Januar 1997 bis zum Juni 2005 eine ZVK-assoziierte Sepsis-Inzidenz von durchschnittlich 2,83 Episoden auf 1000 Kathetertage auf kardiochirurgischen Intensivstationen.

Das Risiko einer Katheterbesiedlung und der damit verbundenen Gefahr einer systemischen Infektion steigt nach 3 bis 4 Tagen signifikant an, weshalb empfohlen wird, den PAK nach diesem Zeitraum zu entfernen und gegebenenfalls an anderer Stelle neu zu platzieren. Obduktionsstudien konnten zeigen, dass es durch länger liegende Pulmonalarterienkatheter in bis zu 90% zu nichtinfektiösen Endokard- und Klappenläsionen kommt. Die Inzidenz einer septischen Endokarditis liegt dagegen bei weniger als 1,5% (565).

3.3.9 Zusammenfassung

Der Pulmonalarterienkatheter gilt als Goldstandard des erweiterten hämo-dynamischen Monitorings beim operativen Patienten und in der Intensivmedizin. Aufgrund der zunehmenden Verbreitung der Echokardiographie und alternativer Verfahren des hämodynamischen Monitorings, wie z.B. Pulskontur- bzw. Pulsdruckanalyseverfahren, zeichnet sich auch in der herzchirurgischen Intensivmedizin ein Trend zu einem restriktiveren Einsatz des PAK ab. Die alternativen Verfahren zeichnen sich theoretisch durch eine geringere Invasivität aus, wobei aber einschränkend festgehalten werden muss, dass diese Annahme bislang nie konkret in vergleichenden Untersuchungen wissenschaftlich untermauert werden konnte und scheinbar weniger invasive Verfahren wie z.B. die TEE oder

ein femoral applizierter Katheter zur transpulmonalen Thermodilution keineswegs frei von schwerwiegenden bis hin zu tödlichen Komplikationen sind.

Den potentiellen Risiken des PAK stehen gerade im Kontext operativer Patienten hingegen die Ergebnisse verschiedener Meta-Analysen entgegen, die zeigen konnten, dass der Einsatz des PAK im Rahmen einer zielgerichteten hämodynamischen Optimierung bei Patienten mit moderatem oder hohem Risiko mit einer Reduktion von Morbidität und Letalität assoziiert ist (179, 189). Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sollte daher der Einsatz von erweiterten hämodynamischen Monitoringverfahren postoperativ bei kardiochirurgischen Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko nicht erfolgen. Diese Empfehlung wird hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz mit dem Empfehlungs-Grad B bewertet.

Bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko erscheint eine individuelle Abwägung erforderlich, wobei aus Sicht des Expertengremiums insbesondere die Notwendigkeit eines Monitoring des Pulmonalkreislaufes eine klare Indikation zur Nutzung des Pulmonalarterienkatheters darstellt. Damit sollte der PAK, nach Konsensusmeinung des Expertengremiums eingesetzt werden bei Patienten mit präoperativer Rechtsherzdysfunktion, Risiko für Rechtsherzdysfunktion und/oder pulmonal-arterieller Hypertonie und zur Differenzierung der Ursache und Steuerung der Therapie eines schweren LCOS. Diese Empfehlung wird entsprechend den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit einem Evidenzgrad von C und mit dem Empfehlungs-Grad B bewertet.

Als einziges Monitoring-Verfahren ermöglicht der PAK die Messung der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung. Eine an der SvO_2 orientierte Therapie hat sich als relevant hinsichtlich der Morbidität und der Krankenhausverweildauer bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten erwiesen (407). Auch konnte gezeigt werden, dass die SvO_2 einen relevanten prognostischen Faktor im Hinblick auf das Outcome kardiochirurgischer Patienten darstellt (215, 216). Inwieweit auch im Rahmen einer zielorientierten Therapie ein Vorteil der SvO_2 gegenüber der $ScvO_2$ besteht, wurde bislang nicht dezidiert untersucht; die vorliegenden Daten zum Vergleich $ScvO_2$ und SvO_2 legen aber nahe, dass die $ScvO_2$ umso unpräziser die SvO_2 und damit das systemische Verhältnis von Sauerstoffangebot- und bedarf reflektiert, je hämodynamisch instabiler ein Patient ist. Praktisch bedeutet dies, dass eine niedrige $ScvO_2$ in aller Regel mit einer niedrigen SvO_2 assoziiert sind; eine normale oder hohe $ScvO_2$ aber eine relevant erniedrigte SvO_2 nicht ausschließen.

Bezüglich der zielgerichteten hämodynamischen Therapie veröffentlichte Aya und Kollegen 2013 ein systematisches Review und Metaanalyse, welches den Einfluss einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie bei herzchirurgischen Patienten auf die Morbität und Letalität untersuchte. Insgesamt 5 Studien mit 699 Patienten wurden in die Analyse aufgenommen. Es zeigte sich, dass eine zielgerichtete Therapie mit einer Reduktion der Komplikationsrate assoziiert war (OR 0,33, 95% CI 0,15–0,73; $p < 0,006$) desweiteren auch eine Reduktion der Krankenhausaufenthaltsdauer (MD 22,44, 95% CI 24,03 – 20,84; $p < 0,003$). In bezug auf die Letalität konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden intervention group (OR 0,69; 95% CI 0,19 – 2,56; $p < 0,58$)(19).

Zusammenfassend zeigt sich nach Konsensusmeinung des Expertengremiums, dass ein erweitertes hämodynamisches Monitoringverfahren nur im Rahmen eines zielorientierten Behandlungskonzeptes angewendet werden soll. Die Empfehlung erhält aufgrund der hohen klinischen Relevanz einen GoR von A.

<u>Kernempfehlungen PAK</u>	<u>zugrundeliegende Literatur/ LoE</u>
Bei kardiochirurgischen Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko sollte der Einsatz von erweiterten hämodynamischen Monitoringverfahren postoperativ nicht erfolgen.	(426) 2b (206) LL (467) 3b (418) 1a
GoR B	(552) 2c Gesamt LoE: B
Der PAK kann eingesetzt werden bei kardiochirurgischen Hoch-Risikopatienten mit komplexem Eingriff und zur Differenzierung zwischen links- oder rechtsventrikulärer Dysfunktion.	(246) LL (206) LL Gesamt LoE: C
GoR O	
Der PAK sollte eingesetzt werden bei Patienten mit präoperativer Rechtsherzdysfunktion, Risiko für Rechtsherzdysfunktion und/oder pulmonal-arterieller Hypertonie und zur Differenzierung der Ursache und Steuerung der Therapie eines schweren LCOS.	(246) LL (206) LL Gesamt LoE: C
GoR B	

Ein erweitertes hämodynamisches Monitoringverfahren soll nur im	(179) 1a
Rahmen eines zielorientierten Behandlungskonzeptes angewendet	(189) 1a-
werden.	(163) 1b
GoR A	(19) 1a
Gesamt LoE: A	

3.4. Kernempfehlungen erweitertes Hämodynamisches Monitoring

Bei Patienten, die akute hämodynamische Störungen aufweisen, die nicht auf eine initiale Therapie reagieren, soll eine Echokardiographie zur Diagnosesicherung in der perioperativen Periode durchgeführt werden.

GoR A

Die Echokardiographie kann wertvolle qualitative Hinweise auf den Status der Hämodynamik / Herzzeitvolumen geben und sollte zum Therapiemonitoring genutzt werden.

GoR B

TTE und TEE - Untersuchungen sollen dokumentiert werden.

GoR A

Die kalibrierte Pulskonturanalyse bei postoperativen kardio-chirurgischen Patienten zeigt unter Beachtung der methoden-immanenten Limitationen eine gute Übereinstimmung zum Referenzverfahren der pulmonal-arteriellen Thermodilution und kann zum erweiterten hämodynamischen Monitoring eingesetzt werden.

GoR 0

Bei herzchirurgischen Patienten soll zur Abschätzung der Volumenreagibilität das PLR eingesetzt werden.

GoR A

Bei kontrolliert beatmeten Patienten im Sinusrhythmus sollten zur Einschätzung der Volumenreagibilität dynamischen Vorlastparameter eingesetzt werden.

GoR B

Der PAK kann eingesetzt werden bei kardiochirurgischen Hoch-Risikopatienten mit komplexem Eingriff und zur Differenzierung zwischen links- oder rechtsventrikulärer Dysfunktion.

GoR 0

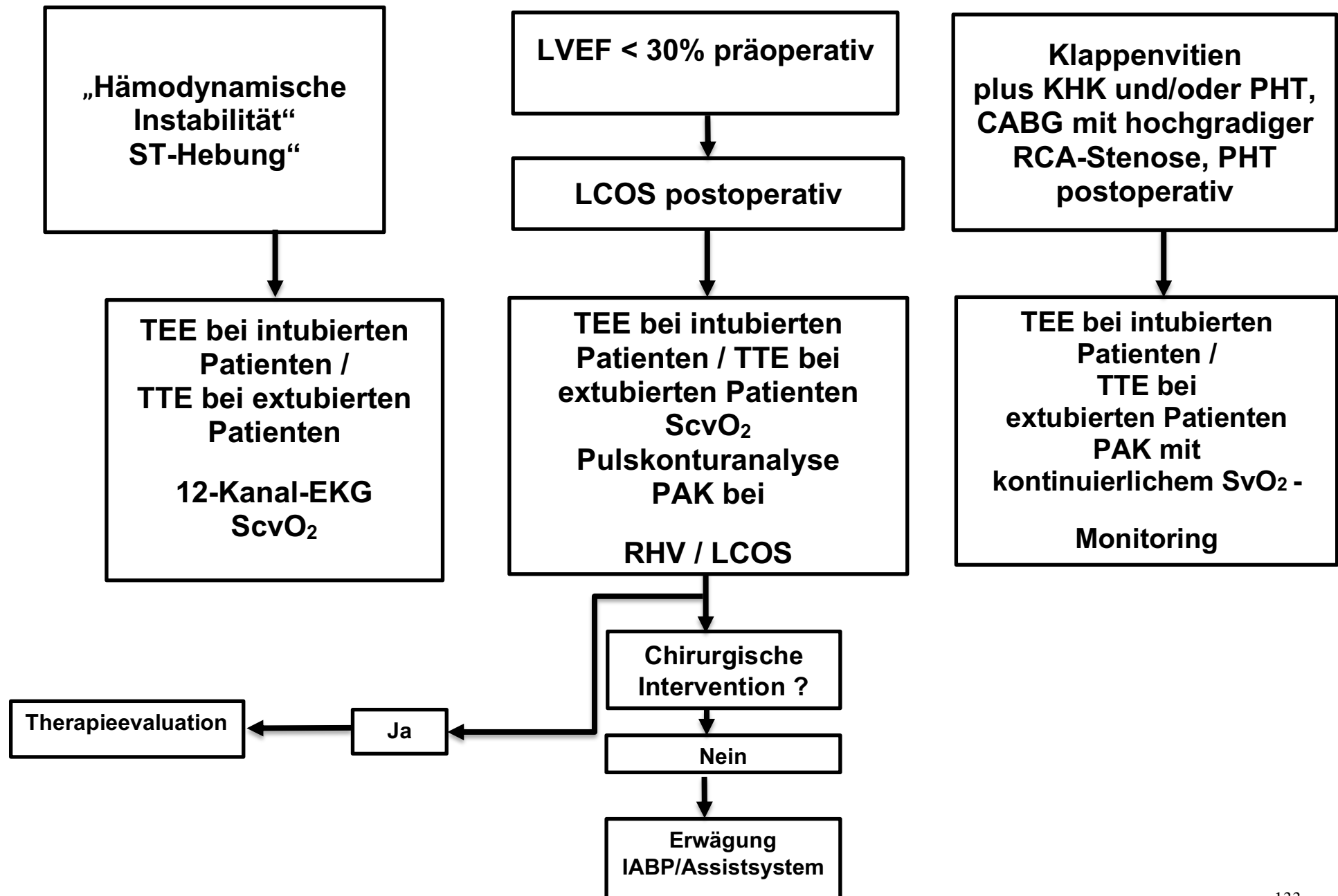
Der PAK sollte eingesetzt werden bei Patienten mit präoperativer Rechtsherzdysfunktion, Risiko für Rechtsherzdysfunktion und/oder pulmonal-arterieller Hypertonie und zur Differenzierung der Ursache und Steuerung der Therapie eines schweren LCOS.

GoR B

Ein erweitertes hämodynamisches Monitoringverfahren soll nur im Rahmen eines zielorientierten Behandlungskonzeptes angewendet werden.

GoR A

3.5. Algorithmus Erweitertes hämodynamisches Monitoring



4. Zielparameter der Herz-Kreislauftherapie

Die Ziele einer Therapie des Herz-Kreislaufsystems mittels Volumensubstitution und/oder positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen bei Patienten nach Herzoperation sind eine suffiziente Gewebepерfusion und damit ein suffizientes Sauerstoffangebot an die Gewebe. Das Herzzeitvolumen und damit das O₂-Angebot ist u.a. abhängig von einem adäquaten intravasalen Volumen und einer suffizienten kardialen Pumpfunktion.

Primäre Zielpunkte der Kontrolle einer postoperativen Kreislauftherapie sollten die zentralvenöse Sättigung, der mittlere arterielle Blutdruck, der zentrale Venendruck, die Diurese und die Laktatkonzentration als klinisch leicht zu erfassende Parameter des Basismonitorings sein.

Bei Einsatz der Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings kann eine Einschätzung der kardialen Vor- und Nachlast und der globalen Pumpfunktion durch weitere Parameter (z.B. gemischtvenösen Sättigung, Schlagvolumen, Herzzeitvolumens, SVV, PPV, echokardiographische Parameter, GEDVI, PAOP) erfolgen.

Die einzelnen, im Folgenden angeführten hämodynamischen Zielparameter der Monitoring-Verfahren sind als optionale Werkzeuge des postoperativen Kreislaufmanagements zu verstehen und sollten nach kritischer klinischer Abwägung und apparativer Verfügbarkeit eingesetzt werden.

Als Ziele der postoperativen Kreislauftherapie werden nach Konsensusmeinung des Expertengremiums folgende Parameter mit einem Empfehlungs-Grad 0, entsprechend den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-Based Medicine, empfohlen:

- $ScvO_2 \geq 70\%$ oder $SvO_2 \geq 65\%^*$
- $MAD \geq 65\text{ mmHg}$
- $SVI > 35\text{ ml/m}^2$
- SVV oder $PPV < 10\text{-}13\%$
- $ZVD < 15\text{ mmHg}^\#$
- $LV\text{-}EDAI\ 6\text{-}9\text{ cm}^2/\text{m}^2$
- $RV\text{-}LV\text{-}Index < 1$
- $GEDVI\ 640\text{-}800\text{ ml/m}^2^\#$
- $PAOP \leq 15\text{-}18\text{ mmHg}$
- $Diurese > 0,5\text{ ml/kgKG/h}$
- $Laktat \leq 2\text{ mmol/l}$

*bei hohen Werten der $ScvO_2/SvO_2 \geq 80\%$ gibt es Hinweise, dass dies mit einer verminderten Sauerstoffausschöpfung und mit einem schlechten Outcome assoziiert sein könnte, vor allem wenn gleichzeitig einer erhöhter Laktatwert $\geq 2\text{mmol/l}$ vorliegt.

individuelle Grenzwerte können nach Volumenoptimierung durch TTE/TEE oder dynamischen Parametern bestimmt werden

4.1. Zentralvenöse und gemischtvenöse Sättigung ($ScvO_2 / SvO_2$)

Der Zielparameter einer zentralvenösen Sättigung ($ScvO_2$) $> 70\%$ respektive einer gemischtvenösen Sättigung $> 65\%$ (SvO_2) gilt in der zielorientierten Sepsistherapie seit dem Therapiekonzept der 'early goal-directed therapy' von Rivers et al. (2001), als Goldstandard, um eine ausreichende Gewebeoxygenierung beim kritisch Kranken sicherzustellen (438).

Varpula et al. demonstrierten anhand einer retrospektiven Studie mit 1.419 septischen Patienten, dass die Zeitdauer einer $SvO_2 < 70\%$ einen unabhängigen prädiktiven Faktor hinsichtlich der Patientenletalität auf der Intensivstation darstellte (521). Hinsichtlich der 5-prozentigen Differenz zwischen $ScvO_2$ und SvO_2 zeigten Reinhart et al. bei 29 Patienten einer interdisziplinären postoperativen Intensivstation bei zweimaliger täglicher Messung sowohl der zentralvenösen als auch der gemischtvenösen Sättigung in vitro als auch bei kontinuierlicher Messung beider Sättigungen in vivo eine im Mittel um $7,05 \pm 3,98\%$ höhere $ScvO_2$ im Vergleich zur SvO_2 , so dass eine $ScvO_2 > 70\%$ als nahezu äquivalent zu einer $SvO_2 > 65\%$ betrachtet werden kann (424).

Polönen et al. wiesen anhand von 403 kardiochirurgischen Patienten die positiven Effekte einer an der SvO_2 zielorientierten Therapie in einer randomisierten klinischen Studie nach. Zielparameter dieser Studie waren eine $SvO_2 > 70\%$ und ein Laktat $< 2,0 \text{ mmol/l}$ in den ersten 8 h nach postoperativer ITS-Aufnahme in der Interventionsgruppe. Die Patienten in der Interventionsgruppe wiesen eine signifikant kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer und eine geringere Inzidenz von Organ-versagen bei Krankenhausentlassung auf. Die Letalität betrug nach 28 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten in der Interventionsgruppe jeweils 1,0%, 1,5% und 2,0%, in der Kontrollgruppe jeweils 3,0%, 3,6% und 4,6% (407).

Die Arbeitsgruppe von Svedjeholm et al. untersuchte retrospektiv anhand von 488 konsekutiven ACVB-Patienten postoperativ unmittelbar nach Aufnahme Werte der SvO_2 in Hinsicht auf die Aussagefähigkeit bezüglich der Morbidität und Letalität dieser Patientenpopulation. Die Unterteilung der Patientenpopulation in zwei Gruppen, orientiert an einen SvO_2 -Grenzwert $< 55\%$ zeigte eine signifikant höhere Infarktrate, eine signifikant

längere Beatmungsdauer, eine signifikant häufigere Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung und eine signifikant häufigere Notwendigkeit einer Dobutaminingabe $> 4 \mu\text{g/kgKG/h}$ und auch eine signifikant längere ITS-Behandlungsdauer in der Gruppe mit einer $\text{SvO}_2 < 55\%$. Die Letalitätsrate der Gruppe mit einer $\text{SvO}_2 < 55\%$ lag mit 9,4% signifikant höher im Vergleich zu der Gruppe mit einer $\text{SvO}_2 \geq 55\%$ mit 0% (495).

Auch Hu et al. konnten bei 60 postoperativen herzchirurgischen Patienten zeigen, dass eine erniedrigte ScvO_2 in Kombination mit einem erhöhten Laktatwert nach Aufnahme auf die ITS mit einem längeren ITS-Aufenthalt ($p=0,04$), einen Trend zur verlängerten postoperativen Beatmung auf ($p=0,17$) und zu mehr postoperative Komplikationen ($p=0,09$) (218).

In den letzten Jahren konnten jedoch mehrere Studien zeigen, dass nicht nur eine zu niedrige $\text{ScvO}_2/\text{SvO}_2$ mit einem schlechteren Outcome einhergeht, sondern auch eine normale oder „hohe“ $\text{ScvO}_2/\text{SvO}_2$ prognostisch ungünstig sein kann, sowohl bei septischen Patienten, wie auch bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten.

Auch Laine et al. fand einen Zusammenhang bezüglich $\text{ScvO}_2/\text{Laktat}$ und einem schlechteren Outcome. Dabei konnte er zeigen, dass Patienten mit einer $\text{ScvO}_2 < 70\%$ und Laktat $< 2 \text{ mmol/L}$ und Patienten mit einem Laktat $2\text{--}3,9 \text{ mmol/L}$ und $\text{ScvO}_2 > 70\%$ einen normalen postoperativen Verlauf hatten. Dagegen waren Patienten mit einem Laktat $> 4 \text{ mmol/L}$ und einer $\text{ScvO}_2 > 70\%$ signifikant länger beatmet ($p=0,0001$), und zeigten einen längeren ITS-Aufenthalt ($p=0,018$), eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer ($p=0,032$), und eine höhere Inzidenz von Komplikationen ($p=0,008$) (274).

Dass eine hohe ScvO_2 mit einem schlechten Outcome einhergehen kann, konnten auch Perz et al. in ihrer prospektiven Observationsstudie an 205 postoperative herzchirurgischen Patienten zeigen. Die Patienten wurde in 3 Gruppen eingeteilt: low ScvO_2 Gruppe ($\leq 60,8\%$) 13,2% der Patienten, normal ScvO_2 Gruppe ($> 60,8 < 77,4\%$) 56,1% der Patienten und die supranormale ScvO_2 Gruppe ($\geq 77,4\%$) mit 30,7% Patienten. Die Patienten der low (14,9%) und supranormalen (7,9%) ScvO_2 Gruppe wiesen eine signifikant höhere Letalitätsrate auf im Vergleich zur normal ScvO_2 (0%) Gruppe ($p < 0,001$) (398).

Auch Balzer et al. zeigten, dass nicht nur die Patienten mit einer niedrigen ScvO_2 ($L < 60\%$) sondern auch Patienten mit einer hohen ScvO_2 ($H > 80\%$) eine signifikant höhere Krankenhausletalität ($L: 5,6\%; N: 3,3\%; H: 6,8\%$), sowie 3-Jahres Letalität ($L: 21,6\%; N: 19,3\%; H: 25,8\%$), eine höhere postoperative Dialyserate ($L: 11,5\%; N: 7,8\%; H: 15,3\%$), und eine

längere Krankenhausaufenthaltsdauer (L: 13 Tage, 9–22; N: 12 Tage, 9–19; H: 14 Tage, 9–21) aufwiesen (23).

Aus den Literaturdaten ergeben sich Hinweise, dass in dem Zeitfenster der ersten 6 bis 8 Stunden nach kardiochirurgischen Eingriffen eine $\text{SvO}_2 > 70\%$ mit einem günstigen postoperativen Outcome assoziiert ist (407). Hinsichtlich der nach der initialen Stabilisierungsphase anzustrebenden Zielwerte lassen sich noch keine sicheren Aussagen aus der Literatur ableiten. Nach Expertenempfehlung sollte in dieser Situation eine $\text{SvO}_2 \geq 65\%$ respektive eine $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ angestrebt werden. Es besteht ein Dissens innerhalb der Expertengruppe, ob möglicherweise eine niedrigere Grenze von $\text{SvO}_2 \geq 60\%$ respektive eine $\text{ScvO}_2 \geq 65\%$ als untere Grenze hinsichtlich der Gefährdung der Patienten durch ein nicht ausreichendes Sauerstoffangebot als ausreichend angesehen werden kann. Da sich in der Literatur vermehrt Hinweise darauf ergeben, dass auch ein erhöhter Wert mit einem schlechteren Outcome einhergehen kann, vor allem in Kombination mit einem erhöhten Laktat ($>2\text{mmol/l}$), sollte die Bewertung der Sauerstoffsättigung stets in Zusammenhang mit dem Laktatwert erfolgen. Der Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten und/oder auf kleinen oder retrospektiven Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad C des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

4.2.Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

Als Zielparameter zur Aufrechterhaltung einer Autoregulation der Organdurchblutung gilt ein mittlerer arterieller Blutdruck von 65 mmHg als Ziel. Eine Steigerung des MAD über diesen Wert hinaus führt aber zumindest im septischen Schock nicht notwendigerweise zu einer besseren Organperfusion (286)

Xu et al. konnten allerdings bei Patienten mit septischem Schock zeigen, dass es zu einer verbesserten Perfusion führt, wenn der Blutdruck dem normalen Ausgangsblutdruck bei initial hypertensiven Patienten entspricht. Bei diesen Patienten war hier der mittlere MAD bei 93mmHg (553).

Balzer et al. wiederum konnten in ihrer Studie bei 5225 Patienten zeigen, dass postoperativ hypertensive Patienten (systolisch $>130\text{mmHg}$) eine höhere Krankenhaus-Letalität aufwiesen im Vergleich zu normotensiven Patienten (4,97% vs. 1,32%, $p<0,001$) und auch eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer ($p=0,24$). Weiterhin war bei den hypertensiven Patienten das Serumkreatinin vom 1. bis 7.postoperativen Tag im Vergleich zum

Ausgangswert signifikant erhöht und diese Patienten wiesen eine erhöhte Rate von postoperativen Niereninsuffizienz auf im Vergleich zur normotensiven Gruppe (25,3% v 19,7%, $p=0,027$) (21).

Walker et al. führten eine Pilotstudie zur zielorientierten Therapie bei kardiochirurgischen Patienten durch. Es wurden 2 Gruppen gebildet, die eine hatte als Zielparameter HI ≥ 2 l/min/m², SvO₂ $\geq 60\%$ und einen MAD 65-75 mmHg, bei der anderen handelte es sich um eine retrospektive Gruppe, die keinen speziellen Behandlungsalgorithmus hatte. Insgesamt wurden so 80 Patienten analysiert. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Dauer der Noradrenalingabe zwischen den Gruppen (median [IQR] 18,5 h [31,63] vs. 18 h [18,3]; $p=0,35$). Die Patienten der zielorientierten Therapiegruppe erhielten mehr Flüssigkeit in den ersten 12 Stunden auf ITS (Mean 4687 ml [SD \pm 2284 ml] vs. 1889 ml [SD \pm 1344 ml]; $p<0,001$), allerdings zeigten diese Patienten auch eine höhere Rate von Re-Intubationen (4 in 37 [10,8%] versus 0 in 40 [0%]; $p=0,049$) (533).

Bei der 'goal-directed therapy' der Sepsis wird in aktuellen Übersichtsarbeiten und Leitlinien ein MAD-Zielwert ≥ 65 mmHg angegeben (106, 423). Die ESICM TaskForce Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring empfiehlt eine individualisierte Blutdrucktherapie während der ersten Stunden eines auftretenden Schockgeschehens. Die Empfehlung wird als Level 1 Empfehlung ausgesprochen mit einem moderaten Evidenzlevel (B). Weiterhin wird empfohlen, dass das initiale Blutdruckziel ein MAD ≥ 65 mmHg sein sollte (Level 1) mit einem niedrigen Evidenzgrad (C). Allerdings empfiehlt die Task Force auch, dass bei Patienten mit einer unkontrollierten Blutung zunächst ein niedrigerer Mitteldruck toleriert werden sollte, auch diese Empfehlung basiert auf einem niedrigen Evidenzgrad (C) und erhält eine Level 2 Empfehlung. Für septische Patienten mit einem bekannten Hypertonus wird jedoch ein höheres MAD-Level empfohlen, sowie bei Patienten, bei denen ein höherer Blutdruck eine klinische Verbesserung zeigt (Evidenzlevel B, Level 1 Empfehlung) (75).

Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz wird ein SAP 85–110 mmHg im Rahmen eines zielorientierten Therapieansatzes empfohlen (338).

Nach Meinung des Expertengremiums sollte bei der initialen Therapie ein MAD-Zielwert ≥ 65 mmHg angestrebt werden, um eine adäquate Organperfusion zu gewährleisten. Die

aktuelle Studienlage zeigt erste Hinweise darauf, dass eine individualisierte Blutdruckeinstellung je nach Vorerkrankungen, z.B. hypertensiven Patienten oder Patienten mit Herzinsuffizienz, gegebenenfalls Vorteile für die Patienten bringen könnte, allerdings ist die Evidenzlage noch nicht ausreichend um eine klare Empfehlung dafür auszusprechen.

4.3. Herzzeitvolumen (HZV)/ Schlagvolumenindex (SVI)

Als Zielparameter bei der Therapie einer Linksherzinsuffizienz wird häufig ein Herzzeitvolumen $\geq 2,0 \text{ l/min/m}^2$ empfohlen, obwohl dieser Grenzwert nicht eindeutig wissenschaftlich belegt ist. Zwar haben einige Studien ein $\text{HZV} \geq 2 \text{ l/min/m}^2$ als Zielparameter eingesetzt, jedoch ohne eindeutigen positiven Einfluss auf das Outcome (290, 533). Ein $\text{HZV} \geq 2,0 \text{ l/min/m}^2$ erlaubt per se noch keinen Rückschluss auf eine ausreichende Organperfusion, insbesondere auf eine ausreichende Mikrozirkulation; so kann trotz des erreichten Zielparameters ein zirkulatorischer Schock bestehen, wenn ein erhöhter metabolischer Bedarf oder eine Verteilungsstörung des Blutflusses vorliegt (402). Andere Studien haben in einer zielorientierten Therapie die Schlagvolumenoptimierung, als Äquivalent für den Herzindex untersucht. So konnten Thomson et al. nachweisen, dass eine zielorientierten Therapie mittels Schlagvolumenmaximierung bei postoperative herzchirurgischen Patienten zu einer Reduzierung von postoperative Niereninsuffizienzen führen kann ($n=8$ [6,5%] vs. $n=28$ [19,9%]; $p=0,002$) und auch die Krankenhausverweildauer in dieser Gruppe im Vergleich zur Standardgruppe reduziert werden konnte ($p=0,004$) (503). Osawa et al. untersuchten in einer prospektiven, randomisierten Studie den Einfluss einer zielorientierten Volumentherapie auf das Outcome bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten. Hier wurde neben dem Zielwert $\text{HI} > 3 \text{ l/min/m}^2$ auch der Schlagvolumenindex $\text{SVI} > 35 \text{ ml/m}^2$ als Zielwert angegeben (380). Der Schlagvolumenindex bietet als Parameter den Vorteil, dass hier sowohl eine individuelle Optimierung des Volumenstatus anhand des Frank-Starling-Mechanismus beurteilt werden kann, sowie dieser auch unabhängig von der Herzfrequenz eine Beurteilung der kardialen Funktion ermöglicht.

Jedoch sollte die Beurteilung eines ausreichenden Herzzeitvolumens (HI) und auch Schlagvolumenindex immer im Kontext mit indirekten Parametern der globalen Perfusion wie der zentralvenösen respektive gemischtvenösen Sättigung, dem Laktat und der Urinproduktion erfolgen.

Nach Meinung des Expertengremiums sollte zur Wahrung eines ausreichenden Herzzeitvolumens und somit auch einer suffizienten Perfusion ein $SVI \geq 35 \text{ ml/m}^2$ angestrebt werden. Aufgrund der niedrigen Evidenz (D) ist diese Empfehlung als Expertenempfehlung graduiert.

4.4. Dynamische Parameter : Schlagvolumenvarianz (SVV) und Pulsdruckvarianz (PPV)

Positive Beatmungsdrücke einer mechanischen Beatmung verursachen intermittierende Schwankungen der biventrikulären Vorlast. Dies führt zu deutlichen Variationen des Schlagvolumens und ist ein klinisches Zeichen einer Hypovolämie.

Die arterielle Pulskonturanalyse ermöglicht die kontinuierliche Quantifizierung von linksventrikulärer Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PPV) in Echtzeit. Die klinische Aussagekraft der Schlagvolumenvariationen / Pulsdruckvariation hinsichtlich des Volumenstatus und der Vorhersagekraft auf eine positive Reaktion auf eine Volumenchallenge bei kritisch Kranken wurde in zahlreichen Studien an kardiochirurgischen und nichtkardiochirurgischen Patienten untersucht (155, 330, 335, 366, 428, 430, 431, 544, 556).

Die Veränderungen der SVV werden aber nicht nur durch den Volumenstatus, sondern auch durch die an das Tidalvolumen der Beatmung gekoppelten intrathorakalen Drücke beeinflusst (427, 448).

Göpfert et al. führten bei kardiochirurgischen Patienten die Therapie basierend auf einem zielorientierten Algorithmus mit dem Initialziel einer SVV $<10\%$ durch. Hier konnte gezeigt werden, dass die Patienten der Therapiegruppe weniger Katecholamine intraoperativ benötigten, sowie weniger postoperative Komplikationen entwickelten und eine kürzere ITS Behandlungsdauer hatten (163).

Eine nachteilige methodische Einschränkung des Verfahrens der kontinuierlichen Erfassung der Schlagvolumenvariationen ist die Bedingung einer kontrollierten mechanischen Beatmung mit einem ausreichenden Tidalvolumen ($>8 \text{ ml/kgKG}$) und der Ausschluss von signifikanten kardialen Rhythmusstörungen. Die Grenzwerte für SVV und PPV schwanken je nach Studie zwischen 10-13% (163, 556).

Somit ist die Festlegung eines einzelnen Grenzwertes schwierig und es sollte immer der zeitliche Verlauf der Werte berücksichtigt werden.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann als Grenzwert <10-13% für PPV und SVV herangezogen werden unter Berücksichtigung der methodenimmanenten Limitationen und unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs. Trotz der relativ guten Studienlage (B) kann diese Empfehlung bei unterschiedlichen Grenzwerten nur als Expertenempfehlung ausgesprochen werden.

Im Vergleich zu anderen Parameter, stellen die dynamischen Parameter PPV und SVV unter Berücksichtigung der methodenimmanenten Limitationen die besten Parameter zur Beurteilung einer Volumenreagibilität dar. Dies beantwortet jedoch nicht immer die klinische Frage, ob der Patient dann auch tatsächlich Volumen erhalten sollte.

4.5. Zentraler Venendruck (ZVD)

Häufig wird der ZVD noch als Parameter für die Volumentherapie herangezogen, auch wenn er in den letzten Jahren durch neuere Literatur immer mehr in die Kritik geraten ist.

Rivers et al. legten im Rahmen ihrer Studie einen ZVD-Zielwert zwischen 8 und 12 mmHg als Bestandteil der zielorientierten Sepsistherapie fest. In Abhängigkeit von unterschiedlichen Beatmungsdrücken (PEEP) und vorbestehenden kardialen Erkrankungen können höhere Werte indiziert sein (438). Auch die Surviving Sepsis Campaign Guidelines von Dellinger et al. empfehlen bei mit PEEP beatmeten Patienten hinsichtlich des erhöhten intrathorakalen Druckes einen Ziel-ZVD von 12 bis 15 mmHg, allerdings sollte der ZVD keine größeren Schwankungen aufweisen (106).

Jedoch wurden in den letzten Jahren immer mehr Veröffentlichungen publiziert, die den ZVD als Zielparameter für eine zielorientierten Volumentherapie kritisch beurteilen. Marik et al. veröffentlichte 2013 eine systematische Übersichtsarbeit über die Aussagekraft des ZVD in Hinblick auf die Volumenreagibilität. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass der ZVD keinerlei Aussagekraft auf die Volumenreagibilität eines Patienten hat (325).

Jedoch konnten Williams et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie an 2390 Patienten nach Herzoperationen zeigen, dass der ZVD 6 Stunden postoperativ eng assoziiert ist mit der Krankenhaus- und 30-Tage-Letalität. Für jeden Anstieg des ZVDs um 5 mmHg betrug die

Odds Ratio 1,5. Die Autoren schlussfolgerten, dass der ZVD in den frühen postoperativen Phase ein durchaus wichtiger Parameter ist, der weitere Informationen gibt, wenn der Patient hämodynamisch instabil ist oder wird (547).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Boyd et al., sie untersuchten retrospektiv bei septischen Patienten das Outcome in Bezug auf den ZVD. Er konnte zeigen, dass Patienten mit einem ZVD <8mmHg nach den ersten 12 Stunden das beste Outcome im Vergleich zu Patienten mit einem ZVD von 8-12mmHg hatten. Die höchste Letalität zeigten Patienten mit einem ZVD > 12mmHg (52). Dementsprechend sind die Zielwerte für den ZVD zu überdenken.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sollte ein zu hoher ZVD (>15mmHg) vermieden werden, da es Hinweise in der Literatur gibt, dass dies mit einem schlechteren Outcome einhergehen kann. Zielwerte für den unteren ZVD-Grenzwert sollten individuell im Rahmen der Volumenoptimierung mittels TEE/TTE oder auch dynamisch erfasster Zielwerte bestimmt werden.

4.6. Linksventrikulärer enddiastolischer Flächenindex (LVEDAI)

Als Zielparame-ter einer Optimierung der kardialen Vorlast eignet sich der echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre EDAI. Dieser Parameter erwies sich sowohl im Vergleich zu angiographischen Techniken als auch zu Vorlastparametern der Standardverfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings als valide in der Bestimmung der Vorlast kardiochirurgischer Patienten. Die Arbeitsgruppe von Skarvan et al. (2001) untersuchte in einer Studie 45 kardiopulmonal gesunde Probanden unter klinischen Bedingungen einer mechanischen Ventilation. Als Referenzwerte zur Einschätzung einer normalen linksventrikulärer Vorlast im transgastrischen Kurzachsenblick wurde ein mittlerer LV-EDAI von $8,2 \pm 1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (95% CI 7,5-9,0) für männliche Patienten und von $7,1 \pm 1,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (95% CI 6,3-7,9) für weibliche Patienten gemessen (477). Bei vorbestehend normaler LV-Geometrie ist ein Referenzbereich von LV-EDAI 6-9 cm^2/m^2 anzustreben. Da die Evidenzlage hierzu gering ist, ist dies als Expertenempfehlung anzusehen.

4.7. RV-LV-Index

Darüber hinaus ist der semi-quantitative, einfach durchzuführende Größenvergleich des rechten und linken Ventrikels (RV/LV-Index) von prognostischer Bedeutung. In diesem

Kontext konnten Kukucka et al. eine eindeutige Korrelation zwischen dem semi-quantitativen Größenverhältnis von rechtem (RV) zum linken Ventrikel (LV) (= RV-/LV-Index) und der postoperativen Entwicklung eines RV-Versagens bei Patienten unter laufender LVAD-Therapie feststellen. Ein RV-LV-Index $> 0,72$ war hierbei mit einem RV-Versagen assoziiert ($p=0,0001$) (265).

Nach Meinung des Expertenkommittes sollte ein RV/LV Index von < 1 angestrebt werden.

4.8. Globales enddiastolisches Volumen (GEDVI)

Als Zielparameter der anhand der transpulmonalen Thermodilution gemessenen Indices des GEDV lassen sich aus der vorliegenden Literatur keine genauen Evidenz-basierten Grenzwerte angeben. Aus vorliegenden Studien-ergebnissen lassen sich allerdings als Zielwerte zur Optimierung der kardialen Vorlast ein Bereich zwischen 640 ml/m^2 und 800 ml/m^2 für den GEDVI eingrenzen.

So ermittelte die Arbeitsgruppe von Reuter et al. bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten in einer prospektiven klinischen Studie jeweils vor und nach einer Volumengabe anhand echokardiographischer Untersuchungen einen linksventrikulären EDAI von $8,0 \pm 1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ respektive $9,5 \pm 1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Die entsprechenden Werte des ITBVI beliefen sich korrespondierend dazu auf $877 \pm 195 \text{ ml/m}^2$ und $967 \pm 180 \text{ ml/m}^2$ (429).

Hofer et al. ermittelten in einer prospektiven klinischen Studie bei kardiochirurgischen Patienten vor einer Volumengabe einen LVEDAI von $6,8 \pm 1,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ mit einem korrespondierenden GEDVI von $664 \pm 87 \text{ ml/m}^2$. Nach erfolgter Volumengabe resultierte ein LVEDAI von $8,1 \pm 1,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und ein entsprechender GEDVI von $777 \pm 125 \text{ ml/m}^2$ (211).

Es zeigte sich jedoch in einer Studie, in welcher die Werte von Patienten mit verschiedenen Krankheitsbilder verglichen wurden eine erhebliche Variation, so das die Angabe von „Normwerten“ für postoperative herzchirurgische Patienten kritisch zu beurteilen ist (125).

Goepfert et al. konnten allerdings zeigen, dass das optimale GEDVI bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten sehr variiert. Er optimierte kardiochirurgische Patienten anhand der Schlagvolumenvarianz und bestimmte danach das optimale GEDVI. Hier schwankte das GEDVI bei den Patienten zwischen $673\text{-}807 \text{ ml/m}^2$ (163).

Aufgrund der Evidenz kann kein klarer Grenzbereich für GEDVI als Zielwert festgelegt werden. Wenn die Technologie zur Messung des GEVI bei Patienten etabliert ist, können diese im Rahmen eines individualisierten Algorithmus zum Monitoring verwendet werden.

4.9. Pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP)

Als Zielparameter zur Optimierung der kardialen Vorlast wird sehr häufig ein PAOP zwischen 12 und 15 mmHg (290, 387, 514) oder 14 bis 18 mmHg (359), respektive < 18 mmHg (371) angegeben, auch wenn sich nur schwer genaue Evidenz-basierte Grenzwerte aus der Literatur festlegen lassen. So kann ein PAOP > 20 mmHg bei einer insuffizienten diastolischen Funktion erforderlich sein, während bei einer guten ventrikulären Compliance ein Druck von 12 bis 15 mmHg adäquat ist.

Das Konzept eines optimalen PAOP zur Maximierung des linksventrikulären Output besteht seit Einführung des PAK in die klinische Praxis. Es ist aber darauf zu verweisen, dass die traditionellen Werte eines optimalen PAOP auf Studiendaten der 70iger Jahre von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt basieren (94).

Trof et al. untersuchten bei 120 Intensivpatienten den Einfluss eines druckbasierten hämodynamischen Therapiekonzeptes vs. volumenbasierten Therapiekonzeptes auf das Outcome der Patienten. In dieser randomisierten Studie waren die Zielparameter entweder ein extravaskulärer Lungenwasserindex <10 ml/kg und ein GEDVI <850 ml/m²) in der Thermodilutionsgruppe vs. einem PAOP $<18 -20$ mmHg in der PAK-Gruppe. In der Gesamtanalyse zeigte sich kein Unterschied in der Letalität, ITS- und Krankenhausbehandlungsdauer. Nach Unterteilung der Patienten in septische und nicht septische Patienten zeigte sich bei den nichtseptischen Patienten eine längere Beatmungszeit und Krankenhausbehandlungsdauer in der Thermodilutionsgruppe. Dies wurde bei den septischen Patienten nicht gesehen. Insgesamt konnten die Autoren zeigen, dass die oberen Grenzwerte der druckbasierten Parameter schneller erreicht werden konnten, als die Grenzwerte der volumenbasierten Parameter. Demensprechend ergab die Therapie mittels volumenbasierten Parameter eine signifikante positive Volumenbilanz im Vergleich zur druckbasierten Therapie (513).

Mueller et al. konstatierten, dass ein optimaler Wedgedruck über einen weiten Bereich bei Patienten variiert und es einer individuellen empirischen Annäherung mit Einbeziehung des klinischen Zustandes des Patienten und des HZV unter variierenden Füllungsdrücken bedarf,

um den besten Füllungsdruck für den Patienten zu erreichen(359). Bei der Evaluierung therapeutischer Effekte erweisen sich damit die direktionalen Veränderungen des Wedgedruckes als nützlicher als die Angabe absoluter Werte. Untere Grenzwerte einheitlich festzulegen ist nach heutigem Kenntnisstand nicht mehr aktuell, es kann aber im Rahmen der individuellen Volumenoptimierung mittels TEE/TTE und/oder dynamischer Parameter der untere optimale Zielwert für den PAOP bestimmt werden (soweit ein PAK vorhanden ist).

Somit kann als Grenzwert der kardialen Vorlast ein PAOP $\leq 15-18$ mmHg bei guter kardialer Funktion empfohlen werden. Abhängig von den Beatmungsdrücken (PEEP) und bei diastolischer Dysfunktion können jedoch höhere Werte indiziert sein.

4.10. Diurese

Als Zielparameter eines adäquaten intravasalen Volumens, eines suffizienten Perfusionsdruckes und einer ausreichenden renalen Organfunktion ist die Diurese fester Bestandteil einer zielorientierten Kreislauftherapie. Rivers et al. legten im Rahmen ihrer Studie bei septischen Patienten einen Zielwert der Diurese $> 0,5$ ml/kgKG/h fest (438). Dieser Zielwert ist auch auf postoperative kardiochirurgische Patienten übertragbar. Der Diurese-Zielwert von $> 0,5$ ml/kgKG/h ist nur ohne den Einsatz von Diuretika als adäquat zu betrachten. Aufgrund der niedrigen Evidenzlage (D) ist dies Empfehlung als eine Expertenempfehlung anzusehen.

4.11. Laktat

Als Zielparameter zur globalen Einschätzung einer ausreichenden Gewebe-oxygenierung und -perfusion kann die postoperative Laktatkonzentration herangezogen werden. Das Auftreten einer postoperativ erhöhten Laktat-konzentration ist eine häufige metabolische Störung nach Operationen mit der Herzlungenmaschine. Die Assoziation einer postoperativen Hyperlaktatämie mit einer metabolischen Azidose hat sich jedoch als ein prädiktiver Faktor hinsichtlich einer erhöhten Letalität erwiesen (318).

Als mögliche kausale Ursachen kommen eine vermehrte Laktatproduktion von Geweben aufgrund einer Unterversorgung mit Sauerstoff im Sinne eines anaeroben Stoffwechsels, ein verminderter Abbau des Laktats durch eine reduzierte hepatische Laktatclearance, wobei

diese Pathogenese in der Kardiochirurgie bei präoperativ guter Leberfunktion eine geringe Rolle spielt oder einer Minderperfusion von laktatverbrauchendem Gewebe in Frage.

Maillet et al. untersuchten prospektiv die Laktatkonzentration bei 325 konsekutiven Patienten nach HLM in Bezug auf die Vorhersagekraft für die Letalität und Morbidität. Ein Laktat von 3 mmol/l wies eine prädiktive Spezifität von 81,2% und eine Sensitivität von 69,2% hinsichtlich der Patientenletalität auf. Patienten mit einem Laktat von $\leq 2,0$ mmol/l hatten eine signifikant geringere ITS-Letalität von 1,5% im Vergleich zu Patienten mit einem Laktat $> 3,0$ mmol/l, bei denen eine Sterblichkeit von 14,9% beobachtet wurde. . Auch hinsichtlich der Morbidität erwiesen sich die Laktatwerte als aussagekräftig. Patienten ohne ein erhöhtes Laktat, definiert als Laktat $\leq 2,0$ mmol/l, zeigten im postoperativen Verlauf eine signifikant geringere Dauer einer mechanischen Beatmung, einen signifikant kürzeren ITS-Aufenthalt und signifikant weniger schwerwiegende Komplikationen, definiert als Myokardinfarkt, LCOS, neurologisches Defizit, Infektionen und einer akuten Niereninsuffizienz, im Vergleich zur Patientengruppe mit einem Laktat von $> 3,0$ mmol/l (318).

Auch Polönen et al. zeigten in einer randomisierten Studie, dass ein Laktat $< 2,0$ mmol/l und $SvO_2 > 70\%$ als Parameter einer zielorientierten Therapie zu einem verbessertem Outcome bei kardiochirurgischen Patienten nach HLM beitragen können (407).

Auch Hu et al. konnten in ihrer Untersuchung ebenfalls zeigen, dass ein erhöhtes Laktat ≥ 2 mmol/l in Kombination mit der $ScvO_2$ helfen könnte Patienten mit einer unentdeckten Hypoperfusion schneller identifizieren und somit eine frühere hämodynamische Optimierung möglich machen (218).

Ähnliche Ergebnisse konnte auch Laine et al. in seiner retrospektiven Observationsstudie nachvollziehen, denn auch hier fand sich einen Zusammenhang bezüglich $ScvO_2$ /Laktat und einem schlechteren Outcome (274) .

Somit kann als Parameter einer zielorientierten Therapie eine Laktat-Konzentration $\leq 2,0$ mmol/l empfohlen werden (75).

4.12. Weitere Parameter

In den letzten Jahren zeigten sich Hinweise darauf, dass eine hohe zentralvenös (gemischtvenös) arteriellen CO_2 -Differenz (dCO_2) bei postoperativen kardiochirurgischen

Patienten auf eine Minderperfusion hinweisen könnte, auch wenn die zentralvenöse Sauerstoffsättigung in einem Zielbereich über 70% ist.

Die dCO_2 kann erhöht sein durch eine Hypoperfusion und einen dadurch gesteigerten anaeroben Stoffwechsel (122, 175).

Die dCO_2 ist kein wirklich „neuer“ Parameter. Schon in den 80er und 90er Jahren gab es Studien bei septischen Patienten, die zeigen konnten, dass eine erhöhte dCO_2 mit einem schlechteren Outcome einhergehen kann (536).

Bakker et al. konnte bei Patienten im septischen Schock nachweisen, dass Patienten mit einer hohen gemischtvenös-arteriellen pCO_2 -Differenz ($>6\text{mmHg}$) ein signifikant höheres Laktatniveau und ein schlechteres Outcome hatten (20).

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien im intraoperativen sowie auch im postoperativen Setting publiziert, die einen ähnlichen Zusammenhang beschreiben (151, 181, 343, 476, 517).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine erhöhte dCO_2 , vor allem in Kombination mit einer $ScvO_2 \geq 70\%$ mit einem schlechteren Outcome einhergehen kann. Futier et al. konnte so zeigen, dass Patienten mit postoperativen Komplikationen im Median eine dCO_2 von $7,7\text{mmHg}$ aufwiesen im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen (dCO_2 $5,5\text{mmHg}$) auch wenn die $ScvO_2 \geq 71\%$ war (151).

Aufgrund bisher fehlender zielorientierter Therapieansätze und da die Grenzwerte in den einzelnen Studien zwischen $5\text{-}8\text{ mmHg}$ schwanken (20, 151, 181, 476) kann zum aktuellen Zeitpunkt der Parameter noch nicht als Therapieziel empfohlen werden.

5. Volumentherapie

Bei kardiochirurgischen Patienten liegt in der frühen postoperativen Phase häufig ein relativer oder absoluter Volumenmangel vor. Dieser kann zahlreiche Ursachen haben; so zum Beispiel ein kapillares Leck nach der Herzoperation mit oder ohne Einsatz der HLM, ungenügender Ersatz von Blutverlusten während der OP, durch Drainageverluste auf der Intensivstation, Kühlung und Wiedererwärmung oder durch präoperative Diuretikabehandlung. Unter Umständen kann zudem eine erhöhte Vorlast durch eine vorübergehende Myokardinsuffizienz sinnvoll sein und damit den Volumenmangel aggravieren. Eine adäquate Volumentherapie zur Stabilisierung der hämodynamischen Situation ist sowohl in der perioperativen Phase als auch im Rahmen der Intensivmedizin von zentraler Bedeutung. Bei der Frage nach dem geeigneten Volumenersatzmittel sollte auch die Pathophysiologie, vor allem die unterschiedlichen Flüssigkeitskompartimente, mit berücksichtigt werden. Bei einem Volumenmangel muss vor allem der intravasale Flüssigkeitsmangel ausgeglichen werden. So verteilen sich kristalloide Lösungen überwiegend im Extrazellulärraum, während kolloidale Lösungen hauptsächlich intravasal verbleiben.

5.1 Kristalloide Lösungen

Kristalloide Lösungen verteilen sich wegen ihres fehlenden Gehalts an Makromolekülen und damit des fehlenden kolloidosmotischen Druckes rasch zwischen Intravasalraum und Interstitium; die initiale Annahme beruhte auf einer zu nur etwa 25% intravasal verbleibenden infundierten Lösung (522). Im Vergleich zu kolloidalen Lösungen wurde daher von einer etwa vierfach zu applizierenden Volumenmenge und wiederholten Infusionen zum Ausgleich eines analogen Volumendefizites ausgegangen. Diese Ergebnisse stimmen nicht überein mit den Beobachtungen mehrerer großer, randomisierter Kontrollstudien. Die Effizienz kolloidaler Lösungen liegt danach nicht ca. 300% über der von kristalloiden Lösungen, sondern scheint bei kritisch Kranken lediglich im Verhältnis von 1:1,2 bis 1:1,4 hinsichtlich der Volumenexpansion effizienter zu sein (364) .

Bei operativen Patientinnen (ASA I und II) wurde hingegen beobachtet, dass der initiale Volumeneffekt von Ringerlaktat im Rahmen einer isovolämischen Hämodilution sogar weniger als 20% betrug (229), was nahelegt, dass die tatsächlichen Verteilungsvolumina kristalloider Lösungen stark kontextabhängig sind und damit auch abhängig vom Zeitpunkt

der Applikation oder dem Gesundheitszustand des jeweiligen Patienten. Ggf. kann auch überhaupt kein nachhaltiger Volumeneffekt mit einer kristalloiden Infusion erreicht werden (164).

Sponholz et al. geben nach Analyse einer postalischen Befragung von deutschen anästhesiologischen Abteilungen im Jahr 2013 (81 angeschrieben, 51 auswertbar zurückerhalten), welche kardiochirurgische Patienten betreuen, an, dass 88% dieser Abteilungen regelmäßig Kolloide nutzen, von denen mit 64% HAES präferiert wird, gefolgt von Gelatine (n=6 (12%)), HAES und Gelatine in Kombination (n =3 (6%)) und Humanalbumin (n= 1 (2%)) (486). Diese Umfrage erfolgte allerdings vor der vorübergehenden Aufhebung der Zulassung von HAES durch die europäische Arzneimittelbehörde und der gegenwärtig gültigen Anwendungsbeschränkung für HES, und ist somit sicher nicht mehr repräsentativ für die gegenwärtige Situation.

Die S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen (2014) kann aufgrund der gegenwärtigen Studienlage keine klare Empfehlung für den bevorzugten Einsatz einer Kolloid-Gruppe (Humanalbumin, Gelatine und HAES) geben (111).

Die Empfehlung zum gleichberechtigten peri-interventionellen Einsatz von Humanalbumin, Gelatine und HAES durch die S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen (2014) mit einem GoR von 0, wurde durch die Deutsche Sepsisgesellschaft (DSG) im Rahmen der externen Begutachtung wie folgt kommentiert: Die DSG kann dieser Empfehlung nicht zustimmen.

In einem Statement äußert sich die Expertengruppe dahingehend, dass aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse und methodischer Mängel der vorhandenen Studien die Leitliniengruppe die Durchführung von randomisierten Studien zum Einsatz von Kolloiden (6% HAES 130/Gelatine/Albumin) im Vergleich zu Kristalloiden bei kritisch kranken Patienten empfiehlt. Dabei soll ein unverzüglicher Studieneinschluss und die Anwendung der in dieser Leitlinie konsentierten Maßnahmen und Zielparameter zur Indikation/Steuerung einer Volumentherapie berücksichtigt werden (Statement (S-4)). HES soll bis zur Klärung durch die geforderte Studie derzeit bei kritisch kranken Patienten nicht verwendet werden. Im hämorrhagischen Schock ist der Einsatz kritisch abzuwägen (GoR A).

Innerhalb der Gruppe der kristalloiden Lösungen kamen 2007 Vollelektrolytlösungen ohne verstoffwechselbare Anionen am häufigsten (60%) zur Anwendung. Der Anteil der

Vollelektrolytlösungen mit verstoffwechselbaren Anionen bei der Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen lag bei 49% (Mehrfachnennungen waren bei der Umfrage möglich). Vollelektrolytlösungen mit einem Kohlenhydratanteil wurden von 20% der Kliniker zum Volumenersatz eingesetzt. Der Anteil des Einsatzes von isotoner Kochsalzlösung belief sich auf 49%.

Die Analyse von Publikationen die verschiedene isotone oder fast äquivalente isotone Lösungen miteinander verglichen, zeigte bei der Verwendung von isotoner Kochsalzlösung eine erhöhte Inzidenz hyperchlorämischer Azidosen im Vergleich zu Ringerlaktat-Lösungen (489). In wie weit diese laborchemischen Veränderungen Einfluss auf das klinische Outcome kardiochirurgischer Intensivpatienten haben, ist bislang nicht in randomisierten klinischen Studien mit aussagekräftiger Patientenzahl untersucht worden. Vor dem Hintergrund, dass erhöhte Chloridkonzentration bereits bei gesunden Probanden mit einer Abnahme des renalen Blutflusses vergesellschaftet sind (85) und sich in mehreren retrospektiven Kohortenstudien eine Assoziation von klinisch relevanten Nierenfunktionsstörungen und der Gabe chloridhaltiger Infusionslösungen zeigte, erscheint es zum gegenwärtigen Zeitpunkt gerechtfertigt, primär mit balanzierten, also chlorid-reduzierten Infusionslösungen zu arbeiten (261). Welchem metabolisierbaren Anion hierbei primär der Vorzug zu geben ist, bedarf allerdings weitere Untersuchungen.

Kristalloide mit geringeren als plasmaisotonen Natriumkonzentrationen verteilen sich im Extrazellularraum und zunehmend in den Intrazellulärraum. Glukose 5%-Lösungen verteilen sich als freies Wasser nach rascher Metabolisierung der Glukose gleichmäßig im Gesamtkörperwasser und sind somit zum Ersatz intravasaler Flüssigkeitsverluste ungeeignet.

5.2 Kolloidale Lösungen

Physiologischerweise sorgt das Konzentrationsgefälle von Albumin zwischen Plasma und Interstitium dafür, dass über den kolloidosmotischen Druck das Plasmavolumen aufrechterhalten wird. Es könnte daher sinnvoll zu sein, im Rahmen von perioperativen Flüssigkeits- und Blutverlusten auch Makromoleküle zu infundieren, die aufgrund ihrer Größe die intakte Endothelbarriere nicht passieren können. Durch ihre längere Verweildauer im Plasma bauen sie einen kolloidosmotischen Druck auf, der durch Bindung von Wasser in der Zirkulation zu einer Stabilisierung der Makro- und Mikrozirkulation beitragen kann. Nach Einsatz dieser zum Teil hyperonkotischen Lösungen ist die Substitution des interstitiellen

Defizits mit kristalloiden Lösungen erforderlich. Hierfür stehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt in Europa Humanalbumin sowie drei Gruppen künstlicher kolloidaler Lösungen zur Verfügung.

Humanalbumin

Humanalbumin wird aus menschlichen, gepoolten Plasmaspenden überwiegend mittels Cohn-Fraktionierung oder deren technischer Modifikation gewonnen. Eine Pasteurisierung über mindestens 10 Stunden bei +60 °C der Humanalbuminlösungen hat sich für die Pathogeninaktivierung der wichtigsten potentiell im Plasma enthaltenen Viren (HIV, Hepatitis C und B) als ausreichend sicher erwiesen. Nach § 14 des Transfusionsgesetzes unterliegen Humanalbumin-Lösungen der Chargen-Dokumentationspflicht. Der Anwender ist somit gesetzlich verpflichtet, jederzeit den Nachweis über den Verbleib einer jeden einzelnen Packung einer Charge in seinem Verantwortungsbereich führen zu können (112). Albuminlösungen sind frei von Isoagglutinen und Blutgruppensubstanzen und können unabhängig von der Blutgruppe des Empfängers appliziert werden. Sie enthalten keine Sauerstoffträger, Gerinnungsfaktoren oder Antikörper. Albuminpräparationen gelten auf Grund des Herstellungsprozesses und der damit verbundenen Pathogeninaktivierung als infektionssicher, wobei eine absolute Virensicherheit nicht besteht (63).

Humanalbuminlösungen werden als hypoonkotische (4%ige), isoonkotische (5%ige) und hyperonkotische (20%ige bzw. 25%ige) Infusionslösungen hergestellt. Wegen seiner hohen Wasserbindungskapazität von ca. 18 ml/g, einer intravasalen Verweildauer von mindestens 4 h bei physiologischer Kapillarpermeabilität sowie einer in-vivo-Halbwertszeit von ca. 18 – 21 Tagen ist exogen appliziertes Albumin in der Lage, in Abhängigkeit von der Menge des zugeführten Albumins einen erheblichen dauerhaften Volumeneffekt zu entfalten.

Nach den Empfehlungen der Bundesärztekammer kann der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung in der Herzchirurgie sowie das Vorfüllen (Priming) der Herz-Lungen-Maschine mit 5%iger Humanalbuminlösung vorgenommen werden. Humanalbuminlösungen sollen jedoch darüberhinaus nach diesen Empfehlungen im Indikationsbereich Volumenersatz bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung beim erwachsenen, nicht septischen Intensivpatienten nicht eingesetzt werden, solange therapeutische Alternativen nicht ausgeschöpft sind. Humanalbuminlösungen können beim herzchirurgischen Patienten als Alternative zu kristalloiden und künstlichen kolloidalen

Volumenersatzlösungen, wie Dextran, Hydroxyethylstärke und Gelatine eingesetzt werden, wenn für diese Infusionslösungen Gegenanzeigen bestehen, bereits eine Dosisobergrenze erreicht ist oder nicht verdünnungsbedingte Gerinnungsstörungen unter einer Substitution mit künstlichen Kolloiden auftreten (Bundesärztekammer 2014) (63).

Zahlreiche Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen perioperativer Hypalbuminämie und einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate bei herzchirurgischen Patienten sowie allgemein bei kardiovaskulär Erkrankten (245). Im Umkehrschluß weisen verschiedene Meta-Analysen auf eine reduzierte Morbidität bei Gabe von - i.d.R. höherprozentigen Albuminlösungen - als *Substitutionstherapie* hin. Die Bedeutung von Albumin als Volumenersatzmittel ist nicht abschließend geklärt. Ergebnisse vergleichender Studien und Metaanalysen sind eher inhomogen, sprechen aber entweder für einen positiven oder einen neutralen Effekt im Hinblick auf Morbidität und Letalität. Vor dem Hintergrund der unten skizzierten Sicherheitsbedenken bei der Gabe künstlicher Kolloide legen diese Beobachtungen nahe, dass Albumin das Kolloid mit einem hohen Sicherheitspotential darstellt und das wenn ein kolloidaler Volumenersatz als erforderlich angesehen wird, dieser mit Albumin durchgeführt werden kann.

Hydroxyethylstärke (HAES)

HAES-Lösungen werden durch Konzentration, mittleres Molekulargewicht, Substitutionsgrad und Substitutionsmuster, dem Anteil und der Position der mit Glukose besetzten Hydroxyethylgruppe, charakterisiert, die in unterschiedlichem Maß für die Volumenwirkung der Lösungen verantwortlich sind. Die beiden in der Kardiochirurgie in Deutschland am häufigsten eingesetzten HAES-Lösungen (249) waren HAES 130/0,4 6% und HAES 200/0,5 6%. HAES 130/0,4 6% weist eine maximale Volumenwirkung von 120%, eine Volumenwirkdauer von nahezu 4 Stunden und eine Halbwertszeit der Volumenwirkung von ca. 7 Stunden auf. Aufgrund von Gerinnungsstörungen, Nierenfunktionsstörungen und der Zulassungsbeschränkungen der European Medicines Agency (EMA) ,muß der Einsatz von HAES Lösungen in jedem Einzelfall kritisch abgewogen werden. Die EMA empfiehlt, dass HAES-Lösungen nur zur Behandlung einer Hypovolämie aufgrund von akuten Blutverlusts eingesetzt werden sollten, wenn Kristalloide allein nicht als ausreichend angesehen werden. Aufgrund des Risikos der Nierenschädigung und der Mortalität dürfen lt. EMA HAES-Lösungen bei Patienten mit Sepsis, mit Verbrennungen oder bei intensivpflichtigen Patienten

nicht mehr verwendet werden. Bei Patienten die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen, liegen keine zuverlässigen Daten zur langfristigen Sicherheit vor. Daher sollte der Einsatz kritisch mit alternativen Möglichkeiten abgewogen werden (132).

Im Zusammenhang mit der Therapie mit Hydroxyethylstärkeprodukten bei kardiochirurgischen Patienten (32) und bei Intensivpatienten wurden Gerinnungsstörungen und Nierenfunktionsstörungen beschrieben, dementsprechend muss der Einsatz von künstlichen Kolloiden und insbesondere HAES Lösungen in jedem Einzelfall kritisch abgewogen werden.

Eine aktuelle Metaanalyse der neuesten Generation von Tetrastarch (130/0.4), bei kardiochirurgischen Patienten zeigte keine Anhalt für eine erhöhte Blutungsneigung bei den herzchirurgischen Patienten (231). Die Autoren schlussfolgerten daher, dass der Einsatz von modernen HAES Lösungen bei herzchirurgischen Patienten als sicher angesehen werden kann. Dennoch bei unzureichender Datenlage sehen die Leitlinienautoren einen dringenden Forschungsbedarf im Bezug auf die Verwenung von HAES Lösungen bei postoperativen, herzchirurgischen Patienten.

Nach dem Expertenvotum der Leitlinienkommission besteht jedoch Konsens (16/4 für diese Empfehlung), dass der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung mit künstlichen Kolloiden vorgenommen werden kann.

Gelatine

Gelatine besteht aus Polypeptiden, die aus bovinen Rohstoffen hergestellt werden. Gelatinelösungen enthalten succinylierte Gelatine, harnstoffvernetzte oder Oxypoly-Gelatine. auf (s.u.). Bedingt durch die geringe Konzentration und das geringe Molekulargewicht haben Gelatinelösungen nur einen begrenzten Volumeneffekt von 80% bis zu maximal 100% und eine kurze Volumenwirkdauer von näherungsweise 2 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt nahezu vollständig renal, bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit etwa 5 bis 8 Stunden.

Nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen (Stand 2014) sind Gelatinepräparate, unter der Beatachtung der gegenwärtigen Studienlage, bei der peri-interventionellen Therapie der akuten Hypovolämie Kristalloiden als Volumenersatz gleichberechtigt. Der Vorstand der Deutschen Sepsisgesellschaft (DSG)

konnte im Rahmen einer externen Begutachtung dieser Empfehlung nicht zustimmen (111).

Eine randomisierte, doppelblinde, prospektive Studie untersuchte an 92 herzchirurgischen Patienten postoperativ den Effekt von HAES 130/0,4, 4% Gelatine und Ringerlösung auf die Hämodynamik des Patienten. Die Patienten erhielten postoperativ auf der Intensivstation einen Volumenbolus der jeweiligen Infusionslösung mit dem Ziel den ZVD zwischen 7-14mmHg zu halten. Die Patienten der HAES-Gruppe erhielten signifikant weniger Volumen in den ersten 24 Stunden postoperativ im Vergleich zu den Patienten der anderen beiden Gruppen ($p=0,0001$). Die Urinproduktion in den ersten 4 und 24 Stunden postoperativ war signifikant höher (4 Stunden: $p = 0,02$; 24 Stunden: $p= 0,03$) und das mittlere Kreatininlevel war signifikant niedriger in der HES-Gruppe als in den beiden anderen Gruppen ($p= 0,0001$) (7).

Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf den Effekt von Gelatine vs. HAES und die Wirkung auf die Hämodynamik konnten Winterhalter et al. in einer prospektiven Observationsstudie zeigen. Die Patienten, die Gelatine zur Volumensubstitution erhielten, benötigen postoperativ signifikant mehr Katecholamine im Vergleich zu den Patienten, die HAES erhielten ($p < 0,05$). Jedoch konnten die Autoren auch zeigen, dass die Blutgerinnung, bei den Patienten die HAES zur Volumentherapie erhielten, signifikant stärker beeinträchtigt war (549).

Schramko et al. konnten in ihrer randomisierten, kontrollierten Studie bei 45 kardiochirurgischen Patienten auch zeigen, dass Patienten die HAES erhielten, einen signifikant höheren Anstieg des Herzindex und Schlagvolumenindex aufwiesen im Vergleich zur Gabe der gleichen Menge Gelatine oder Ringeracetat. Jedoch zeigte sich nach wiederholter Boligabe kein Unterschied im Herzindex und Schlagvolumenindex zwischen den beiden Kolloidgruppen (465).

In einer großen retrospektive Fallkontrollstudie aus Deutschland (32) wurden sequentiell neben den oben beschriebenen Effekten eines primär auf HAES gestützten Volumenersatzes auch der Einfluß von Gelatine als bevorzugtem Volumenersatzmittel bei herzchirurgischen Patienten untersucht. Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 4 bewertet. Hierbei zeigte sich, auch nach multivariater Adjustierung, dass die Gabe von Gelatine ebenso wie HAES mit einer signifikanten Zunahme von Nierenfunktionsstörungen assoziiert war. Da zudem die Gabe

von Gelatine in dieser retrospektive Fallkontrollstudie zu einer höheren Sterblichkeit führte, stellte sich damit zumindest die Frage, ob die allgemeinen Empfehlungen der S3 – Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen tatsächlich allgemein auf herzchirurgische Intensivpatienten übertragen werden können. Aufgrund der unzureichenden Studienlage konnte daher hier keine höhergradige evidenzbasierte Empfehlung für die Verwendung von Gelatine beim postoperativen herzchirurgischen Intensivpatienten ausgesprochen werden und die Autoren der Leitlinie empfehlen hier dringend durch die Durchführung von adäquaten prospektiven randomisierten Studien um eine entsprechende Evidenz zu schaffen. Inwieweit hier moderne („modified fluid gelatine“, MFG) Gelatinepräparate einen Vorteil bieten könnten, lässt sicher derzeit für herzchirurgischen postoperative Patienten mangels entsprechender Literatur ebenso nicht evidenzbasiert abschätzen.

Nach dem Expertenvotum der Leitlinienkommission besteht jedoch Konsens (16/4 für diese Empfehlung), dass der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung mit künstlichen Kolloiden vorgenommen werden kann.

Dextrane

Dextrane zum Volumenersatz spielen in der kardiochirurgischen Intensivmedizin in Deutschland keine Rolle (249). Wegen negativer Effekte auf die Blutgerinnung mit erhöhter Blutungsneigung und Hypersensitivitätsreaktionen sind Dextrane in der Praxis durch andere künstliche kolloidale Lösungen ersetzt worden. Ergebnisse einer Meta-Analyse von Roberts et al. zeigten ein relatives Letalitätsrisiko von 1,24 (95% CI 0,94-1,65) beim Vergleich von Dextranpräparaten zu kristalloiden Lösungen zum Volumenersatz und damit das höchste Risiko in der Gruppe der künstlichen kolloidalen Lösungen (439).

5.3 Hypertone versus isotone kristalloide Lösungen

Ob mit dem Einsatz von hypertonen kristalloiden Lösungen im Vergleich zu isotonen oder fast äquivalenten isotonen Lösungen zur Volumentherapie ein Überlebensvorteil erzielt werden kann, ist unter Betrachtung der gegenwärtigen Studienlage nicht abschliessend zu klären. Weiterer Studienbedarf zur Untersuchung der Endpunkte Letalität und wesentlichen Morbiditätsendpunkten muss angemeldet werden.

Die S3-Leitlinie intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen empfiehlt, dass balancierte isotonen Vollelektrolytlösungen bei kritisch kranken Intensivpatienten zum Volumenersatz verwendet werden sollen. Diese Empfehlung erhält einen GoR von A (111).

5.4 Kolloidale versus kristalloide Lösungen

Die Frage, ob kolloidale oder kristalloide Lösungen zum Volumenersatz zu bevorzugen sind, war und ist Gegenstand kontrovers geführter Diskussionen und ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht endgültig geklärt. Umfangreiche prospektive randomisierte Studien vor allem unter Berücksichtigung einer kardiochirurgischen Patientenpopulation sind nicht vorhanden. Allerdings sind eine Reihe von Meta-Analysen und systematischen Übersichtsarbeiten zum Volumenersatz bei kritisch kranken Patienten, die den Kriterien der Evidence Based Medicine Working Group (447) entsprechen, veröffentlicht worden. Insgesamt muss jedoch angemerkt werden, dass die Indikation zum Volumenersatz in der Mehrzahl der hier zitierten Studien durch klinische Kriterien oder andere ungeeignete, vornehmlich druckbasierte Parameter festgestellt wurde, was die Aussagekraft dieser Studien einschränkt.

Meta-Analysen Humanalbumin versus kristalloide Lösungen

Eine Meta-Analyse der Cochrane-Library mit der Zielsetzung der Quantifizierung der Letalitätsrate beim Einsatz von Albumin zum Volumenersatz im Vergleich zu kristalloiden Lösungen untersuchte 32 randomisierte klinische Studien mit dem Outcome-Kriterium der Letalität, die insgesamt 8.452 Patienten einschlossen. Für die Analyse wurden drei Subgruppen, kritisch kranke Patienten mit Hypovolämie, mit Hypalbuminämie und Verbrennungspatienten, gebildet. Das relative Risiko der Letalität einer Humanalbumingabe im Vergleich zu einer Gabe kristalloider Lösungen lag in Patientengruppe mit Hypovolämie bei 1,01 (CI 0,92-1,10). In der Gruppe der Patienten mit Hypalbuminämie betrug es 1,38 (CI 0,94-2,03). Die Aussagekraft der Analyse wird allerdings dadurch erheblich limitiert, dass außerordentlich heterogenen Populationen eingeschlossen wurden (z.B. frühreife Neugeborene und Patienten unter Interleukin-2 Therapie und dass mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Studien weniger als 30 Patienten untersucht hat (9).

Eine weitere Meta-Analyse mit einem Vergleich von Humanalbumin-Lösungen und kristalloiden Volumenersatzlösungen, von Wilkes et al. untersuchte 55 randomisierte,

kontrollierte klinische Studien mit insgesamt 3.504 Patienten. Alle diese Veröffentlichungen wiesen als Outcome-Kriterium die Letalität aus. Diese Meta-Analyse bildete Subgruppen aus chirurgischen Patienten, Verbrennungspatienten, Patienten mit Hypalbuminämie, Neonaten, Patienten mit Aszites, ARDS-Patienten, Patienten mit Hyperbilirubinämie, Patienten mit akutem ischämischen Insult, Patienten mit 'vascular-leak'-Syndrom und ovariellen Hyperstimulationssyndrom. In die chirurgische Subpopulation wurden acht kardiochirurgische Studien mit eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten keine signifikante Beeinflussung der Letalität durch Albumin sowohl für die gesamte Patientenpopulation als auch für die einzelnen Subpopulationen. Das relative Risiko der Letalität für Albumin im Vergleich zur Kontrollgruppe lag insgesamt bei 1,11 (95% CI 0,95-1,28). Die Analyse der Studien, die sich durch eine hohe methodologische Qualität auszeichneten, wiesen durchgehend ein relatives Risiko von unter 1 auf. Es ist anzumerken, dass in die Kontrollgruppen sowohl isotone und hypertone kristalloide Lösungen als auch geringere Albumindosierungen, respektive keine Albumingabe mit eingeschlossen wurden (545).

Die Arbeitsgruppe von Alderson et al. stellte als Ergebnis ihrer Meta-Analyse fest, dass keine Evidenz eines Patientenbenefits bei einer Volumentherapie mit Albumingabe zur Behandlung einer Hypovolämie oder einer Hypalbuminämie im Vergleich zu einer Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen vorhanden ist. Offen ließen die Verfasser die Möglichkeit, dass eine spezielle Subpopulation von kritisch Kranken möglicherweise von einer Albumingabe profitieren könnte (9).

Die Arbeitsgruppe von Wilkes et al. hingegen stellte in ihrer Meta-Analyse anhand des Ergebnisses die Sicherheit von Albumin zur Volumentherapie im Vergleich zu einer Therapie mit kristalloiden Lösungen in den Vordergrund (545).

Substanzspezifische, klinisch relevante Veränderungen der Organfunktion (z. B. Nierenfunktion) sind unter Albumin nicht beschrieben. Auch wird – im Ggs. zu HAES - Albumin nicht im Körper gespeichert. Obwohl HA aus Plasma einer Vielzahl von Spendern gewonnen wird, gilt Albumin per se als nicht immunogen. Gleichwohl können nach HA-Gabe in seltenen Fällen leichte Reaktionen wie Flush, Urtikaria, Temperaturerhöhung und Übelkeit auftreten. Kruer et al. weisen in ihrer Review darauf hin, dass die Datenlage Albumin als Kolloid mit dem geringsten Risikoprofil aufweist (263) (unter Ausschluss traumatologischer oder hirntraumatischer Verletzungsmuster bei Einsatz hyponkotischen Albumins 4% wie z. B. in der SAFE – Studie) (364).

Meta-Analysen künstlicher und natürlicher Kolloide versus kristalloide Lösungen

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 1998 untersuchte kolloidale und kristalloide Volumenersatzmittel bei kritisch kranken Patienten. 19 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1.315 kritisch Kranken beinhalteten die Letalität als Outcome-Kriterium. Das zusammengefasste relative Letalitätsrisiko lag für Kolloide im Vergleich zu Kristalloiden bei 1,29 (95% CI 0,94-1,77) und entsprach damit einem um 4% erhöhten Letalitätsrisiko bei der Verwendung von kolloidalen Volumenersatzmitteln. Auch in dieser Meta-Analyse wurden Patientenpopulationen nach chirurgischen Eingriffen, Verbrennungspatienten und Traumapatienten, die zum Teil Humanalbuminlösungen oder künstliche Kolloide und isotonische oder hypertonische Kristalloide erhielten, mit eingeschlossen. Es ist anzumerken, dass in dieser Meta-Analyse in 12 Studien Humanalbumin, in 8 Studien Dextrane und in 3 Studien Gelatine mit kristalloiden Lösungen verglichen wurden. Nur 5 Studien verglichen HAES-Präparate mit Kristalloiden. Neuere mittelmolekulare mittel- oder niedrigsubstituierte HAES-Lösungen wurden in diese Untersuchung nicht mit eingeschlossen, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die heutige klinische Praxis einschränkt (460). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 2a bewertet.

Eine Meta-Analyse von Choi et al. verglich physiologische und künstliche kolloidale und isotonische kristalloide Volumenersatzmittel anhand von 17 Studien, die insgesamt 814 Patienten umfassten. Die untersuchten Studien gliederten sich in fünf verschiedene Patientenpopulationen auf. Die Subpopulationen beinhalteten Verbrennungspatienten, Traumapatienten, kritisch kranke Patienten, kardio-chirurgische und gefäßchirurgische Patienten. 15 dieser Veröffentlichungen wiesen als Outcome-Kriterium eine Letalitätsanalyse aus. Die Analyse der gesamten Patientenpopulation ergab in Hinblick auf die Letalität ein relatives Risiko von 0,86 (95% CI 0,63-1,17) im Vergleich von kristalloiden zu kolloidalen Volumenersatzmitteln. Die einzige Subgruppe die eine signifikant geringere Letalität bei der Nutzung von kristalloiden Lösungen aufwies (RR 0,39, 95% CI 0,17-0,89), war die Gruppe der Traumapatienten. Die differenzierte Analyse dieser Übersichtsarbeit zeigte auch anhand von sechs Studien, darunter eine mit kardiochirurgischen Patienten, weder Unterschiede bei der

Inzidenz von pulmonalen Ödemen in der gesamten Population, noch in einer der Subgruppen.

Fünf Studien untersuchten die Aufenthaltsdauer auf der ITS und die Gesamtaufenthaltsdauer der Patienten in der Klinik. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der Volumenersatzmittel. Auch in dieser Meta-Analyse liegt ein wesentliches Problem in der Auswahl der herangezogenen Studien, so wurden 14 albuminhaltige Lösungen, 3 Dextran-Präparate und 4 HAES-Lösungen mit Kristalloiden verglichen. Die Autoren kommentieren aber, dass sich durch methodische Einschränkungen Evidenz-basierte Empfehlungen anhand der Ergebnisse ausschließen(82).

Eine weitere Meta-Analyse von Roberts et al. verglich physiologische und künstliche kolloidale und kristalloide Lösungen anhand von 53 randomisierten Studien. Die Gabe von HAES-Lösungen war in 10 Studien mit 374 randomisierten Patienten im Vergleich zu kristalloiden Lösungen mit einem relativen Letalitätsrisiko von 1,16 (95% CI 0,68-1,96) verbunden. Es ist darauf zu verweisen, dass sehr unterschiedliche Studienpopulationen untersucht wurden und in 3 Studien explizit hochmolekulare Stärkelösungen (Pentastarch) eingesetzt wurden. Der Einsatz von Gelatine-Lösungen in sieben Studien, darunter zwei Studien mit kardiochirurgischen Patienten, mit insgesamt 346 Patienten zeigte ein relatives Risiko von 0,54 (95% CI 0,16-1,85) im Vergleich einer Volumengabe mit kristalloiden Lösungen. Der Volumenersatz mit Dextranpräparaten zeigte in 9 Studien mit 834 Patienten ein relatives Risiko von 1,24 (95% CI 0,94-1,65). Eingeschlossen wurden eine Studie mit kardiochirurgischen Patienten respektive eine Studie mit Patienten nach aortalen Eingriffen. Bei der Gabe von Humanalbumin im Vergleich zu kristalloiden Lösungen resultierte bei Analyse von 20 Studien mit 7.576 Patienten ein relatives Risiko von 1,02 (0,93-1,11) (439). Auch für diese Meta-Analyse gelten methodische Einschränkungen hinsichtlich des Einschlusses heterogener Patientenpopulationen. Im Cochrane-Review aus dem Jahr 2013 erfolgte eine Analyse von RCTs und quasi-RCTs in welchen HAES gegen eine alternative Flüssigkeitstherapie zur Prävention oder Behandlung eines intravasalen Volumendefizits untersucht wurde. Primäre Untersuchungsparameter stellten Nierenersatzverfahren, Autoren-definiertes Nierenversagen und akutes Nierenversagen, definiert durch die RIFLE-Kriterien, dar. Die Suche nach potenziellen Quellen erfolgte im *Cochrane Renal Group's Specialised Register*, dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, in The Cochrane Library)*, MEDLINE, EMBASE, dem MetaRegister und den Referenzlisten der Artikel.

Die Beendigung der Suche erfolgte am 19.11.2012. Sichtung, Selektion, Datenextraktion und Bewertung der Qualität erfolgten für jeden Artikel durch eine unabhängige Begutachtung durch zwei Gutachter nach standardisiertem Prozedere. Die Review inkludierte 42 Studien mit 11399 Patienten, wobei 19 Studien zu dem Original Review aus dem Jahr 2010 zu zählen sind und 23 Studien neu eingeschlossen wurden.

In der Therapiegruppe mit HAES zeigte sich im Vergleich zu der Gruppe mit alternativen Volumenersatzverfahren ein signifikanter Anstieg der Nierenersatzverfahren (RR 1,31, 95% CI 1,16 - 1,49; 19 Studien, 9857 Patienten). Gleichzeitig wurde bei den mit HAES behandelten Patienten ein signifikanter Anstieg der Rate an Autoren-definierten Nierenversagen detektiert (RR 1,59, 95% CI 1,26 - 2,00; 15 Studien, 1361 Patienten). Das relative Risiko einer AKI basierend auf den RIFLE-F-Kriterien (f= failure) war in der HAES-Behandlungsgruppe erhöht (RR 1,14, 95% CI 1,01 – 1,30; 15 Studien, n=8402). Nach den RIFLE-I-Kriterien (i=injury) wies eine Behandlung mit HAES ein RR für eine AKI von 1,22 auf (95% CI 1,08 – 1,37; 8338 Patienten) (361). Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 1a bewertet.

In einer internationalen, multizentrischen Studie untersuchten Annane et al. in einer gemischten Fallgruppe (Sepsis, Trauma, hypovolämer Schock ohne Sepsis/Trauma) die Auswirkungen der Flüssigkeitstherapie mit Kolloiden und Kristalloiden auf die Letalität (primärer Zielparameter stellte die 28-Tage-Letalität dar, sekundäre Zielparameter: 90-Tage-Letalität, Tage ohne Nierenersatzverfahren, mechanische Ventilationsdauer, Vasopressorthherapie) nach Aufnahme auf eine Intensivstation. Die Gesamtzahl der Patienten wurde von Februar 2003 bis August 2012 akquiriert (Frankreich, Belgien, Nordafrika, Kanada). Für alle Flüssigkeitsinterventionen, neben der Standardtherapie erfolgte die Therapie mit Kolloiden (n = 1414; Gelatine, Dextran, HAES, 4% oder 20% HA) oder Kristalloiden (n = 1443; isotonische oder hypertone saline- oder Ringerlaktat- Lösung). Die 28-Tage-Letalität wies zwischen der Kolloid-Gruppe und der Kristalloid-Gruppe keinen signifikanten Unterschied auf (RR, 0,96 [95%CI, 0,88 – 1,04; p=0,26). Unter Betrachtung der 90-Tage-Letalität zeigte sich eine signifikant geringere Letalität der Kolloidgruppe im Vergleich zur Kristalloidgruppe (RR, 0,92 [95%CI, 0,86 - 0,99]; p= 0,03).

Die Rate an Nierenersatzverfahren wies zwischen beiden Armen keinen signifikanten Unterschied auf (RR, 0,93 [95%CI, 0,83 – 1,03]; p= 0,19). Der sekundäre Zielparameter der mechanischen Beatmung wies in der 7-Tage, als auch in der 28-Tage Betrachtung eine

signifikant längere Beatmungszeit in der Kristalloidgruppe auf (7-Tage: 2,1 vs 1,8 Tage [95%CI, 0,09 – 0,48] Tage; $p = 0,01$; 28-Tage: 14,6 vs 13,5 Tage; [95%CI, 0,14 – 2,06] Tage; $p = 0,01$) (15).

Diese Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 1b bewertet.

5.5 Natürliche versus künstliche kolloidale Lösungen

Auch bei dieser Betrachtung muss angemerkt werden, dass die Indikation zum Volumenersatz in der Mehrzahl der hier zitierten Studien ebenfalls durch klinische Kriterien oder ungeeignete, vornehmlich druckbasierte Parameter festgestellt wurde, was die Aussagekraft dieser Studien einschränkt.

Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten natürlicher kolloidaler Lösungen versus künstlicher kolloidale Lösungen

Eine Meta-Analyse der Cochrane-Library aus dem Jahre 2003 untersuchte die Letalitätsrate bei verschiedenen kolloidalen Lösungen zum Volumenersatz für chirurgische und kritisch kranke Patienten. 57 randomisierte oder quasi-randomisierte Studien mit insgesamt 3.659 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Davon enthielten 36 Untersuchungen Angaben zur Patienten-letalität. Das relative Risiko für die Letalität in dieser Meta-Analyse lag bei Albumin und physiologischen Plasmaersatzlösungen versus kolloidalen Stärkepräparaten bei 1,17, (95% CI 0,91-1,50) bei Albumin und physiologischen Plasmaersatzlösungen versus Gelatinepräparaten bei 0,99 (95% CI 0,69-1,42) und bei Gelatinepräparaten versus Stärkepräparaten bei 1,00 (95% CI 0,78-1,28). Die Autoren dieser Studie resümierten aus den Ergebnissen, dass keine Evidenz bestehen würde, die den Schluss zulassen würde, dass ein kolloidales Volumenersatzmittel sicherer als ein anderes sei. Mit Hinweis auf die zum Teil sehr unterschiedlichen untersuchten Patientenpopulationen, Interventionsprotokolle und differierendem follow-up der analysierten Studien seien aber signifikante Unterschiede in der Sicherheit der kolloidalen Volumenersatzmittel nicht auszuschließen (64).

Eine Arbeitsgruppe der American Thoracic Society untersuchte in einer systematischen Übersichtsarbeit die Effekte von natürlichen und künstlichen Kolloiden bei kritisch kranken

Patienten. Eine der Zielgruppen dieser Untersuchung waren kardiochirurgische Patienten. Die Literaturanalyse zeigte, dass die Gabe von hochmolekularen HAES-Lösungen die postoperativen Blutverluste bei kardiochirurgischen Patienten im Vergleich zu einer Gabe von Albumin erhöhte, auch wenn vorgeschriebene Dosislimitierungen beachtet wurden (12). Die Evidenz dieser Feststellung basierte auf methodisch gut aufgebauten Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien. In die Analyse von Blutungskomplikationen wurde eine retrospektive Studie von 444 kardiochirurgischen Patienten, die entweder eine hochmolekulare HAES-Lösung (Hetastarch) oder Humanalbumin und kristalloide Lösungen erhielten, eingeschlossen (256). Bei intraoperativer Gabe von Hetastarch zeigte sich ein signifikant höherer postoperativer Blutverlust über 24 h im Vergleich zu der Gruppe, die Albumin und Kristalloide erhalten hatten. Weiterhin wurde eine Fall-Kontrollstudie-Studie in die Analyse mit einbezogen, welche die Gabe der hochmolekularen HAES-Lösung Hetastarch als einen signifikanten Risikofaktor eines erhöhten postoperativen Blutverlustes im Vergleich zu einer Volumentherapie mit Albumin zeigte (205). Die Arbeitsgruppe der American Thoracic Society konstatierte aber auch das Vorliegen einer guten Evidenz, basierend auf mindestens einer methodisch gut aufgebauten randomisierten kontrollierten Studie, dass die Gabe von mittelmolekularen HAES-Lösungen in einer randomisierten doppelblinden Multicenter-Studie nicht zu einem klinisch auffällig höheren postoperativen Blutverlust nach kardiochirurgischen Eingriffen führte (152).

Hinsichtlich der unterschiedlichen vorliegenden Ergebnisse der Einzelstudien, wird in dem von der Arbeitsgruppe verfassten Consensus Statement auf die Ergebnisse der Meta-Analyse von Wilkes et al. (545) verwiesen, die den Einfluss einer Volumentherapie mittels Humanalbumin oder Hydroxyethylstärke auf den postoperativen Blutverlust bei kardiochirurgischen Patienten untersuchte. Eine Analyse aller 14 in diese Meta-Analyse mit einbezogenen Studien mit Erwachsenen, die sowohl den präoperativen, intraoperativen, postoperativen Einsatz von Albumin und HAES als auch Priming-Lösungen auf Basis von Albumin oder HAES untersuchten, zeigte eine nicht signifikante Differenz von 96 ml hinsichtlich des postoperativen Blutverlustes (693 ± 350 ml für Albumin respektive 789 ± 487 ml für HAES) zwischen den beiden Gruppen. In einer der sieben Studien zeigte sich ein signifikant erhöhter postoperativer Blutverlust beim Einsatz von HAES im Vergleich zu Albumin 5% bei der postoperativen Volumentherapie kardiochirurgischer Patienten (331).

In dem Consensus Statement erfolgt der Verweis auf eine retrospektive Studie von Sedrakyan et al. (469). Diese retrospektive Datensammlung von 19.578 Patienten mit ACVB-, Klappenersatz- oder Klappenrekonstruktionseingriffen wurde zum Vergleich der Outcome-Daten von Patienten, die entweder Albumin oder HAES-Lösungen respektive Dextran-Lösungen zum Volumenersatz erhielten, herangezogen. Die nichtspezifische Datensammlung basiert auf Angaben von 182 respektive 116 US-amerikanischen Krankenhäusern aus den Jahren 1997 und 1998. Die Ausschlusskriterien umfassten Patienten jünger als 18 Jahre und Patienten, die sowohl Albumin als auch künstliche kolloidale Lösungen zum Volumenersatz erhalten hatten. 8.084 der Patienten (41,3%) erhielten Albumin als Volumenersatz. 11.494 Patienten (58,7%) entweder hochmolekulare HAES-Lösungen oder Dextrane. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und der Begleiterkrankungen. Die Krankenhausletalität betrug in der Albumin-Gruppe 2,47% und in der Gruppe, die künstliche kolloidale Lösungen zum Volumenersatz erhielt, 3,03%. Die Letalitätsrate erwies sich damit in der Albumin-Gruppe als signifikant geringer. In einer multivarianten Analyse nach Adjustierung von 16 Kofaktoren resultierte eine odds ratio bezüglich der Letalität von 0,80 (95% CI 0,67-0,96) bei der Nutzung von Albumin im Vergleich zu Dextranen oder HAES zur Volumentherapie. Es wurden keine Angaben hinsichtlich der LVEF oder der kardiopulmonalen Bypasszeit der Patienten gemacht. Es ist darauf zu verweisen, dass in dieser Publikation der Anteil der Patienten, die Dextrane oder hochmolekulares HAES erhielten nicht aufgeschlüsselt ist, sondern nur eine einheitliche Gruppe der künstlichen kolloidalen Lösungen gebildet wurde.

Anhand dieser veröffentlichten Meta-Analysen kann keine Evidenz-basierte Empfehlung gegeben werden, ob kolloidale oder kristalloide Volumenersatzmittel einen Vorteil in Bezug auf die Letalität beim postoperativen herzchirurgischen Patienten erbringen. Es bleibt fraglich, ob Meta-Analysen hinsichtlich der Volumentherapie, bei denen das singuläre Outcome-Kriterium die Patientenletalität ist, geeignet sind, um eindeutige Empfehlungen auszusprechen.

Die widersprüchlichen Ergebnisse können durch die Schwierigkeit erklärbar sein, den positiven oder den negativen Effekt respektive den Einfluss einer einzelnen therapeutischen Intervention auf die Letalität kritisch kranker Patienten zu demonstrieren (117). Vor allem bei kardiochirurgischen Patienten ist aufgrund der multifaktoriellen Ursachen, die das

Outcome beeinflussen eine kausale Zuordnung der Einflüsse einer Volumentherapie nur sehr schwer zu erfassen. Als grundsätzlich schwierig ist die sehr heterogene Patientenpopulationen in den herangezogenen Veröffentlichungen zu bewerten, auch die unterschiedlichen Studiendesigns in Bezug auf eine peri-, intra- oder postoperative Volumengabe, sowie die Indikation zum Volumenersatz in der Mehrzahl der hier zitierten Studien, die durch klinische Kriterien oder ungeeignete, vornehmlich druckbasierte Parameter festgestellt wurde, und die oft fehlende Berücksichtigung der Priming-Lösung für die Herz-Lungen-Maschine schränken die Beurteilbarkeit der Ergebnisse für die Kardiochirurgie ein.

5.6 Bestehende Leitlinien für die Volumentherapie in der Kardiochirurgie

Hinsichtlich der postoperativen Volumentherapie in der Kardiochirurgie kann in Bezug auf die Therapie mit Plasmaderivaten auf die Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014) verwiesen werden. Grundsätzlich ist hier die Therapie nur indiziert wenn die Plasma-Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren bei Koagulopathien wegen manifester Blutungen oder drohender schwerer Blutungen vor invasiven Eingriffen angehoben werden müssen und/oder Plasma-Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren V und XI oder der vWF:CP angehoben werden müssen, für deren Substitution noch keine zugelassenen Konzentrate zur Verfügung stehen. In den Empfehlungen der Leitlinie zur Verwendung von Plasma in der Herzchirurgie ist die prophylaktische postoperative Gabe von Plasma zur Minderung des postoperativen Blutverlusts nicht indiziert.

In den Empfehlungen des Kapitels 5 der Leitlinien wird die Verwendung von Humanalbumin zur Volumentherapie diskutiert. Hier kommen die Autoren zur Empfehlung, dass insbesondere bei herzchirurgischen Patienten (bei denen mit Gerinnungsstörungen zu rechnen ist) Albumin zur Therapie einer Hypovolämie eingesetzt werden kann. Als Begründung geben die Autoren an, dass im Gegensatz zu den künstlichen Kolloiden es unter Humanalbumin nicht zu substanzspezifischen Veränderungen der Gerinnung kommt (415).

5.7 Risiken

Eine Meta-Analyse untersuchte Sicherheitsaspekte bei der Verwendung kolloidaler Lösungen zur Volumentherapie. 113 Studien mit insgesamt 1540000 Patienten, darunter 35 Studien mit kardiochirurgischen Patienten, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Die anhand von 9 Studien gepoolte Inzidenz für nicht näher spezifizierte anaphylaktoide Reaktionen lag im Vergleich zur Referenzsubstanz Albumin für Hydroxyethylstärke-Präparate 4-mal so hoch und für Dextran-Präparate doppelt so hoch. Gelatine zeigte im Vergleich zu Albumin eine 12-fach höhere Verhältnisrate. Aus dieser Meta-Analyse wurde eine Studie ausgeschlossen, die nur über schwerwiegende Reaktion nach Gelatinegabe berichtete und zwei Studien, in welchen Patienten sowohl eine Hapten-Propylaxe als auch keine Propylaxe vor einer Dextransgabe erhielten (28).

In einer französischen Multicenter-Studie lag die Inzidenz der anaphylaktoiden Reaktion (Grad III-IV) für Albumin bei 0,099%, für Stärkepräparate bei 0,058%, für Dextranpräparate bei 0,273%, für älteren (harnstoffvernetzten) Gelatinepräparate 0,852% (Haemaccel®) und für moderne („modified fluid gelatine“, MFG) Gelatinepräparate bei 0,218% (Plasmagel®) bzw. 0,338 % (Plasmion®), insgesamt bei 0,345% (285).

Die Arbeitsgruppe von Ford et al. untersuchte in einer retrospektiven, multizentrischen Studie Patienten, bei denen während einer Anästhesie eine allergische Reaktion aufgetreten ist. Dies war bei 23 herzchirurgischen Patienten der Fall und es wurde untersucht welche Medikamentengruppen, die Auslöser waren und wie diese behandelt worden sind. Dabei war die Gabe von harnstoffvernetzter Gelatine mit 26% (6/23) die zweithäufigste Ursache einer anaphylaktoiden Reaktion. Übertroffen wurde das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen nur durch die Antibiotikagabe mit 30% (7/23), davon zeigten 6 der Patienten eine Reaktion auf Cephalosporine und 1 Patienten auf Vancomycin. Die Ausprägung der erfassten anaphylaktoiden Reaktion erforderte in dieser Studie den Gebrauch von Katecholaminen oder den schnellen Einsatz der HLM, wenn die anaphylaktische intraoperativ auftrat (146).

Dementsprechend besteht für alle künstliche Kolloide (HAES und Gelatine) im Vergleich zum Albumin ein deutlich höheres Risiko für anaphylaktoide Reaktionen, bei harnstoffvernetzter Gelatine das höchste Risiko einer Unverträglichkeitsreaktion, gefolgt von Oxypolygelatine und succinylierter Gelatine (173).

5.7.1 Künstliche Kolloide und Blutgerinnung

Kolloide verursachen durch ihren Volumeneffekt eine Dilution der Gerinnungsfaktoren.

Darüber hinaus haben alle künstlichen Kolloide spezifische Effekte auf die Blutgerinnung.

Gelatinelösungen galten lange Zeit als gerinnungsinert. Mardel et al. konnten jedoch spezifische Einflüsse auf die Gerinnungsbildung in vitro ("Clot-Formation") nachgewiesen.

Vermutlich werden die Gelatinepolypeptide, in die sich bildenden Gerinnsel inkorporiert und reduzieren die Fähigkeit von Fibronektin, mit Fibrin kovalente Bindungen einzugehen (323)

Dadurch wird die Polymerisation von Fibrin-monomeren behindert. Klinisch relevante Gerinnungsstörungen konnten bisher nur in der Herzchirurgie nachgewiesen werden, wobei Gelatine als Priming-Lösung der Herzlungenmaschine und in hohen Dosen verwendet wurde (112, 497).

Eine Metaanalyse von Saw e. al. untersuchte die Vorteile und Risiken von Gelatine im Vergleich zu Kristalloiden, verschiedenen HAES-Lösungen und Albumin als Plasmaexpander bei perioperativen Patienten und Intensivpatienten. Es wurden 30 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 2709 Patienten eingeschlossen. In Bezug auf die Letalität und den Blutverlust ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Gelatine und den anderen Infusionslösungen (Letalität: odds ratio 1,03, 95% Konfidenzintervall 0,80 bis 1,32; Blutverlust: mittlere Differenz 7,56 ml, 95% Konfidenzintervall 18,75 bis 33,87). Verglichen mit Albumin zeigte sich nach Gabe von Gelatine jedoch eine signifikant höhere Gabe von Bluttransfusionen (mittlere Differenz 180 ml, 95% Konfidenzintervall 8,1 bis 353,6; $p=0,04$). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Gabe von Gelatine als Plasmaexpander im Vergleich zu Kristalloiden und Albumin keine Vorteile zeigt, aber im Vergleich zum Albumin mit einem erhöhten Transfusionsrisiko einhergeht (458).

Bei Anwendung hochmolekularer hochsubstituierter HAES-Präparate wurde wiederholt ein von-Willebrand-ähnliches Syndrom mit einem Abfall der Faktor-VIII-Cofaktor-Aktivität beschrieben. Es kommt vermutlich zu einer Bindung des zirkulierenden Faktor-VIII-Cofaktors (von-Willebrand-Faktor) an bestimmte Abschnitte des HAES-Moleküls. Diese Bindung ist bei HAES mit mittlerem Molekulargewicht und mittlerem Substitutionsgrad (200/0,5) geringer ausgeprägt. Ferner steht mit Desmopressin (Minirin) in einer Dosis von 0,3 µg/kg eine therapeutische Option zur Normalisierung der Faktor-VIII:C-Spiegel durch Freisetzung aus dem Endothel zur Verfügung. Auch die mittelmolekularen niedrigrsubstituierten HAES-Präparate (z.B. HAES 130/0,4 oder 0,42) haben spezifische Effekte auf die Blutgerinnung,

auch wenn diese geringer ausgeprägt sind. Für alle HAES-Lösungen besteht daher eine Dosisbegrenzung. Für mittelmolekulare mittel- und niedrigsubstituierte Lösungen (HAES 200/0,5 bzw. 130/0,4) liegt die Grenzdosis bei 30 ml/kg/KG/d.

Wilkes et al. untersuchten in einer Meta-Analyse den Einfluss einer Volumentherapie mittels Humanalbumin oder Hydroxyethylstärke auf den postoperativen Blutverlust bei kardiochirurgischen Patienten. 16 randomisierte Studien mit insgesamt 653 Patienten wurden in die Analyse mit eingeschlossen. Es zeigte sich in 88% der randomisierten Vergleiche ein geringerer Blutverlust bei mit Humanalbumin behandelten Patienten. Die standardisierte mittlere Differenz für den postoperativen mediastinalen Blutverlust für alle Studien war für Humanalbumin im Vergleich zu HAES-Derivaten signifikant geringer (-0,24, 95%-Konfidenzintervall zwischen -0,40 und -0,08) (545).

De Jonge et al. analysierten in einer systematischen Übersichtsarbeit Veröffentlichungen, welche die unterschiedlichen Effekte verschiedener Volumen-ersatzlösungen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Blutgerinnung untersuchten. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass vor allem Dextrane und hochmolekulare HAES-Lösungen mit einem erhöhten postoperativen Blutverlust vergesellschaftet sind. Ungünstige Effekte auf die Blutgerinnung wurden für mittelmolekulare HAES-Lösungen mit einem hohen Substitutionsgrad (HAES 200/0,62) und für mittelmolekulare Stärkelösungen mit hohem C₂/C₆-Verhältnis beschrieben, während sowohl HAES-Lösungen mit einem niedrigen Substitutionsgrad und einem geringem C₂/C₆-Verhältnis als auch Gelatinelösungen geringere Effekte auf die Blutgerinnung zeigten (101).

Van der Linden et al. untersuchten in einer randomisierten Studie 132 elektive kardiochirurgische Patienten. 64 Patienten erhielten einschließlich HLM-Priming HAES 130/0,4 mit maximal 50 ml/kg/KG/d und 68 Patienten Gelatine 3% mit ebenfalls einer Dosislimitierung von 50 ml/kg/KG/d. Hämodynamische Zielparameter waren eine CI > 2,5 l/min/m², ein PAOP zwischen 8 und 15 mmHG und eine Diurese > 0,5 ml/kg/KG/h. Bei einem zusätzlichen Volumenbedarf wurden isotonische Kristalloide infundiert. Die prä- und intraoperativen Basisdaten unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die HAES-Gruppe erhielt über den Studienzeitraum insgesamt 48,9±17,2 ml/kg/KG und die Gelatine-Gruppe 48,9±14,6 ml/kg/KG kolloidale Lösungen. Die Volumina an zusätzlich infundierten

kristalloiden Lösungen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen und lag bei $51,7 \pm 11,2$ ml/kg/KG respektive $53,6 \pm 11,1$ ml/kg/KG. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des intra- und postoperativen Blutverlustes. Die Standardgerinnungsparameter wiesen keine signifikanten Differenzen auf. Die intra- und postoperativen Diuresevolumina unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Kreatininwerte lagen in der HAES-Gruppe bei $1,05 \pm 0,23$ mg/dl präoperativ, bei $1,00 \pm 0,26$ mg/dl 20 h postoperativ und bei $1,02 \pm 0,29$ mg/dl am 5. postoperativen Tag. Die Werte in der Gelatine-Gruppe lagen korrespondierend bei $1,09 \pm 0,29$ mg/dl, $1,04 \pm 0,34$ mg/dl und $1,17 \pm 0,74$ mg/dl. Die Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die hämodynamischen Daten und der Bedarf an positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander (519).

Skhirtladze et al. verglichen in einer randomisierten, doppel-verblindeten, monozentrischen Studie den Effekt von Humanalbumin 5%, HAES 130/0,4 6% und Ringer-Laktat auf den Blutverlust und Gerinnungsparameter nach kardiochirurgischen Eingriffen mit CPB. Über einen Zeitraum von 4 Jahren wurden 240 Patienten welche sich einer elektiven kardiochirurgischen OP unterziehen mussten, eingeschlossen. Perioperativ wurden randomisiert 50ml/kg/KG/Tag einer der drei Lösungen (HA, HAES, Ringer) perioperativ infundiert. Primärer Outcomeparameter war der Volumenverlust über die thorakalen Drainagen über 24 Stunden. Weiterhin wurden Volumen der Bluttransfusionen, thrombelastometrische Variablen, perioperative Flüssigkeitsbilanz, renale Funktion, Letalität und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie die Krankenhausverweildauer bestimmt. Der durchschnittliche kumulative Blutverlust unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (HA: 835ml, HAES: 700ml, RL: 670ml; $p=0,085$). Als auffallendes Ergebnis zeigte sich, dass nur 35% der RL Patienten transfusionsbedürftig waren, im Gegensatz zu 62% (HA) und 64% (HAES)($p=0,0004$). Beide Kolloide zeigten Auswirkungen auf die Gerinnsel-Formation und die Gerinnsel-Stabilität (478).

In einer Meta-Analyse randomisierter Studien untersuchten Navickis et al. den Effekt von HAES vs. Humanalbumin auf den kumulativen postoperativen Blutverlust nach CPB (1982 - 2008). Einflüsse des molekularen Gewichtes und der molaren Substitution wurden ebenfalls untersucht, sowie Studien eingeschlossen, die unterschiedliche HAES-Lösungen verglichen. Die Indikation zur Applikation bestand in neun Studien zur Volumenexpansion, in fünf

Studien zum Priming und in vier Fällen für beides. HAES 450/0,7 wurde in neun Studien mit Humanalbumin verglichen, HAES 200/0,5 in sechs Studien. In einer dieser sechs Studien war ein dritter Studienarm vorhanden, in welchem 15 Patienten HAES 130/0,4 erhielten. 18 Studien mit insgesamt 970 Patienten wurden eingeschlossen. Verglichen mit Humanalbumin steigerte HAES den postoperativen Blutverlust um 33,3% (gepoolte Standardabweichung; 95% Konfidenzintervall, 18,2%–48,3%; $p < 0,001$). Es wurde kein Anhalt für Heterogenität ($p = 0,4$) oder Publikationsbias ($p = 0,67$) gefunden. Der postoperative Anstieg des Blutverlustes differierte nicht signifikant ($p = 0,64$) zwischen HAES 450/0,7 (36,2%) und HAES 200/0,5 (28,5%). In vier head-to-head randomisierten Studien konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des postoperativen Blutverlustes ($p = 0,21$) zwischen der HAES 130/0,4- und HAES 200/0,5- Gruppe nachgewiesen werden (367).

Das Risiko einer Re-Operation indiziert durch eine Blutung war in der HAES-Applikationsgruppe mehr als verdoppelt (relatives Risiko 2,24; 95% Konfidenzintervall 1,14–4,40; $p = 0,02$). Die Applikation von HAES erhöhte die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten um 28,4% (gepoolte Standardabweichung; 95% Konfidenzintervall 12,2%–44,6%; $p < 0,001$), von FFPs um 30,6% (95% Konfidenzintervall 8,0%–53,1%; $p = 0,008$) und von Thrombozytenkonzentraten um 29,8% (95% Konfidenzintervall, 3,4%–56,2%; $p = 0,027$). Keiner dieser Effekte differierte signifikant zwischen HAES 450/0,7 und HAES 200/0,5. Unzureichende Daten lagen bezüglich HAES 130/0,4 gegen Humanalbumin vor. Bemerkenswert ist, dass keine signifikanten Unterschiede im direkten Vergleich zwischen HAES 130/0,4 und HAES 200/0,5 nachgewiesen werden konnten. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Flüssigkeitsbilanz, Beatmungszeit, und der Verweildauer auf der Intensivstation.

Die Arbeitsgruppe um Lee et al. untersuchte in ihrer Arbeit die Auswirkungen einer 6% HAES 130/0,4 Gabe auf den Blutverlust und die Gerinnung bei Patienten, welche sich einer kürzlichen dualen Thrombozytenhemmung unterzogen und bei denen eine off-pump CABG-OP durchgeführt wurde. Patienten mit Aspirin- und Clopidogreltherapie, innerhalb von 5 Tage vor der OPCABG Operation, wurden randomisiert mit HAES 130/0,4 (≤ 30 ml) gefolgt von kristalloider Infusionstherapie (HAES-Gruppe, $n = 53$) oder nur mit Kristalloiden (Kristalloid-Gruppe, $n = 53$) perioperativ infundiert. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Demographie, der perioperativen Medikation, der Zahl der Grafts oder der Dauer der Operationen zwischen den beiden Gruppen. Weiter konnte kein

Unterschied bezüglich des perioperativen Blutverlustes, der Transfusionsrate und der Zahl der transfundierten Patienten zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Der postoperative Hämoglobinwert in der Kristalloid-Gruppe war signifikant höher, als in der HAES 130/0,4-Gruppe. Die INR zeigte sich postoperativ, trotz präoperativ gleicher Ausgangswerte, signifikant niedriger in der Kristalloid-Gruppe als in der HAES-Gruppe ($1,09 \pm 0,07$ und $1,12 \pm 0,09$ Kristalloid- und HAES 130/0,4-Gruppe, $p=0,028$). Weiter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen in der Thrombelastografie. Beide Gruppen wiesen signifikante Veränderungen in r, k, maximaler Amplitude und α -Winkel in T2 verglichen zu korrespondierenden Basislinienwerten T1 auf (289).

Schramko et al. untersuchten in einer prospektiven, randomisierten Studie (Januar 2007-Dezember 2008) die Auswirkungen einer HAES- oder Gelatineinfusion auf die Blutgerinnung nach kardiochirurgischen Eingriffen. 45 Patienten erhielten postoperativ drei Boli (je 7ml/kg/KG) einer 6% HAES 130/04, 4% Gelatine oder Ringer-Acetat-Infusion nach elektivem kardiochirurgischem Eingriff (Zielwerte: PCWP 10-15mmHg; Cardiac Index $>2,0 \text{ l/min/m}^2$). Die weitere Infusion der Studienlösung wurde postoperativ in der Dosis von 7ml/kg/KG über 12 Stunden fortgeführt (totale Studiendosis: 28ml/kg/KG; die Gesamtdosis wurde zwischen 16-20 Stunden nach OP infundiert). Eine weitere Hypovolämie wurde mit Ringer-Acetat behandelt. Die Charakteristika der Patienten und die operativen Daten waren vergleichbar zwischen den Gruppen. Präoperative Routine-Laborkontrollen zeigten Normwerte als Ergebnis. In den mittels Thrombelastographie durchgeführte Gerinnungsanalysen zeigten sich zwar ebenso wie bei Hb, Hämatokrit und Thrombozytenzahl signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Volumenverlust über die Thoraxdrainagen (bis 18 Stunden post-OP) war aber zwischen allen Gruppen vergleichbar. Weiterhin zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Transfusion von EKs, FFPs oder TKs nach Operation zwischen den Studiengruppen (464).

Wie bereits oben erwähnt zeigte eine aktuelle Metaanalyse der neuesten Generation von HAES (130/0.4) bei kardiochirurgischen Patienten keinen Anhalt für eine erhöhte Blutungsneigung bei den herzchirurgischen Patienten (231). Die Autoren schlussfolgerten daher, dass der Einsatz von modernen HAES Lösungen bei herzchirurgischen Patienten als sicher angesehen werden kann.

5.7.2 Künstliche Kolloide und Nierenfunktion

In einer retrospektiven Studie anhand von 2.683 kardiochirurgischen Patienten, die postoperativ über einen Zeitraum von 3 Jahren nachverfolgt wurden, erwies sich das Auftreten eines akuten postoperativen Nierenversagens, definiert als Bedarf einer kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration, in einer Multivarianzanalyse als stärkster unabhängiger Risikofaktor bezüglich der intensivstationären Letalität mit einer odds ratio von 9,07 (95% CI 4,66-17,64) und der Krankenhausletalität mit einer odds ratio von 5,50 (95% CI 3,19-9,51). Weiterhin zeigte die Kaplan-Meier-Kurve über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren eine kumulative Überlebensrate von 89% für Patienten ohne akutes postoperatives Nierenversagen im Gegensatz zu einer signifikant geringeren Überlebensrate von 39% nach Auftreten eines akuten Nierenversagens (201).

Die Arbeitsgruppe von Rioux et al. untersuchten retrospektive 563 kardiochirurgische Patienten nach CABG oder Klappeneingriffen hinsichtlich des Risikofaktors einer Volumentherapie mit hochmolekularen HAES-Derivaten auf die Inzidenz einer 'Acute kidney injury' (AKI). Als kolloidaler Volumenersatz wurde HAES (Pentastarch) 10% mit einem mittleren Molekulargewicht von 250kD und einem Substitutionsgrad von 0,45 verwendet. 91% aller Patienten erhielten intraoperativ bis zum Ende des ersten postoperativen Tages durchschnittlich 11 ± 7 ml/kg/KG HAES. 10% der Patienten entwickelten ein Risiko für ein akutes Nierenversagen nach den RIFLE-Kriterien. Das RIFLE-Stadium 'Injury' lag mit einer Inzidenz von 4% vor. 4 Patienten benötigten eine Nierenersatztherapie im Verlauf der ersten postoperativen Woche. Patienten mit einer AKI erhielten im Durchschnitt signifikant mehr HAES (16 ± 9 ml/kg/KG), im Vergleich zu den Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung (10 ± 7 ml/kg/KG). In einer multivarianten Analyse erwies sich die Gabe von Pentastarch als unabhängiger Risikofaktor für eine AKI (OR 1,08, 95% CI 1,04-1,12).

Neben der Pentastarch-Gabe erwiesen sich ein vorbestehender arterieller Hypertonus, die Kreatinin-Clearance, die LVEF, die HLM-Zeit und der SOFA-Score als Risikofaktoren (436).

Lee et al. untersuchten in ihrer Studie die Auswirkungen einer Albumin-Infusion auf die Inzidenz einer postoperativen AKI bei Patienten die sich einer OP-CABG unterziehen mussten und präoperative Albuminwerte $<4,0$ g/dl aufwiesen. In dieser prospektiven, monozentrischen, randomisierten, doppel-verblindeten Arbeit wurden 220 Patienten mit einem Serumalbumin $<4,0$ g/dl mit 100, 200 oder 300ml Humanalbumin 20% (20% HA (Green Cross Co., Korea), abhängig vom präoperativen Albuminwert (3,5 bis 3,9, 3,0 bis 3,4, oder

<3.0 g/dl) oder mit einer gleichen Menge einer kristalloiden Lösung (0,9% NaCl) präoperativ infundiert. Der primäre Zielparameter stellte die Entwicklung einer AKI nach den Kriterien des AKI Network dar, Veränderungen des Serum-Kreatinins innerhalb 48 Stunden post-OP in Relation zum präoperativen Level. Der Höchstwert innerhalb der ersten 48 Std. post-OP wurde zur Berechnung des primären Zielparameters herangezogen.

Die perioperativen Daten, ausgenommen die Diurese, stellten sich zwischen den beiden Gruppen perioperativ ähnlich dar. Das durchschnittlich infundierte Volumen der Studienlösungen 0,9% NaCl oder 20% HA) nach Randomisierung betrug 100 ml (100 bis 100) in der Kontrollgruppe und 100ml (100 bis 150) in der Albumingruppe ($p = 0,67$). Die durchschnittliche Diurese in der Albumingruppe war höher [550 ml (315 to 980ml)] als in der Kontrollgruppe [370 ml (230 bis 670ml); $p = 0,006$]. Die Inzidenz einer AKI stellte sich in der Albumingruppe geringer als in der Kontrollgruppe dar [14 [13,7%] vs. 26 [25,7%]; $p = 0,048$; KDIGO Kriterien: 18 [17,6%] vs. 32 [31,7%], $p = 0,031$). Multivariate Regressionsanalysen zeigten einen protektiven Effekt der Albuminbehandlung (AKI Network Kriterien: Odds Ratio, 0,43; 95% CI, 0,21 bis 0,89; $p = 0,024$; KDIGO Kriterien: Odds Ratio: 0,42; 95% CI, 0,21 bis 0,83, $p = 0,012$). Nach additiver Integration von prä-operativen Diuretika in eine logistische Regressionsanalyse zeigten sich ähnliche Resultate (Odds Ratio, 0,41; 95% CI, 0,20 bis 0,86, $p = 0,019$). In der Subgruppe der Patienten ohne präoperative Diuretika-, ACE-Hemmer- oder Angiotensinrezeptorblockertherapie zeigte sich die Inzidenz für eine AKI in der HA- geringer als in der NaCl-Kontrollgruppe [9 (13,04%) vs. 18 (31,58%), $p = 0,021$]. Eine Abhängigkeit des renal protektiven Effektes vom Alter (Interaktion, $p = 0,471$) oder einer Diabetes-Vorerkrankung (Interaktion, $p = 0,250$) konnte nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, bezogen auf schwere AKI, Nierenersatzverfahrenstherapie, 30-Tage-Letalität und andere klinische Outcome Parameter (287).

Eine durch die Arbeitsgruppe um Gillies et al. durchgeführte Meta-Analyse untersuchte die Assoziation der Inzidenz postoperativer Letalität und ANV mit der perioperativen i.v. Applikation von 6% HAES bei chirurgischen Eingriffen. 19 Studien wurden eingeschlossen, darunter 11 mit kardiochirurgischen Patienten. Die Gesamtzahl der Patienten betrug 1567 Patienten. Die Suchstrategie und Analyse wurde nach den 'Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis' (PRISMA) statement 2009 durchgeführt und durch zwei Autoren weiter analysiert. Die eingeschlossenen Studien wiesen alle eine

Randomisierung bezüglich der Infusion von 6% HAES-Lösungen oder einer alternativen, nicht Stärke enthaltenden i.v.-Flüssigkeit (RL, Humanalbumin (4%, 5%), Gelatine (3%, 3,5%, 4%), FFP, NaCl) bei einem chirurgischen Eingriff auf. Den primären Endpunkt der Studie stellte die Krankenhaus-Letalität dar, sekundäre Endpunkte waren der Bedarf eines Nierenersatzverfahrens und eine durch den Autor definierte AKI. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Krankenhausletalität zwischen Patienten, die 6% HAES oder ein alternatives Präparat erhielten [RD 0,00, 95% CI -0,02, 0,02]. Die Indikation für ein Nierenersatzverfahren (RD 20,01, 95% CI 20,04, $p=0,02$), oder die Inzidenz an AKI (RD 0,02, 95% CI -0,02 bis 0,06) zwischen den Studienarmen oder prädefinierten Subgruppen wies keine signifikanten Unterschiede auf. Die postoperative Inzidenz der autorendefinierten AKI konnte in 5 der 19 Studien ausgewertet werden, was einer Gesamtpatientenzahl von 401 entspricht. Von diesen Patienten erhielten 204 HAES, von welchen 1 (5,4%) eine autorendefinierte AKI entwickelten. In der Vergleichsgruppe ($n=197$) entwickelten 7 (3,6%) eine autorendefinierte AKI. Keine Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz einer autorendefinierten-AKI wurde in den verglichenen Studienarmen nachgewiesen ($p=0,34$, $I^2=0\%$; FEM: RD 0,02, 95%CI -0,02, 0,06). Zwei dieser Studien ($n=196$) wurden an kardiochirurgischen Patienten durchgeführt. Auch hier wurde keine signifikante Differenz bezüglich der autorendefinierten AKI zwischen Versuchs- und Kontrollarm der Studie detektiert ($p=0,56$, $I^2=0\%$; FEM: RD 0,01, 95% CI -0,02, 0,04).

Daten bezüglich eines neu aufgetretenen Bedarfs eines Nierenersatzverfahrens waren in 6 der 19 Studien analysierbar ($n=445$). Von den 233 Patienten, die mit HAES substituiert wurden, entwickelten 4 (1,7%) eine Indikation für eine postoperative RRT. In der Kontrollgruppe ($n=212$) mussten 4 (1,9%) Patienten mit einer RRT therapiert werden. Es gab somit keine Unterschiede bezüglich der Indikation einer postoperativen RRT zwischen den verglichenen Studienarmen ($p=0,62$, $I^2=0\%$; FEM: RD 20,01, 95% CI 20,04, 0,02) (158).

Kim et al (2015) untersuchten die Inzidenz postoperativer AKI nach elektiver OPCABG (Januar 2010-31.12.2013, $n=783$) unter renal protektivem Flüssigkeitsmanagement (balancierte Kristalloidlösungen und limitierten Volumina von HAES 6% 130/0,4) und einer freien Flüssigkeitszufuhr von Kochsalz basierten Kristalloiden und HAES 6% 130/0,4. Primärer Zielparameter stellte die Inzidenz postoperativer AKI dar, als sekundäre Endpunkte wurden die Inzidenz schwerer AKI, Inzidenz von Nierenersatzverfahren, renales Outcome zum Zeitpunkt der Entlassung und weitere klinische Outcomeparameter ausgewertet. Eine

postoperative AKI wiesen 14,4% des renal protektiven Therapiearmes auf, während 37,9% der Patienten der Kontrollgruppe eine AKI aufwiesen ($p < 0,001$). Eine persistierende AKI war in der Kontrollgruppe signifikant häufiger nachweisbar ($n=59$ (10,7%) vs. $n=4$ (1,7%); $p < 0,001$). Die Beatmungsdauer (10,5 [7,5–16,0] Std. vs. 7,5 [5,5–12,3] Std.; $p < 0,001$) und der Gesamtkrankenhausaufenthalt (8,0 [7,0–10,0] Tage vs. 7,0 [7,0–9,0] Tage; $p < 0,001$) zeigten sich zwischen den beiden Gruppen signifikant erhöht im Kontrollgruppenarm. Zu beachten ist die Inhomogenität der Studie mit 554 Patienten in der Kontrollgruppe vs. 229 Patienten in der Therapiegruppe. Peri-, wie auch während des Aufenthaltes auf der Intensivstation wies die renal protektiv therapierte Gruppe signifikant geringere applizierte Volumina an Kristalloiden auf (254).

Lagny et al. untersuchten in einer retrospektiven, monozentrischen Studie die Auswirkungen eines Primings (1500mL) der HLM und perioperativen Flüssigkeitstherapie (1000mL) mit HAES 130/0,4 auf die Inzidenz postoperativer AKI nach kardiochirurgischen Eingriffen. 606 Patienten, welche sich einem kardiochirurgischen Eingriff unter HLM unterziehen mussten wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten der Kontrollgruppe erhielten anstatt HAES eine balancierte Kristalloidlösung. Der primäre Zielparameter der AKI innerhalb der ersten 48-Stunden post-OP (AKIN-Klassifikation) trat in 9,5% der Kristalloidgruppe und 21,5% der HAES-Gruppe auf (OR 2,26; 95% CI, 1,40–3,80; $p = 0,02$). Patienten der HAES-Gruppe wiesen eine signifikant positivere Flüssigkeitsbilanz und geringere Diurese 48-Stunden-postoperativ auf (kumulative Flüssigkeitsbilanz über 48 Stunden post-OP: $1,077 \pm 1,698$ mL vs. $1,563 \pm 1,844$ mL; $p = 0,007$ // kumulative Diurese über 48 Stunden post-OP: $3,103 \pm 937$ mL vs. $2,475 \pm 1,110$ mL; $p < 0,001$). Die Inzidenz einer chirurgischen Revision basierend auf einer Blutung zeigte sich weiterhin in der HAES-Gruppe signifikant erhöht (4,6% vs. 1,4%; $p = 0,02$) (272).

Auch wenn bis zum heutigen Zeitpunkt keine großen randomisierten Studien vorliegen, die den Einfluss von kolloidalen Volumenersatzmitteln in der multifaktoriellen Genese eines postoperativen Nierenversagens bei kardiochirurgischen Patienten ausreichend untersuchten, sollte zur Minimierung von postoperativen renal Komplikationen, mit Verweis auf die Hypothese eines hyperonkotisch bedingten Nierenversagens, der Einsatz von hochmolekularen, hochsubstituierten oder hyperonkotischen kolloidalen Volumenersatzmitteln wie HAES 200/0,5 (10% und 6%), HAES 200/0,62 (10% und 6%), HAES 450/0,7 vermieden werden.

Aufgrund der oben beschriebenen Studien, die im Zusammenhang mit der Therapie mit künstlichen Kolloiden und insbesondere Hydroxyethylstärkeprodukten, Gerinnungsstörungen und Nierenfunktionsstörungen beim kardiochirurgischen Patienten beobachtet haben, sollte die Indikation zur Therapie mit künstlichen Kolloiden und insbesondere HAES in jedem Einzelfall kritisch gestellt werden. Weiterhin sollte zur Indikationsstellung und Dosisfindung nach Möglichkeit ein erweitertes hämodynamisches Monitoring verwendet werden. Inwieweit hier moderne MFG Gelatinepräparate einen Vorteil bieten könnten, lässt sich derzeit für herzchirurgischen postoperative Patienten mangels entsprechender Literatur nicht evidenzbasiert abschätzen.

5.8 Balancierte Lösungen

Balancierte Elektrolytlösungen beinhalten mit Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Chlorid und ihren Beiträgen zu Osmolalität möglichst das physiologische Elektrolytmuster des Plasmas und mit Bicarbonat oder ersatzweise metabolisierbaren Anionen wie Malat und Azetat einen physiologischen Säuren-Basen-Status.

Es liegt zum jetzigen Zeitpunkt noch keine ausreichende Evidenz vor, die eine definitive Beurteilung balancierter kristalloider und kolloidaler Lösungen hinsichtlich relevanter Outcome-Parameter wie Letalität und Verweildauer ermöglicht. Hinsichtlich des Risiko/Benefit-Verhältnisses erscheinen 6%-prozentige mittelmolekulare und niedrigrsubstituierte HAES-Lösungen in einer isoonkotischen Konzentration bei Nutzung unterhalb des Dosislimits/d und begleitender Substitution von adäquaten Mengen von kristalloiden Lösungen als kolloidaler Volumenersatz der Wahl. Bei niereninsuffizienten Patienten ist ein tägliches Monitoring der Nierenfunktion zu empfehlen (417).

Base et al. untersuchten in ihrer Studie den Volumeneffekt und die Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt, sowie die Serum-Chloridwerte von 6% HAES 130/0,4 in einer balancierten Elektrolytlösung (Volulyte) während kardiochirurgischer Eingriffe. In dieser randomisierten, prospektiven, doppel-verblindeten Studie an zwei Standorten wurden 81 Patienten eingeschlossen. Die Patienten erhielten peri- und postoperativ zur hämodynamischen Stabilisierung entweder 6% balancierte HAES130/0,4 (Volulyte; Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) oder 6% HAES130/0,4 salin (Voluven; Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland). Ausschlusskriterien stellten kardiochirurgische Voreingriffe, eine

Ejektionsfraktion <25%, Hb-Werte <12g/dl und >17g/dl vor Studieneinschluss, allergische Prädisposition gegenüber HAES, Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin >2,5mg/dl), signifikante hepatische Erkrankungen (Leberfunktionstest >3x Obergrenze der Norm) oder Gerinnungsstörungen dar. 43 Patienten erhielten 6% balancierte HAES130/0,4, 38 Patienten 6% HAES130/0,4 salin. Ähnliche Volumina der beiden HAES-Lösungen wurden bis sechs Stunden post-OP infundiert (2.391 ± 518 ml HAES 130/0,4 balanciert versus 2.241 ± 512 ml HAES 130/0,4 salin). In der balancierten HAES 130/0,4 Gruppe waren die Serum-Chloridwerte (mmol/l) signifikant niedriger (Serum-Chlorid-Werte (mmol/l) nach CPB ($108,4 \pm 4,3$ vs $110,4 \pm 3,8$, $p = 0,0103$) und nach OP-Ende ($110,0 \pm 3,8$ v $111,9 \pm 4,2$, $p = 0,0171$), 6 Stunden postoperativ waren die Werte ebenfalls und mit einem noch höheren Signifikanzniveau geringer ($110,5 \pm 3,7$ vs $113,5 \pm 4,0$, $p = 0,0003$)), der arterielle pH war zu allen Messzeitpunkten höher (ausgenommen zum Ausgangswert; signifikante Unterschiede des durchschnittlichen pH konnten während des CPB ($7,41 \pm 0,05$ vs $7,37 \pm 0,06$, $p = 0,0005$) und nach CPB ($7,40 \pm 0,05$ v $7,37 \pm 0,06$, $p = 0,0040$) detektiert werden), und der base-excess war durchgehend signifikant weniger negativ (nach Messung des Ausgangswertes; $p < 0,01$) (29).

5.9 Hämotherapie

Hinsichtlich der Indikationsstellungen zur Transfusion von Blut oder Blutprodukten erfolgt der Verweis auf die Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014) (415) und auf das Transfusionsgesetz vom 01.06.1998, zuletzt geändert am 17.7.2009.

5.10 Zusammenfassung

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sollten bei der Verwendung von kristalloidem Volumenersatz balancierte Lösungen bevorzugt werden. Die zugrundeliegende Literatur wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad B bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von B.

Bei kardiochirurgischen Patienten kann aufgrund unzureichender Evidenzlage keine Empfehlung zur Art des Volumenersatzes (Kristalloide vs Kolloide) ausgesprochen werden.

Die zugrundeliegende Literatur wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet.

Aufgrund sehr heterogener Patientenprofile und operativer Prozeduren kann beim herzchirurgischen Patienten keine allgemeingültige Empfehlung für die Form des perioperativen Volumenersatzes (kristallin und/oder kolloidal) ausgesprochen werden.

Die Volumensubstitution bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten sollte anhand definierter Zielparameter erfolgen.

Der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung kann mit Humanalbumin vorgenommen werden. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad B bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von 0 (415) (Kapitel 5).

Der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung kann mit künstlichen Kolloiden vorgenommen werden. Behördliche Zulassungsbeschränkungen für die Gruppe der Intensivpatienten sind bei der Wahl der Therapeutika zu berücksichtigen.

GoR 0

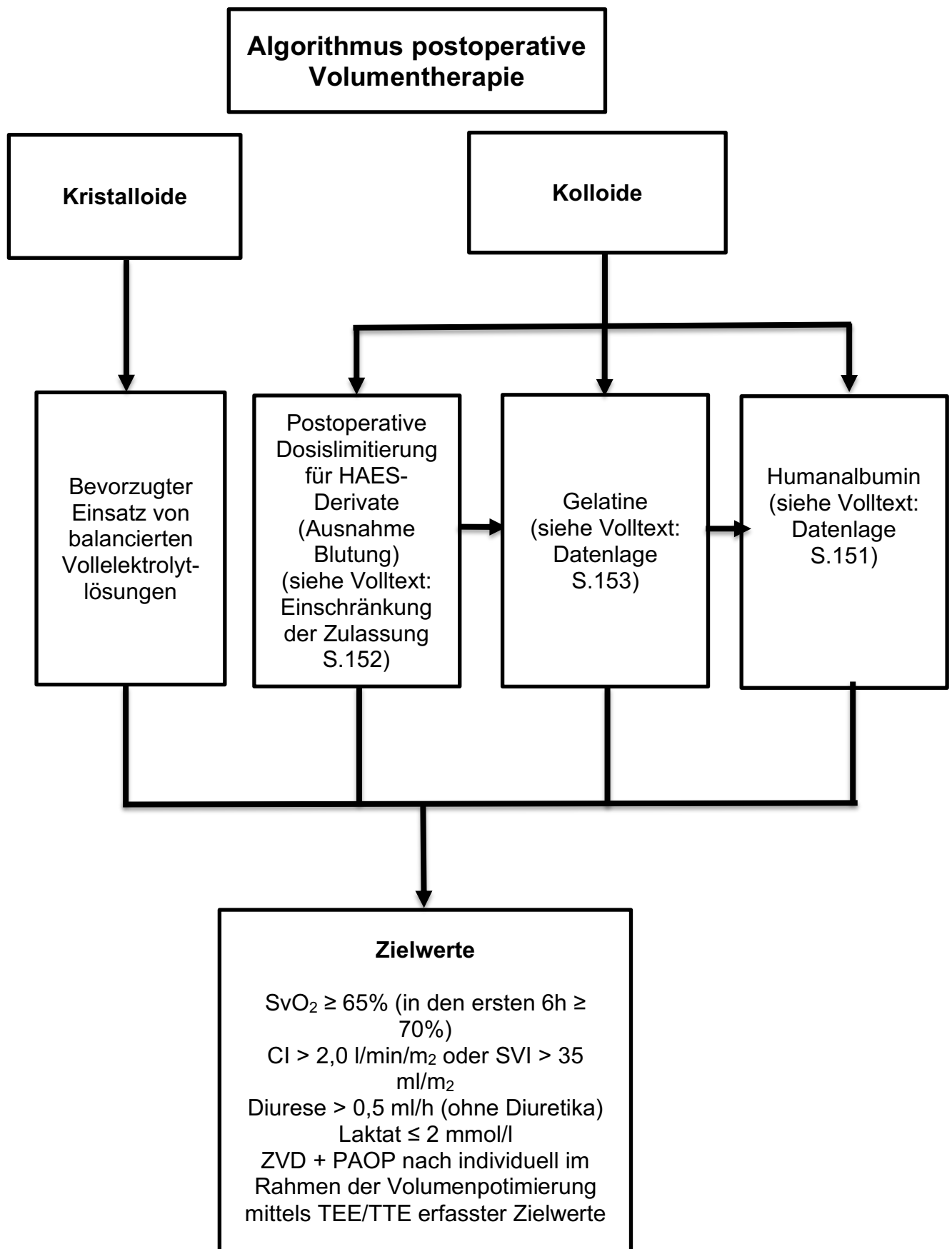
Humanalbumin soll nicht zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung beim erwachsenen, nicht septischen Intensivpatienten eingesetzt werden, solange therapeutische Alternativen nicht ausgeschöpft wurden. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad A bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von A.

5.11 Evidenz-basierte Empfehlungen

Kernempfehlungen Volumentherapie	<u>zugrundeliegende</u> <u>Literatur/ LoE</u>
Bei der Verwendung kristalloider Lösungen sollten balancierte Vollelektrolytlösungen bevorzugt werden. GoR B	(111) LL Gesamt LoE: B

Bei kardiochirurgischen Patienten kann aufgrund unzureichender Evidenzlage keine Empfehlung zur Art des Volumenersatzes (Kristalloide vs Kolloide) ausgesprochen werden. Behördliche Zulassungsbeschränkungen für die Gruppe der Intensivpatienten sind bei der Wahl der Therapeutika zu berücksichtigen.	Expertenkonsens
Der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung kann mit Humanalbumin vorgenommen werden.	(111) LL
GoR 0	(415) LL
	(287) 1b
	(545) 1a
	(256) 3b
	Gesamt LoE: B
Der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung kann mit künstlichen Kolloiden vorgenommen werden.	(15) 1b
Behördliche Zulassungsbeschränkungen für die Gruppe der Intensivpatienten sind bei der Wahl der Therapeutika zu berücksichtigen.	(158) 1a
GoR 0	(254) 3b
	(458) 2a
	Gesamt LoE: B
Humanalbumin soll nicht zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung beim erwachsenen, nicht septischen Intensivpatienten eingesetzt werden, solange therapeutische Alternativen nicht ausgeschöpft wurden.	(415) LL
GoR A	

5.12 Algorithmus Volumentherapie



6. Postoperative Kreislaufdysfunktion

Eine postoperative kardiale Kreislaufdysfunktion kann durch einen bereits präoperativ vorgeschädigten und funktionseingeschränkten Ventrikel bedingt sein. Ursächlich für eine solche Funktionseinschränkung können Mikrozirkulationsstörungen, eine hypertensive Herzerkrankung, kongestive Verläufe einer KHK, hypertrophe obstruktive und nonobstruktive Kardiomyopathien und dilatative Kardiomyopathien sein. Diese ventrikulären Dysfunktionen finden ihren Ausdruck in einer Reduktion der Ejektionsfraktion, einer Erhöhung des ventrikulären Druckes und Volumens und in einer Erniedrigung des Herzzeitvolumens.

Trotz Verwendung moderner Myokardprotektion können zusätzlich intraoperative Schäden am Myokard entstehen, die zur Ausbildung einer Kreislaufinsuffizienz aufgrund einer myokardialen Dysfunktion führen können. Ebenso sind intraoperative technische Probleme (anatomische Besonderheiten, thorakale Voroperationen) sowie die Unmöglichkeit der kompletten Revaskularisation (z.B. qualitativ und quantitativ unzureichendes Venenmaterial bzw. diffuse Form der KHK oder chirurgisch nicht zugängliche Koronarterritorien) als mit ursächlich für das Entstehen einer solchen Symptomatik zu erwähnen. Weitere postoperative Komplikationen wie Elektrolytentgleisungen, Rhythmusstörungen, Blutungen, Tamponaden, Hyper- oder Hypovolämie können gleichfalls maßgeblich an der Entstehung einer Kreislaufdysfunktion beteiligt sein.

Die Diagnose einer Kreislaufdysfunktion wird anhand von klinischer Symptomatik, Hämodynamik und laborchemischen Ergebnissen gestellt. Es gibt dabei keine einheitlichen Kriterien oder Surrogat-Parameter, die eine Kreislaufinsuffizienz eindeutig charakterisieren. Eine Kreislaufinsuffizienz liegt sicher dann vor, wenn das Herzzeitvolumen nicht ausreicht, um eine für alle Organe adäquate Perfusion zu gewährleisten. Organdysfunktionen und eine Laktatämie von über 2 mmol/l sind relativ sichere Zeichen einer bestehenden oder abgelaufenen Kreislaufinsuffizienz. Da ein adäquater Sauerstofftransport das Ziel suffizienter Kreislaufverhältnisse ist, reicht die Information über die Blutflüsse im Körper nicht aus, um einen adäquaten Kreislauf zu beschreiben. Informationen über die Sauerstoffausschöpfung sind daher zur Beurteilung erforderlich. Als Parameter bietet sich dafür die venöse Sauerstoff-sättigung als reziproker Messwert der O₂-Extraktionsrate an.

Als Ziele der postoperativen Kreislauftherapie werden nach Konsensusmeinung des Expertengremiums folgende Parameter mit einem Empfehlungs-Grad 0, entsprechend den Kriterien des Oxford Centre for Evidenced-Based Medicine, empfohlen:

- $ScvO_2 \geq 70\%$ oder $SvO_2 \geq 65\%^*$
- $MAD \geq 65\text{ mmHg}$
- $SVI > 35\text{ ml/m}^2$
- SVV oder $PPV < 10\text{-}13\%$
- $ZVD < 15\text{ mmHg}^\#$
- $LV\text{-}EDAI\ 6\text{-}9\text{ cm}^2/\text{m}^2$
- $RV\text{-}LV\text{-}Index < 1$
- $GEDVI\ 640\text{-}800\text{ ml/m}^2^\#$
- $PAOP \leq 15\text{-}18\text{ mmHg}$
- $Diurese > 0,5\text{ ml/kgKG/h}$
- $Laktat \leq 2\text{ mmol/l}$

*bei hohen Werten der $ScvO_2/SvO_2 \geq 80\%$ gibt es Hinweise dass dies mit einer verminderten Sauerstoffausschöpfung und mit einem schlechten Outcome assoziiert sein könnte, vor allem wenn gleichzeitig einer erhöhter Laktatwert $\geq 2\text{ mmol/l}$ vorliegt.

[#] individuelle Grenzwerte nach Volumenoptimierung durch TTE/TEE oder dynamischen Parametern bestimmen

6.1 Frequenz- und Rhythmusoptimierung

Generell steht die kardiale Frequenz- und Rhythmusoptimierung, neben einer adäquaten Volumentherapie, bei einer postoperativen Kreislaufinsuffizienz an erster Stelle.

Zu den häufigsten kardialen Rhythmusstörungen nach kardiopulmonalem Bypass gehören Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardien, Sinustachykardien und Sinusbradykardien, ventrikuläre Arrhythmien mit ektopen Erregungszentren, ventrikuläre Tachykardien bis hin zum Kammerflattern/flimmern sowie AV-Blockierungen ersten, zweiten und dritten Grades (399). Die Bedeutsamkeit einer schnellen adäquaten Rhythmusoptimierung wird am Beispiel der häufigsten postoperativen Rhythmusstörung, dem Vorhofflimmern, durch die erhöhte Inzidenz thrombembolischer Komplikationen, die Verlängerung der Verweildauer auf der

Intensivstation und der Gesamtkrankenhausverweildauer, damit konsekutiv höheren Behandlungskosten und erhöhter Letalität deutlich (17, 488). Arsenault et al. (2015) untersuchten in einem Cochrane-Review Interventionsmöglichkeiten zur Prävention von postoperativem Vorhofflimmern nach kardiochirurgischen Eingriffen. Dieses Update der vorhergehenden systematischen Cochrane-Review und Meta-Analyse aus dem Jahre 2004 untersuchte die Auswirkungen pharmakologischer und non-pharmakologischer Therapien zur Prävention port-operativen Vorhofflimmerns oder supra-ventrikulärer Tachykardien nach herzchirurgischen Eingriffen. Sekundäre Zielparameter stellten die Auswirkungen auf postoperativen Schlaganfall, Letalität, kardiovaskuläre Mortalität, Krankenhausverweildauer und Behandlungskosten dar. Die Datenbankanalyse erfolgte über das Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Ausgabe 8, 2011), MEDLINE (1946-Juli 2011), EMBASE (1974-Juli 2011) und CINAHL (1981-Juli 2011). Eingeschlossen wurden RCTs die Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen, die sich einer pharmakologischen oder non pharmakologischen Intervention zur Prävention postoperativen Vorhofflimmerns oder supra-ventrikulärer Tachykardien unterzogen, ausgeschlossen wurden Therapien mit Digoxin, Kaliumpräparaten oder Steroide. Zu den Eingriffen zählten CABGs, Klappeneingriffe und Kombinationsoperationen, die mit oder ohne CPB erfolgten und deren Patienten anamnestisch kein Vorhofflimmern aufwiesen. Die weitere Analyse der gefundenen Studien erfolgte durch zwei Review-Autoren, die unabhängig von einander diese analysierten und bewerteten. 17364 Patienten aus 118 Studien mit 138 Behandlungsgruppen wurden insgesamt eingeschlossen, 57 Studien wurden bereits im ursprünglichen Review aus dem Jahre 2004 analysiert, während 61 zusätzlich integriert wurden (inklusive 27 Studien, die in der originären Arbeit nicht inkludiert worden sind). Interventionen stellten Amiodaron, Beta-Blocker, Sotalol, Magnesium, atriales Pacing und posteriore Perikardiotomie dar. Jede dieser Interventionen reduzierte signifikant die Rate an postoperativem Vorhofflimmern nach kardiochirurgischen Interventionen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Beta-Blocker (Odds Ratio (OR) 0,33; 95% Konfidenzintervall) CI 0,26-0,43; $I^2 = 55\%$) und Sotalol (OR 0,34; 95% CI 0,26-0,43; $I^2 = 3\%$) scheinen eine ähnliche Effektivität aufzuweisen, während Magnesium (OR 0,55; 95% CI 0,41-0,73; $I^2 = 51\%$) eine geringere Effektivität aufweist. Amiodaron (OR 0,43; 95% CI 0,34-0,54; $I^2 = 63\%$), atriales Pacing (OR 0,47; 95% CI 0,36-0,61; $I^2 = 50\%$) und posteriore Perikardiotomie (OR 0,35; 95% CI 0,18-0,67; $I^2 = 66\%$) wiesen ebenfalls einen präventiven Effekt auf. Die genannten prophylaktischen Maßnahmen

reduzierten die Krankenhausverweildauer um ca. 16 Std. und die Kosten der Krankenhausbehandlung um ca. 1250 US-Dollar.

Weiterhin reduzierten die therapeutischen Interventionen das Risiko eines postoperativen Schlaganfalls, wobei die statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde (OR 0,69; 95% CI 0,47-1,01; $I^2 = 0\%$). Kein signifikanter Effekt konnte bezüglich *all-cause* -Letalität nachgewiesen werden (17).

Zu bedenken sind die Limitationen des Cochrane-Review basierend auf der Qualität der inkludierten Studien und deren Heterogenität. Die Auswahl der Therapie muss stets unter individueller Betrachtung des Patienten und der Nebenwirkungen sowie unter Betrachtung des Kosten-Nutzen-Prinzips erfolgen.

Die präventive Applikation von Magnesium zur Reduktion der Rate an postoperativem Vorhofflimmern muss unter Betrachtung der momentanen Studienlage kritisch beurteilt werden. Wu et al. konnten in der von ihnen durchgeführten Meta-Analyse bei Patienten, denen additiv zu einer bestehenden Beta-Blockertherapie Magnesium appliziert wurde, keinen Vorteil für die prophylaktische Gabe von Mg^{2+} nachweisen. Fünf randomisierte, kontrollierte Studien wurden eingeschlossen, mit einer Gesamtpatientenzahl von 1251. Die Kombination eines Beta-Blockers mit Magnesium reduzierte die Rate an postoperativem Vorhofflimmern nach CABG entgegen einer singulären Beta-Blockertherapie nicht signifikant (OR 1,12, 95% CI 0,86-1,47, $p = 0,40$). Die Krankenhausverweildauer bei Patienten unter kombinierter Therapie mit Beta-Blocker und Magnesium reduzierte weder die Krankenhausverweildauer (gemittelte Durchschnittsdifferenz $-0,14$ Krankenhausverweiltage, 95% CI $-0,58-0,29$, $p = 0,24$) noch die Gesamtletalität (OR 0,59, 95% CI 0,08-4,56, $p = 0,62$) signifikant. Weiterhin zeigte sich, dass postoperative Komplikationen in der Gruppe der Magnesium und Beta-Blocker Kombination signifikant häufiger auftraten, als unter alleiniger Verwendung eines Beta-Blockers (OR 2,80, 95% CI 1,66-4,71, $p = 0,0001$) (551).

Carrio et al. untersuchten in einem prospektiven, randomisierten, doppel-verblindeten, plazebokontrollierten Studienaufbau den Effekt einer Magnesiumapplikation auf das Patienten-Outcome. 216 Patienten, welche sich einer elektiven kardiochirurgischen Operation (Klappenersatz, CABG, Kombinationseingriff) unter CPB unterzogen erhielten entweder i.v. 1,5g Magnesiumsulfat und folgend 12g per infusionem über 24 Stunden ($n=105$) oder ein Plazebo über den gleichen Zeitraum. Der primäre Endpunkt der Untersuchung, die

Beatmungsdauer, unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht signifikant. Die sekundären Endpunkte, wie neu aufgetretenes Vorhofflimmern wiesen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf (15,2% Magnesium-Gruppe vs 21,6% Placebo-Gruppe). Allerdings zeigte sich in der Magnesium-Gruppe ein erhöhter Bedarf an externer Stimulation ($p = 0,016$) (547).

Widersprüchlich stellt sich die gegenwärtige Studienlage in Bezug auf die Favorisierung einer Beta-Blockertherapie zur Prävention postoperativ neu auftretenden Vorhofflimmerns dar. DiNicolantonio et al. untersuchten in einem systematischen Review und Meta-Analyse von randomisierten Studien den präventiven Effekt von Carvedilol vs Metoprolol auf die Inzidenz postoperativen Vorhofflimmerns nach CABG. Die Daten wurden mit einem random-effects Model für paarweise Analysen gepooled. Vier Studien mit insgesamt 601 Patienten wurden eingeschlossen und analysiert. Die paarweise Analyse zeigte, dass Carvedilol, verglichen mit Metoprolol, signifikant die Inzidenz eines postoperativ auftretenden Vorhofflimmerns reduzierte (OR 0,50, 95% CI 0,32-0,80). Unter analogen Hauptzielparametern untersuchten Jalalian et al (2014) in einem prospektiven, doppel-blinden, randomisierten Studiendesign 150 Patienten hinsichtlich des therapeutischen Effekts von Carvedilol und Metoprolol auf die Prävention von Vorhofflimmern nach CABG. Die untersuchte Gruppe wurde in gleicher Gruppengröße ($n=75$) für Carvedilol oder Metoprolol randomisiert. Die Beta-Blockertherapie wurde am ersten postoperativen Tag begonnen (Metoprolol, 25 mg BD; Carvedilol, 6,25 mg, BD) und die Dosis an die individuelle Hämodynamik des Patienten angepasst. Das Monitoring der Patienten erfolgte für 5 Tage postoperativ bezüglich der Inzidenz eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns und anderer Komplikationen. Vorhofflimmern wurde in der Carvedilolgruppe bei 18 Patienten registriert, in der Metoprololgruppe bei 21 Patienten ($p=0,577$). Die Ergebnisse des exakten Fisher-Test zeigten keine signifikante Korrelation zwischen Medikationstyp und Auftreten eines Vorhofflimmerns ($p < 0,05$). Unter Beachtung der anti-oxidativen und anti-inflammatorischen Auswirkungen des Carvedilols, kann ein Vorteil gegenüber Metoprolol vermutet werden (114).

Zur differenzierten Evidenz-basierten Therapie kardialer Rhythmusstörungen erfolgt der Verweis auf bestehende Leitlinien

- ACC/AHA Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery (Hillis et al. 2011)
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (408)
- ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – Executive Summary (235)
- Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery (120)
- Guideline for resuscitation in cardiac arrest after cardiac surgery (119)

AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures (84)

6.2 Basisdiagnostik

Neben der Frequenz- und Rhythmusoptimierung sollte initial bei klinischen Hinweisen einer postoperativen Kreislaufdysfunktion eine orientierende Bewertung des Volumenstatus anhand des zentralen Venendruckes erfolgen, auch wenn dieser per se aufgrund seiner methodenimmanenten Limitationen im Vergleich zu Messparametern des erweiterten hämodynamischen Monitorings keine geeignete Messgröße zur Beurteilung der kardialen Vorlast und der Volumenreagibilität darstellt.

Ein Anstieg des ZVD im postoperativen Verlauf oder im Vergleich zu intraoperativen Werten, im Besonderen ein akuter Anstieg, sollte den diagnostischen Ausschluss eines hämodynamisch relevanten Perikardergusses oder einer lokal begrenzten tamponierenden Koagelansammlung mittels einer Echokardiographie (TTE/TEE) nach sich ziehen. Zusätzliche klinische Hinweise auf einer Perikardtamponade liegen bei Hypotension, Oligurie, zunehmendem Basendefizit und Azidose, zunehmender Tachykardie und einem arteriellen Pulsus paradoxus vor (142).

Die Inzidenz von Perikardergüssen und/oder Koagelansammlungen liegt nach herzchirurgischen Operationen zwischen 50% und 64%. Abhängig vom Eingriff scheint die Inzidenz ebenfalls zu variieren, wobei Klappeninterventionen (73%) vor isolierten CABG-Eingriffen (24%) liegen (60). Zu einer Kompromittierung der kardialen Pumpfunktion kommt

es in 0,8% bis 6% der Fälle. In einer retrospektiven Untersuchung von 2.297 kardiochirurgischen Patienten, von denen 50 innerhalb von 72 h postoperativ eine chirurgisch durch Rethorakotomie gesicherte Tamponade aufwiesen, gelang die echokardiographische Diagnosestellung anhand der TTE nur bei 40% der Patienten, wohingegen bei transösophagealer Echokardiographie der Nachweis einer Tamponade bei zusätzlichen 56% der Patienten möglich war (219).

In einer Studie von Imren et al. (2008) lag die Inzidenz einer interventionsbedürftigen Tamponade bei 4%. In 59% der Fälle mit radiologischer und klinischer Verdachtsdiagnose einer Tamponade konnte die Diagnose mittels TEE gestellt werden, nachdem eine primäre TTE-Untersuchung keine klare Diagnose ermöglichte. 98% der Patienten, bei denen mittels TEE die Diagnose einer Perikardtampone gestellt wurde zeigten intraoperativ ein entsprechendes Korrelat(223).

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums soll bei klinischem Verdacht auf eine Perikardtampone nach einem herzchirurgischen Eingriff chirurgisch interveniert werden. Diese Empfehlung wird aufgrund der hohen klinischen Relevanz aufgewertet und einem GoR von A bewertet.

Diese zugrunde liegende Literatur dieser Empfehlung erhält entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine einen Evidenzgrad von C.

Die chirurgische Intervention ist Mittel der Wahl bei einer Tamponade, da die Echokardiographie diese nicht sicher ausschließen kann. In Zweifelsfällen kann eine Echokardiographie zur Diagnosesicherung jedoch hilfreich sein. Die Leitlinien der ESC für die Diagnose und Behandlung perikardialer Erkrankungen, die Empfehlungen zu Perikardtamponen einschließt, sieht die chirurgische Intervention ebenfalls als primäre Therapie an (3).

Bei einem Abfall des ZVD im Vergleich zum intra- respektive postoperativen Ausgangswert sollte ein intravasaler Volumenmangel durch Testung der Reagibilität auf eine Vorlasterhöhung ausgeschlossen werden. Klinische Hinweise auf das Vorliegen einer Hypovolämie sind gemäß den Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin und Notfallmedizin (DIVI) (2) Agitiertheit und gegebenenfalls Bewusstseinsbeeinträchtigung infolge zerebraler Hypoxie, Hautblässe und Kaltschweißigkeit

infolge Vasokonstriktion bei sympathoadrenerger Aktivierung, gegebenenfalls mit Zyanose infolge vermehrter O₂-Ausschöpfung, Tachypnoe und Hyperventilation infolge Hypoxie und metabolischer Azidose, Hypotonie und Tachykardie infolge Hypovolämie und sympathoadrenerger Aktivierung und Oligurie infolge renaler Minderperfusion.

Die positive oder negative hämodynamische Reaktion auf eine Volumengabe zur Vorlastoptimierung kann durch eine Autotransfusion anhand eines Anhebens der Beine (*'passive leg raising'*) orientierend abgeschätzt werden. Boulain et al. (2002) untersuchten anhand einer interdisziplinären intensivmedizinischen Patienten-population in einer prospektiven klinischen Studie die Aussagefähigkeit des *'passive leg raising'* zur Vorhersage eines positiven Effektes einer Volumengabe von 300 ml Gelatinelösung bei beatmeten Patienten mit einem akuten zirkulatorischen Versagen (51). Eine Steigerung des Schlagvolumens führt bei unverändertem peripherem Widerstand direkt proportional zu einer Zunahme des aortalen Pulsdruckes und damit verbunden zu einer Zunahme des radialen Pulsdruckes. Somit würde ein gesteigertes Schlagvolumen und ein damit zunehmender Pulsdruck, hervorgerufen durch das Anheben der Beine, die positive Auswirkung einer Volumengabe verifizieren. Grundbedingung dieses Testes ist die Hypothese, dass eine Volumen-gabe die aortale Compliance des Patienten nicht beeinflusst. Dieses Verfahren wurde an 39 Patienten evaluiert. Es zeigte sich eine gute Korrelation ($r=0,98$) zwischen dem Verhältnis des gemessenen Schlagvolumens und der Zunahme des arteriellen Pulsdruckes (systolischer minus diastolischer Blutdruck) vor und während des Anhebens der Beine. Auch die durch das Anheben der Beine bedingten Veränderungen des arteriellen Pulsdruckes wiesen eine gute Korrelation ($r=0,84$) mit den durch die Volumengabe hervorgerufenen Veränderungen des Schlagvolumens auf.

Kyriakides et al. und Lafanechère et al. wiesen eine gesteigerte Vorlast durch ein *'passive leg raising'* anhand echokardiographischer Messungen nach (268, 270). So stiegen bei normovolämen Patienten die linksventrikuläre enddiastolische Fläche, die fractional shorting area und die aortale Blutspitzengeschwindigkeit signifikant nach Anheben der Beine an. Somit zeigte sich nach dem Frank-Starling-Prinzip bei zunehmender Vorlast ein gesteigertes Herzzeitvolumen.

Daher kann anhand eines steigenden arteriellen Pulsdruckes nach erfolgtem Anheben der Beine eine positive Auswirkung einer Volumengabe auf das Schlagvolumen respektive das Herzzeitvolumen orientierend abgeschätzt werden.

Dies konnten auch Monnet et al. in einer Metanalyse aus dem Jahre 2016 zeigen. Es wurden 21 Studien mit über 900 Patienten in dieses systematische Review eingeschlossen. Die Autoren untersuchten die Vorhersagekraft der Veränderungen im Herzzeitvolumen und Blutdruck durch das Passive leg raising auf die Volumenreagibilität beim Erwachsenen. In den eingeschlossenen Studien wurde das Herzzeitvolumen mit unterschiedlichen Methoden gemessen (Echokardiographie in 6 Studien, kalibrierte Pulsconturanalyse in 6 Studien, Bioreaktance in 4 Studien, mittleres Ösophagusdoppler in 3 Studien, transpulmonale Thermodilution oder Pulmonalkatheter in je 1 Studie, sowie mittels suprasternalen Doppler in 1 Studie). Die gepoolte Korrelation zwischen PLR-induzierten Veränderungen des HZV und durch Volumengabe induzierten Volumenänderungen des HZV betrug 0,76 (0,73–0,80). Die Sensitivität für Veränderungen des HZVs ausgelöst durch das PLR betrug 0,85 (0,81–0,88) und die Spezifität war 0,91 (0,88–0,93). Die Area under the Curve war mit $0,95 \pm 0,01$ sehr gut in der Vorhersagekraft. Der beste Cutoff für den PLR induzierten Anstieg des HZVs betrug $10 \pm 2 \%$. Die Autoren schlussfolgerten, dass Veränderungen des HZV durch das PLR eine gute Vorhersagekraft in Bezug auf die Volumenreagibilität hat bei Patienten mit einem akuten Kreislaufversagen (354).

Ein weiteres systematisches Review aus dem gleichen Jahr von Cherpanath et al. untersuchte auch die Vorhersagekraft des PLR in Bezug auf die Volumenreagibilität. In dieses Review wurden überwiegend die gleichen Studien wie im Review von Monnet et al. eingeschlossen, insgesamt 23 Studien mit über 1000 Patienten. Auch diese Autoren fanden dementsprechend eine ähnlich hohe Spezifität und Sensitivität des PLR in Bezug auf die Vorhersagekraft für Volumenreagibilität (92% (95% CI, 88–96) und 86% (95% CI, 79–92)) und eine Area under the curve von 0.95 (95% CI, 0.92–0.98). Auch diese Autoren kamen zu dem Schluss, dass das PLR eine hohe diagnostische Vorhersagekraft der Volumenreagibilität in verschiedenen klinischen Situationen und Patientenkollektiven hat (80).

Die S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen empfiehlt, dass funktionelle hämodynamische Monitoringmaßnahmen [Beatmungsmanöver, Körperpositionsmanövern (PLR) oder definierte Volumengabe (Volumenchallenge)] zur Steigerung der Sensitivität zur Erkennung eines Volumenmangels sowie zur Steuerung einer Volumentherapie durchgeführt werden können. Diese Empfehlung erhält einen GoR von 0. In der anschließenden Empfehlung wird durch die Expertengruppe darauf hingewiesen, dass funktionelle hämodynamische Parameter zur Abschätzung des Volumenbedarfs bzw. der

Volumenreagibilität nicht isoliert bewertet werden sollen, sondern stets unter Einbeziehung von Anamnese und klinischem Untersuchungsbefund.

Die S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen empfiehlt mit einem GoR von B, dass wenn möglich zur Steuerung der Volumentherapie ein Lagerungsmanöver zur Autotransfusion (Trendelenburg-Position, Anheben der Beine) durchgeführt werden sollte (111).

Die Volumengabe sollte in konsekutiven Schritten in einem Umfang von initial 200 bis 300 ml einer kristalloiden Lösung erfolgen. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass die Volumenapplikation individualisiert erfolgen soll, um einen adäquaten Anstieg der Hämodynamik sicher zu stellen. Gondes et al geben in ihrer Arbeit 5-10ml/kg/KG einer kolloidalen Lösung als Empfehlung an, da Kristalloide keine suffiziente hämodynamische Antwort sicherstellen können (164).

Die klassische Annahme, dass Kristalloide in dreifacher Menge infundiert werden müssen, um den gleichen hämodynamischen Effekt eines Kolloids zu erreichen, basiert auf tierexperimentellen Studien (gesunde Hunde) und kann nicht direkt auf kritisch kranke Menschen transferiert werden (391). In der CRYSTMAS-Studie zeigte sich ein Verhältnis von 1,4 zu 1 von Kristalloiden zu Kolloiden und wird durch die Ergebnisse der SAFE-Studie mit 1,3 zu 1 *cum grano salis* bestätigt (140).

Klinische Zielpunkte bei der Gabe von Volumen sind die Herzfrequenz, das Urinvolumen und der Blutdruck. Grundlegendes Prinzip muss die Optimierung der myokardialen Vorlast sein. Wird nach Gabe von maximal 10 ml/kg Körpergewicht einer kolloidalen oder kristalloiden Lösung eine hämodynamische Stabilisierung erreicht, sollte eine zeitnahe Therapieevaluierung anhand definierter Zielparameter erfolgen.

Studienergebnisse ergaben, dass Flüssigkeitsboli für den Großteil der postoperativen Flüssigkeitsbilanz nach kardiochirurgischen Eingriffen verantwortlich sind und zukünftige Studien eine mögliche Modifikation der Therapie und deren Auswirkungen auf das Patienten-Outcome untersuchen müssen (390).

Lässt sich durch eine vorübergehende Vorlasterhöhung durch ein Anheben der Beine oder nach Gabe von 10 ml/kg Körpergewicht einer kolloidalen oder kristalloiden Lösung keine hämodynamische Stabilität erzielen, ist eine orientierende transthorakale oder

transösophageale echokardiographische Untersuchung indiziert. Mit Hilfe dieser semiinvasiven Untersuchungstechnik lassen sich restriktive Veränderungen des Myokards sowie segmentale Wandbewegungsstörungen bei neu aufgetretenen Ischämien, die ursächlich zu einer postoperativen Kreislaufdysfunktion beitragen können, schnell und gut diagnostizieren und dokumentieren.

Zusätzlich ist beim weiterhin instabilen Patienten ein 12-Kanal-EKG zum Ausschluss einer ischämischen Komponente, eine intermittierende Messung der ScvO₂ zur Beurteilung des Sauerstoffangebotes und des -verbrauches, eine Bestimmung der Laktatkonzentration sowie eine engmaschige Bilanzierung indiziert.

Die Beurteilung der kardialen Vorlast, der myokardialen Kontraktilität und der Nachlast anhand der TTE/TEE ermöglicht die kausale Einteilung der bestehenden Kreislaufinstabilität und die daraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen. Anhand der erhobenen Befunde kann die orientierende Unterteilung in eine kompromittierte links-, rechts- oder biventrikuläre Dysfunktion erfolgen und eine Entscheidung hinsichtlich des Einsatzes eines erweiterten hämodynamischen Monitorings und der Therapie mit positiv inotropen und/oder vasoaktiven Substanzen getroffen werden.

Weiter hilft das dargestellte Vorgehen bei der Beantwortung der die Frage nach der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention im Falle einer Perikardtamponade, einer Nachblutung, eines Bypassverschlusses, einer Klappendysfunktion oder einer Aortendissektion.

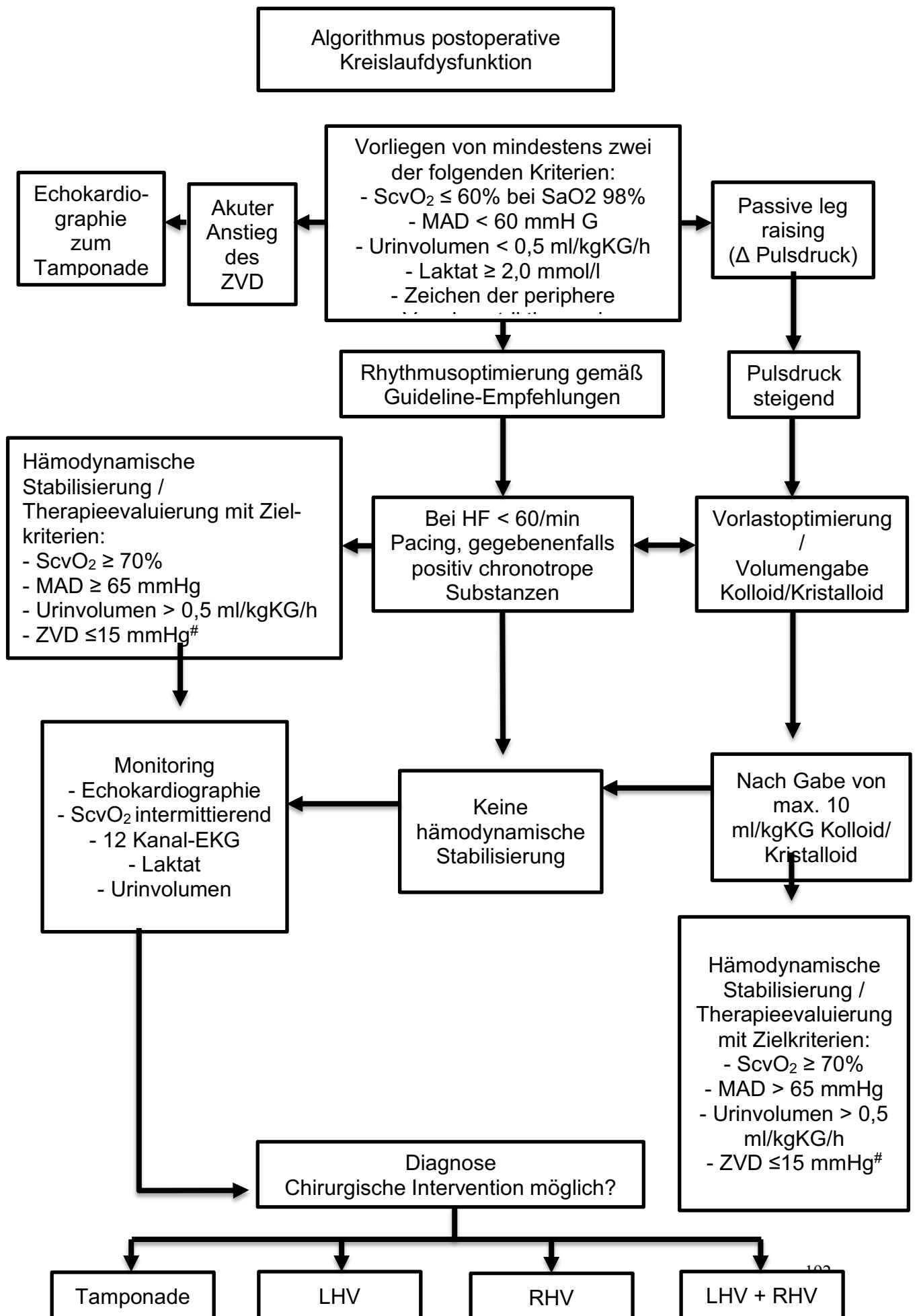
6.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend steht bei der initialen Behandlung einer postoperativen Kreislaufdysfunktion die Optimierung der kardialen Vorlast, die Frequenz- und Rhythmusoptimierung und die Therapieevaluierung anhand definierter und formulierter Zielparameter an erster Stelle. Bei weiterbestehender hämodynamischer Instabilität sollte eine Diagnostik zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismen, mit dem Ausschluss von Ursachen, die einer spezifischen Therapie bedürfen, erfolgen. Nach initial orientierender Diagnostik anhand der Echokardiographie kann die Entscheidung hinsichtlich des Einsatzes eines erweiterten hämodynamischen Monitorings und der Gabe positiv inotroper und/oder vasoaktiver Substanzen getroffen werden.

6.4 Evidenz-basierte Empfehlungen

Kernempfehlungen postoperative Kreislaufstörungen	<u>zugrundeliegende</u> <u>Literatur/ LoE</u>
Bei klinischem Verdacht auf eine Perikardtamponade nach einem herzchirurgischen Eingriff soll chirurgisch interveniert werden. GoR A	(3) LL LoE: C

6.5. Algorithmus postoperative Kreislaufdysfunktion



7. Positiv inotrope und vasoaktive Substanzen

Die pharmakologische Unterstützung der Herzkreislauffunktion beim kritisch kranken Patienten dient der Sicherstellung eines adäquaten Sauerstoffangebotes der Organe (DO_2). Neben dem Sauerstoffgehalt des Blutes stellt das Herzzeitvolumen die wesentliche Determinante des Sauerstoffangebotes dar. Ziel einer Therapie mit vasoaktiven und inotropen Substanzen ist daher nicht nur die Wiederherstellung des Blutdrucks, sondern vor allem die Optimierung des Sauerstoffangebotes und konsekutiv der Substrat- und Sauerstoffversorgung für Gehirn, Leber, Niere und Darm, um ein der kardiozirkulatorischen Insuffizienz möglicherweise nachfolgendes Organversagen zu verhindern.

Zur Erreichung dieser Ziele stehen heute eine Reihe von zum Teil sehr unterschiedlich wirkenden positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen für die klinische Anwendung zur Verfügung, so dass eine genaue Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften und Nebenwirkungen dieser Pharmaka von großer Bedeutung ist, um eine den pathophysiologischen Veränderungen angepasste Therapie durchzuführen.

Vertreter dieser Gruppe von Pharmaka sind die natürlichen Hormone Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin, sowie Vasopressin, die synthetischen Katecholamine Dobutamin und Dopexamin, sowie die Inodilatoren Phosphodiesteraseinhibitoren und Kalzium-Sensitizer.

7.1 Natürliche Katecholamine

Dopamin

Dopamin wirkt auf β - und α -Adrenozeptoren sowie im Gegensatz zu anderen Katecholaminen auch auf dopaminerge Rezeptoren. Zusätzlich ist Dopamin in der Lage, aus den sympathischen Nervenendigungen Noradrenalin freizusetzen. Die rezeptorvermittelten Effekte unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Dosierung des Dopamins. Im Dosisbereich von 0,5 bis 3 $\mu\text{g/kg/min}$ werden hauptsächlich die dopaminergen Rezeptoren stimuliert, woraus eine Vasodilatation in der Niere und im Splanchnikusgebiet resultiert. Bei einer Dopamindosierung von 3 bis 5 $\mu\text{g/kg/min}$ dominiert die über β -Adrenozeptoren vermittelte Wirkung, die sich in einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens äußert, wobei arterieller und pulmonalarterieller Druck mit ansteigen. Ab 5 $\mu\text{g/kg/min}$ beginnt auch die Aktivierung von α -Adrenozeptoren, die bei einer Dosierung $> 10 \mu\text{g/kg/min}$ in den Vordergrund rückt und einen Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes induziert. Die direkt vasokonstringierenden Effekte des Dopamins werden im Dosisbereich über 5 $\mu\text{g/kg/min}$ durch eine zusätzliche Noradrenalin-Freisetzung aus den sympathischen Vesikeln

verstärkt. Im Gegensatz zu Dobutamin führen hämodynamisch wirksame Dosierungen von Dopamin zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes und des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes. Diese potentiell ungünstigen Effekte sollen durch die gleichzeitige Gabe von Nitroglyzerin korrigierbar sein (466).

Dopamin wird aber auch mit anderen unerwünschten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Als zentraler Neurotransmitter für viele Hypophysenvorderlappenhormone. supprimiert Dopamin die Sekretion von Prolactin, LH und Wachstumshormonen. Darüber hinaus führt die Dopaminanwendung zu erniedrigten TSH-, T3- und T4-Spiegeln, die eine eventuelle Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen notwendig machen können. Die supprimierte Prolactin-Sekretion kann wiederum zu einer Immunsuppression führen. Die Supprimierung der Hypophysenvorderlappenhormone tritt bereits nach wenigen Stunden kontinuierlicher Applikation auf. Diese Effekte sind wahrscheinlich für die kurzzeitige Infusion von geringer Bedeutung, sie können sich jedoch bei der Langzeittherapie kritisch kranker kardiochirurgischer Patienten negativ auswirken.

In Bezug auf den Gastrointestinaltrakt kann sich der mukosale kapilläre Blutfluß nach Dopamininfusion verschlechtern und zur Mukosaischämie führen, obwohl Dopamin den gastrointestinalen Blutfluss erhöht (353).

In der Vergangenheit wurde Dopamin in der Kardiochirurgie häufig zur Entwöhnung vom kardiopulmonalen Bypass sowie in sogenannter „Nierendosis“ zu Prophylaxe von Nierenfunktionsstörungen und zur Erleichterung einer Negativbilanz eingesetzt. Für die Indikation Weaning und hämodynamische Stabilisierung sprach die relativ große therapeutische Sicherheit - bei Überdosierung aufgrund geringerer Potenz weniger ausgeprägte Nebenwirkungen als Adrenalin - und die im Vergleich zu Dobutamin höhere Wahrscheinlichkeit, einen ausreichenden arteriellen Mitteldruck und koronaren Perfusionsdruck zu erzielen. Auf der anderen Seite stehen mit Dobutamin und Noradrenalin alternative Substanzen zur Verfügung, die ein weniger ungünstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen. In diesem Zusammenhang konnten De Backer et al. nachweisen, dass bei Patienten im Rahmen einer Schockbehandlung (variierende Ursache), kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Letalität zwischen einer initialen Therapie mit Noradrenalin oder Dopamin als Vasopressor bestand. Die Rate an Komplikationen unter Nutzung des Vasopressors Dopamin lag jedoch höher (Arrhythmien: Dopamin 24,1% vs. Noradrenalin 12,4%, $p < 0,001$). In einer Subgruppenanalyse an Patienten im kardiogenen Schock zeigte sich

zudem in der betrachteten 28 Tage Letalität in der Dopamin-Therapiegruppe eine erhöhte Letalität gegenüber der Noradrenalin-Therapiegruppe ($p=0,03$) (100).

Im Hinblick auf den Einsatz in „Nierendosis“ lässt sich nicht leugnen, dass low-dose-Dopamin tatsächlich zu einer Steigerung des renalen Blutflusses und der Diurese führt. Da es aber gleichzeitig zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate kommt, ist es nicht verwunderlich, dass dieser Ansatz zur Prophylaxe oder Therapie eines Nierenversagens ungeeignet ist. Sowohl eine Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien (251) als auch randomisierte klinische Einzelstudien (283, 498, 550) an kardiochirurgischen Patientenpopulationen wiesen keine signifikanten positiven Effekte von Dopamin in Nierendosis bei der Prophylaxe oder Therapie des akuten Nierenversagens nach. Kellum et al. (2001) untersuchten 24 Studien mit dokumentierten Outcome-Daten, davon 17 randomisierte Studien, die 854 Patienten einschlossen. Das relative Risiko für das Auftreten eines Nierenversagens bei Nutzung von Dopamin im Vergleich zu einer Placebogabe lag bei 0,81 (95% CI 0,55-1,19) und auch das relative Risiko der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie lag bei 0,83 (95% CI 0,55-1,24) (251).

Entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine wird die bestehende Studienlage mit einem Evidenz-Grad A bewertet. Die Empfehlung wird mit einem GoR von A bewertet.

Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz (2016) kann Dopamin als inotrope Substanz bei einer bestehenden Hypotension (Systolischer Blutdruck <90 mmHg) und/oder Zeichen/Symptomen einer systemischen Hypoperfusion trotz eines ausgeglichenen Volumenstatus eingesetzt werden. Allerdings favorisiert die ESC Noradrenalin gegenüber Dopamin als first line Therapie bei Hypoperfusion.

Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIb mit einem Evidenzlevel C (408). Diese Evidenzklasse entspricht einer weniger gut etablierten Evidenz oder Expertenmeinung hinsichtlich des Nutzens und der Effizienz des therapeutischen Einsatzes. Der Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten und/oder auf kleinen oder retrospektiven Studien. Aufgrund der oben genannten ausgeprägten Nebenwirkungen wird Dopamin zur postoperativen Behandlung von herzchirurgischen Patienten nicht mehr empfohlen.

Adrenalin

Adrenalin aktiviert β_1 -, β_2 - und α -Adrenozeptoren, hat aber keine Wirkung auf dopaminerge Rezeptoren. Abhängig von der Dosierung überwiegt die β - oder α -adrenozeptoren vermittelte Wirkung des Adrenalins. Im Dosisbereich von $0,02 \pm 0,05 \mu\text{g/kg/min}$ werden primär die β -Adrenozeptoren stimuliert, bei $0,05 \pm 0,2 \mu\text{g/kg/min}$ resultiert eine gemischte Stimulierung beider Rezeptortypen und bei einer Dosis über $0,2 \mu\text{g/kg/min}$ überwiegen die Effekte an α -Adrenozeptoren.

Auf Grund der hohen Potenz und den damit verbundenen ausgeprägten Auswirkungen auf den Metabolismus und das Splanchnikusgebiet steht Adrenalin bei der akuten Linksherzinsuffizienz am Ende der Stufentherapie mit positiv inotrop wirkenden Substanzen. Die über β_1 -Adrenozeptoren vermittelte Wirkung des Adrenalins steigert die Inotropie des Myokards, bewirkt aber in höheren Dosierungen oftmals einen ausgeprägten Anstieg der Herzfrequenz. In äquipotenten Dosierungen führte es jedoch in einer nichtrandomisierten Studie zu einer geringer ausgeprägten Tachykardie als Dobutamin nach aortokoronarer Bypass-Operation (67).

Divergierende Ergebnisse dreier Studien liegen zur Beeinflussung des Blutflussverhaltens in den arteriellen und venösen Bypassgrafts bei Adrenalingabe vor. Cracowski et al. (1997) untersuchten in einer randomisierten doppelblinden Studie an 30 Patienten intraoperativ die Effekte einer low-dose-Adrenalingabe, im Vergleich zu Dobutamin ($3 \mu\text{g/kgKG/min}$) und Enoximon ($200 \mu\text{g/kgKG}$ als Bolus), auf den Fluss in der A. mammaria interna. Bei einer Adrenalin-Dosierung von $0,05 \mu\text{g/kg/min}$ zeigte sich eine nichtsignifikante Zunahme des Blutflusses. Nur eine Dobutaminingabe führte zu einem signifikanten Anstieg der Flussrate. Der MAD betrug bei Gabe von Adrenalin durchschnittlich $86,1 \pm 3,8 \text{ mmHg}$, in der Dobutaminingruppe $86,9 \pm 3,1 \text{ mmHg}$ und in der Enoximongruppe $80,6 \pm 2,5 \text{ mmHg}$ (93).

Die Arbeitsgruppe von Lobato et al. zeigte in einer randomisierten klinischen Studie an 20 postoperativen ACVB-Patienten anhand einer Doppler-Flussmessung keine signifikanten Veränderungen des Flusses in der A. mammaria interna bei einer Adrenalindosierung von $0,03 \mu\text{g/kg/min}$ (305).

In einer Crossover-Studie von DiNardo et al. (1991) an 28 ACVB-Patienten zeigte sich bei einer Adrenalingabe eine signifikante Verbesserung des Flusses in der A. mammaria interna und den venösen Bypassgrafts (113).

Obwohl Adrenalin nach den Ergebnissen von Kastrup et al. unverändert in ca. 30% aller deutschen Herzzentren als Inotropikum der 1. Wahl eingesetzt wird, muß festgehalten werden, dass diese Substanz das sicherlich am wenigsten untersuchte und nach den spärlichen Daten, die vorliegen, das Inotropikum mit den meisten Nebenwirkungen darstellt (249). Neben ausgeprägten metabolischen Veränderungen (Hyperglykämie, Laktazidämie), welche eine sinnvolle Diagnostik der Effizienz einer hämodynamischen Therapie anhand des Laktatverlaufes erschweren bis unmöglich machen (204, 365) konnte insbesondere in verschiedenen Settings gezeigt werden, dass die Gabe von Adrenalin zu einer ausgeprägten Verschlechterung der viszeralen Perfusion führt (342, 358).

Mothes et al. untersuchten in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mögliche Prädiktoren und Risikofaktoren für die Entwicklung einer mesenterialen Ischämie nach kardiochirurgischen Eingriffen. Komorbiditäten und perioperative Risikofaktoren mit und ohne mesenteriale Ischämie nach kardiochirurgischen Eingriffen wurden mit einer univariaten und logistischen Regressionsanalyse verglichen. Von 9385 Patienten wiesen 1,15% eine akute mesenteriale Ischämie bis zu zwei Wochen nach Eingriff auf. Nur die Leberzirrhose (Odds Ratio 13,3, CI 95% 3,6-49,3) und Notfalleingriffe (OR 2,6, CI 95% 1,3-5,2) stellten unabhängige prä-operative Prädiktoren für eine akute mesenteriale Ischämie in der multivariaten Analyse dar. Frühe postoperative Parameter, die eine höhere Korrelation mit dem Auftreten einer akuten mesenterialen Ischämie aufwiesen, waren der Noradrenalinbedarf (OR 3,5 CI 95% 1,6-7,8), die Gabe von Adrenalin (OR 2,0, CI 95% 1,1-3,7) und Serumlaktatkonzentrationen >3 mmol/L (OR 2,9, CI 95% 1,5-5,6) (358).

Da verschiedene Observationsstudien eine klare Assoziation zwischen der Gabe von Adrenalin und erhöhter Morbidität und Letalität zeigen (450, 500) und größere prospektiv randomisierte Untersuchungen zu den Effekten von Adrenalin im Vergleich mit anderen, modernen Inotropika im Hinblick auf harte Outcomeparameter aus dem Bereich der Herzchirurgie nicht vorliegen, erscheint es geboten, den Einsatz dieser Substanz auf Patienten mit anderweitig (z.B. durch Einsatz einer IABP) nicht beherrschbarer hämodynamischer Instabilität zu beschränken.

Noradrenalin

Die Wirkung von Noradrenalin an α - und β_1 -Adrenozeptoren ist weitgehend mit der von Adrenalin vergleichbar, während die Wirkung an β_2 -Adrenozeptoren deutlich geringer ist. So ist die Affinität des Noradrenalin zu β_1 -Adrenozeptoren ungefähr zwanzigmal höher als zu β_2 -Adrenozeptoren. Dennoch setzt Noradrenalin in hohen Konzentrationen über β_2 -Adrenozeptoren mehr cAMP frei als hohe Konzentrationen von Dopamin, Dobutamin oder Dopexamin. Auf Grund der dominierenden Stimulation von α -Adrenozeptoren bewirkt Noradrenalin an den peripheren Gefäßen und weniger ausgeprägt an den venösen Kapazitätsgefäßen eine Vasokonstriktion. Jedoch bleibt das Herzzeitvolumen durch eine gleichzeitige Steigerung der Kontraktilität über β_1 -Adrenozeptoren des Herzens trotz einer Erhöhung des peripheren Widerstandes meist unbeeinflusst. Über Pressorrezeptoren vermittelte, bradykarde Effekte bewirken aber, dass die Herzfrequenz nach Gabe von Noradrenalin deutlich geringer ansteigt als nach der Gabe von Adrenalin. Der vorherrschende klinische Effekt einer Noradrenalin-Anwendung ist eine Steigerung des systemischen Perfusionsdruckes. Daraus resultiert ein Anstieg des koronaren Perfusionsdruckes, aber auch eine Erhöhung des zerebralen Perfusions- und des renalen Filtrationsdruckes, so dass unter Noradrenalin eine aufgrund der Hämodynamik reduzierte Urinproduktion wieder ansteigen kann (466).

Neben einer nur geringen Wirkung auf β_1 - und β_2 -Rezeptoren ist Noradrenalin in erster Linie ein Vasopressor und wird daher zur Erhöhung des arteriellen Blutdrucks eingesetzt. Ungünstige Auswirkungen auf die regionale Perfusion, wie für Dopamin und Adrenalin beschrieben, sind für Noradrenalin nicht bekannt (437).

Im Falle einer Hypotension bei septischen Patienten ist Noradrenalin Vasopressor der Wahl. Die Evidenz dieser Empfehlung der Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock (106) weist einem Level of Evidence 1b nach dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine auf.

Der klinische Einsatz von Noradrenalin in der kardiochirurgischen Intensivmedizin umfasst Krankheitsbilder, die durch einen stark erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand mit erhöhtem Herzzeitvolumen, wie z.B. bei einem Postperfusionssyndrom, gekennzeichnet sind. Der Einsatz von Noradrenalin ist gerechtfertigt, wenn andere Therapieverfahren, insbesondere eine zielorientierte Volumengabe, keinen ausreichenden Blutdruck sicherstellen. Noradrenalin wird titriert, um eine ausreichende Perfusion der vitalen Organe

zu erreichen. Bei der Therapie von Links- oder Rechtsherzinsuffizienz ist die kurzfristige Gabe von Noradrenalin bei der Therapie mit PDE-III-Inhibitoren nach Volumengabe häufig notwendig, um den initialen Blutdruckabfall abzufangen (353). Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie des kardiogenen Schocks ist Noradrenalin in Kombination mit einer positiv inotropen Substanz zur Anhebung des Blutdrucks und Sicherstellung einer ausreichenden Organperfusion indiziert. Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIb mit einem Evidenzlevel B (408).

Ist ein Vasopressor indiziert, so sollten nach Konsensusmeinung des Expertengremiums Noradrenalin und/oder Vasopressin eingesetzt werden (GoR B) Die zugrundeliegende Literatur wird nach dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit einem Evidenzgrad von C bewertet. Diese Empfehlung wird aufgrund der hohen klinischen Relevanz aufgewertet und mit einem GoR von A bewertet. Bei bestehender Rechtsherzinsuffizienz sollte nach Empfehlung des Expertengremiums bei unzureichendem koronaren Perfusionsdruck ein Vasopressor (Noradrenalin und/oder Vasopressin) eingesetzt werden.

7.2 Synthetische Katecholamine

Dobutamin

Dobutamin ist ein synthetisches Dopaminderivat, das sich aus einem racemischen Gemisch aus L- und D-Isomeren zusammensetzt. Das linksdrehende Enantiomer besitzt vorwiegend α_1 -Aktivität, das rechtsdrehende vorwiegend β -Aktivität. Dobutamin ist ein relativ spezifischer Aktivator der β_1 -Adrenozeptoren und bedingt nur eine mäßige β_2 - und α_1 -Stimulation. Die Beeinflussung des systemischen Gefäßwiderstandes durch Dobutamin ergibt sich aus den relativen Effekten an β_2 - und α_1 -Adrenozeptoren, mit meist überwiegender β_2 -Wirkung, so dass in der Regel eine milde Vasodilatation resultiert. Zu der positiven Inotropie gesellt sich ein positiv lusitroper Effekt, also eine verbesserte Myokardrelaxation während der Diastole.

Die Abnahme der Nachlast zusammen mit der positiv inotropen Wirkung führt zu einem deutlichen Anstieg des Herzzeitvolumens, aber auch der Herzfrequenz. Im Gegensatz zu Dopamin sinken unter Dobutamin der pulmonalarterielle Mitteldruck und der pulmonalarterielle Verschlussdruck. An dopaminergen Rezeptoren zeigt Dobutamin keinen Effekt (466).

Dobutamin führt zu einer Zunahme des hepatischen Blutflusses und der Perfusion der Magenmukosa. Der verbesserte hepatische Blutfluss unter Dobutamin ist jedoch eine Folge des erhöhten globalen Blutflusses. Eindeutige Beweise, dass mittels Dobutamin selektiv die Perfusion des Splanchnikusgebietes verbessert werden kann, fehlen (437). Alvarez et al. (2013) verglichen in ihrer Studie den hepatischen Blutfluss unter Levosimendan- und Dobutamintherapie bei Patienten mit geringem cardiac output nach kardiochirurgischen Eingriffen. In dieser randomisierten Untersuchung zeigte sich eine signifikante Verbesserung des portal-venösen Blutflusses 48 Stunden postoperativ in der Levosimendan-Gruppe im Gegensatz zum Dobutamintherapiearm (41% vs. 11% Zunahme zur Baseline, $p < 0,05$). Additiv zeigte sich eine signifikante Reduktion des Widerstandes in der A. hepatica nach Levosimendan, nicht aber nach Dobutamin (resistance index Reduktion 6,5% vs. 0%, $p < 0,05$) (10).

Fellahi et al. (2008) konnten bei in einer nicht-randomisierten, kardiochirurgischen Kohorte nachweisen, dass die Applikation von Dobutamin signifikant mit einer erhöhten Rate an kardialen postoperativen Komplikationen assoziiert war. Aufgrund der Kohortengröße konnte keine Aussage bezüglich der Letalität getroffen werden und die Assoziation zwischen Inotropikatherapie und Kurz-/Langzeitletalität bleibt unklar (138).

Levin et al. verglichen und die Auswirkungen einer Therapie mit Levosimendan oder Dobutamin bei Patienten mit LCOS. Auffallend war, dass Levosimendan mit einer geringeren postoperativen Letalitätsrate (8,7% vs. 25%; $p < 0,05$), einer niedrigeren Rate an postoperativen Komplikationen und einer geringeren Rate an additiven Inotropika (8,7% vs. 36,8%; $p < 0,05$) assoziiert war. Weiter zeigte sich eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation (66 vs. 158 Std; $p < 0,05$) (295).

Nach den Leitlinien der ESC zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz ist Dobutamin indiziert im Zustand einer Hypotension, Zeichen/ Symptomen einer Hypoperfusion unabhängig vom Volumenstatus zur Anhebung des kardialen Auswurfs, der Anhebung des Blutdrucks, zur Verbesserung der peripheren Perfusion und Erhaltung der Endorganfunktion (408). Es besteht für diese Indikation eine Empfehlung der Klasse IIb mit einem Evidenzlevel C der ESC. Diese Evidenzklasse entspricht einer gut etablierten Evidenz oder Expertenmeinung hinsichtlich des Nutzens und der Effizienz des therapeutischen Einsatzes. Der Evidenzlevel C basiert auf einer Konsensfindung von Experten und/oder auf kleinen oder retrospektiven

Studien, entsprechend einem Evidenz-Grad C des Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Die Empfehlung des Expertengremiums bei Rechtsherzinsuffizienz lautet, dass bei Bedarf für eine inotrope Therapie Dobutamin, PDE-III-Inhibitoren oder Levosimendan eingesetzt werden können. Diese Empfehlung wird mit einem GoR von 0 bewertet.

Dopexamin

Dopexamin ist ein synthetisches Dopamin-analoges Katecholamin mit Wirkung auf β_2 - sowie DA_1 -Rezeptoren und in geringem Umfang auch auf DA_2 -Rezeptoren. Der Effekt auf β_1 -Adrenozeptoren ist minimal und wird indirekt über eine baroreflektorisch vermittelte Freisetzung von Noradrenalin und über eine Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von endogenen Katecholaminen erzielt. Ein direkter Effekt auf α -Rezeptoren fehlt. Im Vergleich zu Dopamin soll Dopexamin an β_2 -Adrenozeptoren stärker und an dopaminergen Rezeptoren schwächer wirken (466).

Hinsichtlich des Einsatzes von Dopexamin zur Verbesserung der intestinalen und renalen Perfusion liegen divergierende Veröffentlichungen vor.

Renton et al. untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit die Effekte von Dopexamin hinsichtlich einer protektiven Wirkung auf die hepato-splanchnikuläre und renale Perfusion bei chirurgischen Hoch-Risikopatienten und kritisch Kranken. Die Verfasser kamen zu dem Ergebnis, dass die bestehende Evidenz aus den vorliegenden Veröffentlichungen inkonsistent und inadäquat ist und damit keine gültigen Empfehlungen zur Nutzung von Dopexamin zum Schutz der hepato-splanchnikulären und renalen Perfusion bei chirurgischen Hoch-Risikopatienten oder kritisch Kranken zu geben seien (425).

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sind die protektiven Einflüsse von Dopexamin auf die hepato-splanchnikuläre Durchblutung und die Erhöhung der Kreatinin-Clearance bei kardiochirurgischen Patienten nicht nachgewiesen. Dopexamin soll daher nicht eingesetzt werden

Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad A bewertet. Diese Empfehlung wird mit einem GoR von A bewertet.

7.3 Phosphodiesterase (PDE)-III-Inhibitoren

Die Gruppe der PDE-III-Inhibitoren erhöht die intrazelluläre cAMP-Konzentration durch Blockade des cAMP-Abbaus. Über den cAMP-Anstieg mit vermehrtem Kalziumeinstrom in die Zelle und erhöhter Kalziumfreisetzung aus dem sarko-plasmatischen Retikulum kommt es schließlich zur positiv-inotropen Wirkung. Durch Steigerung der Kalzium-Wiederaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum wird möglicherweise die myokardiale Relaxation verbessert (lusitrope Wirkung). In der glatten Gefäßmuskulatur wird durch die erhöhte cAMP-Konzentration die intrazelluläre Kalzium-Sequestrierung gesteigert, was zur Relaxation der glatten Muskulatur und somit zur Vasodilatation führt. Am Sinusknoten bewirken die PDE-III-Inhibitoren über einen cAMP-abhängigen Kalziumeinstrom eine Steigerung der Herzfrequenz (chronotrope Wirkung). Ferner führen sie zu einer Beschleunigung der Erregungsüberleitung von Vorhof auf Ventrikel (dromotrope Wirkung). Es existiert schwache Evidenz, dass im Gegensatz zu den Katecholaminen der myokardiale O_2 -Verbrauch (VO_2) unter PDE-Inhibitoren nicht oder nur gering zunimmt, da die Effekte der positiv inotropen Wirkung auf den VO_2 durch die gleichzeitige Vor- und Nachlastsenkung egalisiert werden könnten (466).

Allerdings konnten Sunderdiek et al. in einem tierexperimentellen Modell zeigen, dass in Myokardzellen, welche einem Stunning unterlagen, PDE-III-Inhibitoren im Gegensatz zu Ca^{2+} -Sensitizern den VO_2 anhoben (Kalziumkanalsensitizer EMD 60263 $107\pm 9\%$ vs Enoximon $139\pm 13\%$). Die Übertragung auf den menschlichen Stoffwechsel kann direkt nicht erfolgen und muss in weiteren Studien untersucht werden (440). Der Vorteil der PDE-III-Inhibitoren im Vergleich zu den Katecholaminen besteht in der rezeptorunabhängigen Steigerung der Myokardkontraktilität. Die Infusion von Phosphodiesteraseinhibitoren nach kardiopulmonalem Bypass führt zu einer signifikanten Steigerung von Herzindex, Herzfrequenz und Schlagvolumen sowie zu einem signifikanten Abfall von rechtsatrialem Druck, PAOP, mittlerem pulmonalarteriellen Druck, pulmonalvaskulärem Widerstand, mittlerem arteriellen Druck und systemvaskulärem Widerstand. Nach kardiochirurgischen Eingriffen scheinen Enoximon und Milrinon die gastrointestinale Perfusion zu verbessern. In Kombination mit Betamimetika können Phosphodiesteraseinhibitoren die rechts- und linksventrikuläre Funktion verbessern. Eine weitere möglicherweise wichtige Eigenschaft der Phosphodiesteraseinhibitoren ist eine sowohl in vitro nachgewiesene Dilatation der Arteria mammaria interna (451) als auch eine in einer randomisierten Studie mittels Doppler in vivo

nachgewiesene Flussverbesserung durch Milrinon im Vergleich zu Adrenalin (305). Als wichtige Nebenwirkung der Therapie mit Phosphodiesteraseinhibitoren gilt die Thrombozytopenie, die insbesondere nach Gabe von Amrinon auftritt. Die Infusion von Milrinon und Enoximon während kardiochirurgischer Eingriffe hatte keine signifikante Thrombozytopenie zur Folge (353).

Es liegt derzeit keine hochwertige Evidenz vor, die einen klaren Zusammenhang zwischen der Gabe von PDE-III Inhibitoren und einer klinisch relevanten Thrombozytenfunktionsstörung zeigen.

Onorati et al. untersuchten 216 konsekutive ACVB-Patienten hinsichtlich eines Therapieregimes mit Enoximon und alternativ Dobutamin. 72 Patienten erhielten Enoximon in einer Dosierung von 5 µg/kgKG/min und 144 Patienten Dobutamin in einer Dosierung von 5 µg/kgKG/min nach Öffnen der Aortenklammer. 2 Patienten in der Enoximon-Gruppe (2,8%) und 5 Patienten in der Dobutamin-Gruppe (3,5%) verstarben in der Klinik ($p=0,312$). Die jeweils gleiche Anzahl an Patienten entwickelte postoperativ einen akuten Myokardinfarkt ($p=0,571$). 3 Patienten in der Enoximon-Gruppe und 6 Patienten in der Dobutamin-Gruppe bedurften einer IABP-Implantation und einer hochdosierten Inotropika-Gabe (> 10 µg/kgKG/min Enoximon oder Dobutamin) ($p=0,652$). Es zeigten sich keine postoperativen signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich ST-Streckenveränderungen, neu aufgetretenem Vorhofflimmern, LCOS, IABP-Implantationen, dem Bedarf an einer Adrenalin-Gabe und ITS- und Krankenhausaufenthaltsdauer. In der Enoximon-Gruppe hatte eine signifikant geringere Anzahl an Patienten Bedarf an einer hochdosierten Inotropika-Gabe. Die Dobutamin-Gruppe wies postoperativ höhere Werte des CK-MB-Isoenzym und des Troponin I im Vergleich zur Enoximon-Gruppe auf, allerdings ohne Signifikanz. In den Untergruppen mit Diabetes mellitus, LV-Hypertrophie und kompletter arterieller Revaskularisierung lagen die Troponin I-Werte signifikant unter denen der Dobutamin-Gruppe. Die postoperativen echokardiographischen Befunde zeigten eine signifikant größere Zunahme der LVEF in der Enoximon-Gruppe im Vergleich zur Dobutamin-Gruppe ($47,9 \pm 10,3\%$ präoperativ respektive $59,0 \pm 7,5\%$ postoperativ versus $50,3 \pm 10,1\%$ präoperativ respektive $60,6 \pm 6,1\%$ postoperativ) (379).

Angeloni et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse an 1424 Patienten den Effekt

einer Therapie mit Enoximon (0,5 mg/KG Bolus während des Weanings von der EKZ gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 3 µg/kg/min für 48 bis 72h) auf die postoperative Nierenfunktion und die Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (NFS) bei Patienten mit prolongierter Dauer der EKZ bzw. komplexen Eingriffen. Hierbei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der postoperativen GFR sowie eine Abnahme von NFS im Vergleich mit einer propensity gematchten Kohorte aus einem unmittelbar vorangehenden Behandlungszeitraum. Die Wertigkeit der Studie wird allerdings einerseits durch den mehrjährigen Beobachtungszeitraum 2004 bis 2010 und das Fehlen weitergehender Angabe zu etwaigen anderen Änderungen der Behandlungskonzepte eingeschränkt (14).

Axelsson et al. analysierten in einer randomisierten Studie an 24 CABG Patienten den Effekt eines Bolus Milrinon auf die diastolische Funktion und den Blutfluß in den Bypassgrafts nach CPB und konnten dabei anhand echokardiographischer Kriterien und Blutflußmessungen jeweils eine Verbesserung respektive Zunahme dieser Variablen zeigen (18).

Denault et al. untersuchten den Einfluß einer inhalativen Gabe von Milrinon und Prostazyklin bei Patienten mit präoperativer pulmonal-arterieller Hypertonie. Hierbei zeigte sich, dass die Gabe von Milrinon (50 bis 80 µg/kg über 5 Minuten p.inh.) und Prostazyklin (60 µg über 5 Minuten p.inh.) vor dem kardiopulmonalen Bypass zu einer signifikanten Reduktion des PAP und einer begleitenden Steigerung des Herzzeitvolumens im Vergleich mit Placebo führte (109). Haraldsson et al. kamen bei Gabe in der postoperativen Phase zu vergleichbaren Ergebnissen im Hinblick auf die Senkung des PAP, konnten allerdings in dieser Situation keinen zusätzlichen Anstieg des HZV zeigen (193).

Für herzchirurgische Patienten zeigte sich in einer Meta-Analyse von Zangrillo et al. bei Betrachtung von 13 Studien mit insgesamt 518 Patienten eine erhöhte Letalität bei Gabe von Milrinon. Allerdings war dieser negative Effekt beschränkt auf Studien, bei denen in der Kontrollgruppe eine aktive kardiovaskuläre Therapie (überwiegend mit Levosimendan) durchgeführt wurde, und im Vergleich mit Placebo nicht nachweisbar. Allerdings zeigte sich in den letztgenannten Studien auch kein Überlebensvorteil durch die Anwendung von Milrinon (561).

Eine aktuelle Meta-Analyse der gleichen Arbeitsgruppe konnte an 28280 Patienten keine negativen Outcome-Effekte einer Therapie mit Inotropika identifizieren. Da das Spektrum

der untersuchten Substanzen und die eingeschlossenen Patienten allerdings nicht repräsentativ für in der Herzchirurgie behandelte Patienten ist und z.B. auch Digitalispräparate als Inotropika gewertet wurden, lassen sich aus dieser Analyse für diese Leitlinie keine klaren Rückschlüsse ziehen (37).

Nielsen und Mitarbeiter untersuchten in einer großen, Propensity- gematchten Analyse den Einfluß einer intra-, einer post-, sowie einer perioperativen Gabe von Inotropika (2/3 Betamimetika, 1/3 PDE-I) auf das Outcome nach herzchirurgischen Eingriffen und beobachteten dabei eine signifikante Zunahme der Letalität bei perioperativer und bei postoperativer Behandlung. Eine lediglich auf den intraoperativen Zeitraum beschränkte inotrope Therapie hatte keinen negativen Effekt auf das Outcome (370).

In einer weiteren randomisierten klinischen Studie untersuchten Hadadzadeh et al. die Auswirkungen einer Milrinon-Infusion bis 24 Stunden nach OPCABG in einer Kohorte von 80 Patienten auf die kardiale Dysfunktion. Die Kreatininkinase, die CK-MB, postoperative Arrhythmien und die durchschnittliche Beatmungsdauer waren in der Milrinonegruppe signifikant niedriger ($p < 0,05$), als im Kontrollarm. Die LVEF zeigte sich in der Milrinongruppe signifikant höher ($p = 0,031$) (183).

.

In den aktuellen Leitlinien der ESC (2016) wird (alternativ zu Levosimendan) die Gabe eines PDE-III Inhibitors zur Behandlung einer akuten Herzinsuffizienz mit Zeichen einer Hypoperfusion, Hypotension oder Schock unter Beta-Blocker Therapie mit einem Evidenzniveau IIb und einem Empfehlungsgrad C empfohlen (408).

Zusammengefasst legen diese Daten nahe, dass PDE-III Inhibitoren bei intravenöser Gabe geeignet sind, die links- und rechtsventrikuläre Pumpfunktion zu verbessern und die links – als auch rechtsventrikuläre Nachlast günstig zu beeinflussen. Vor dem Hintergrund des sich in Meta-Analysen abzeichnenden Trends zu einer Übersterblichkeit bei herzchirurgischen Patienten, der sich zudem mit Daten bei der Behandlung aus der Langzeitbehandlung von Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz deckt, sollte die intravenöse Gabe von PDE-III Inhibitoren allerdings allenfalls in zeitlich limitierter Form und auf die unmittelbar operative Periode begrenzt werden.

Gegenwärtig ist Milrinon nur zur intravenösen Gabe zugelassen. Verschiedene Arbeitsgruppen haben aber herausarbeiten können, dass diese Substanz auch inhalativ appliziert werden kann und dabei- insbesondere in Kombination mit inhalativ verabreichtem Prostazyklin – bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei postoperativer Gabe zu einer signifikanten Reduktion des pulmonal-arteriellen Druckes (72, 193) und bei Applikation vor der EKZ auch zu einer begleitenden Steigerung des Herzzeitvolumens führt.

Die vorliegenden Studien lassen zwar zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine sicheren Aussagen im Hinblick auf Outcome-Effekte dieser Therapie zu, legen aber nahe, dass bei akuter Rechtsherzinsuffizienz bzw. schwerer pulmonaler Hypertonie die inhalative Gabe von Milrinon als Alternative zu einer Therapie mit NO (in Kombination mit Prostazyklin) im Sinne eines Heilversuches gerechtfertigt ist.

Die Leitliniengruppe empfiehlt, dass bei Patienten unter β -Blockade PDE-III Inhibitoren oder Levosimendan als Inotropika eingesetzt werden können. Diese Experten-empfehlung erhält einen GOR von 0.

Weiterhin empfiehlt die Leitlinienkommission unter bestehender Rechtsherzinsuffizienz, dass bei Bedarf für eine inotrope Therapie die Nutzung von Dobutamin, PDE-III-Inhibitoren oder Levosimendan erfolgen kann. Diese Empfehlung erhält einen GOR von 0.

7.4 Levosimendan

Im Gegensatz zu klassischen Katecholaminen und PDE-III-Inhibitoren entfaltet der Kalziumsensitizer Levosimendan seine positiv-inotrope Wirkung direkt, d.h. ohne Vermittlung eines 'second messengers' wie cAMP, durch Sensibilisierung des kardiospezifischen Troponin C für Kalzium. Levosimendan begünstigt die kalziumabhängige Umkonfigurierung des Troponin-Komplexes, was die Ausbildung von Aktin-Myosin-Querbrücken-Ankoppelungen erleichtert und damit zu einer höheren Kraftentwicklung der kontraktilen Elemente der Herzmuskelzelle führt. Dieser Vorgang ist von der intrazellulären Kalziumkonzentration abhängig und findet daher nur in der Systole statt. Da die Amplitude des Kalziumgradienten nicht verändert wird, kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Relaxationsphase, d.h. Levosimendan beeinflusst die diastolische Funktion nicht negativ. Es kommt im Vergleich zu allen anderen positiv inotropen Medikamenten zu keinem Mehrverbrauch von Sauerstoff.

Auf die glatte Muskulatur wirkt Levosimendan relaxierend über eine Aktivierung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle. In experimentellen Studien wurde eine vasodilatierende Wirkung

an den Koronarien, im gesamten arteriellen System, in der Lungenstrombahn und im Portalkreislauf nachgewiesen. Darüberhinaus steigert Levosimendan die glomeruläre Filtrationsrate durch selektive Vasodilatation des Vas afferens (53).

Weiterhin vermittelt die Substanz - ebenfalls über die Aktivierung ATP-abhängiger Kaliumkanäle – organ – und myokardprotektive Effekte. So konnten verschiedene Arbeitsgruppen eine Reduktion des Auftretens von perioperativen Myokardnekrosen (über die Troponin-T Bestimmung) zeigen (6, 560). Ebenso konnte in verschiedenen Studien eine deutliche Reduktion extrakardialer Organdysfunktion (insbesondere eine Reduktion postoperativer Nierenfunktionsstörungen (558, 564), aber auch von Lungenfunktionsstörungen) sowie eine Zunahme der hepatischen Perfusion (10) beobachtet werden.

In den aktuellen Leitlinien der ESC (2016) wird die Gabe von Levosimendan zur Behandlung einer akuten Herzinsuffizienz mit Zeichen einer Hypoperfusion, Hypotension oder Schock unter Beta-Blocker Therapie lediglich mit einem Evidenzniveau IIb und einem Empfehlungsgrad C empfohlen. Dies entspricht einer Rückstufung im Vergleich zu der Leitlinie aus dem Jahr 2008, in der die Substanz noch mit Klasse IIa und einem Evidenzlevel B empfohlen wurde.

Unabhängig von den Empfehlungen bezüglich kardiologischer Patienten, die primär auf Patienten mit Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie fokussieren, zeigen zahlreiche aktuelle Studien an herzchirurgischen Patienten Vorteile insbesondere einer präemptiven Therapie (130) (also einer vor der Operation begonnenen Gabe) bei präoperativ eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion. Weiterhin finden sich, aber auch Hinweise in einigen Studien auf eine signifikante Reduktion von Letalität und Morbidität im Kontext eines postoperativen Low-Cardiac output Syndroms (168, 196, 317).

Drei aktuell veröffentlichte Multicenterstudien konnten jedoch die Ergebnisse vorheriger Studien nicht bestätigen. Zudem zeigt eine aktuell publizierte Studie von Gordon et al., dass der unkritische ungerichtete Einsatz von Levosimendan beim kritisch kranken Patienten nicht generell empfohlen werden kann, da sich bei septischen Patienten keine Outcomeverbesserung zeigte, jedoch ein vermehrtes Auftreten von supraventrikulären Tachykardien (166).

Cholley und Kollegen untersuchten den Einfluß auf das Outcome einer Gabe von Levosimendan direkt nach Narkoseeinleitung bei Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$, die sich einer isolierten Bypassoperation oder einem kombinierten Eingriff (CABG und Klappe) unterziehen mussten. Die Patienten erhielten über 24 Stunden kontinuierlich entweder 0,1µg/kg/min Levosimendan oder Placebo. Das primäre Outcome war eine Kombination aus der Gabe von Katecholaminen mit einer Zeitdauer von länger als 48 Stunden, die Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung in der postoperativen Phase und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens während des ITS-Aufenthaltes. Wenn bei einem Patienten einer dieser 3 Faktoren auftrat, war der primäre Endpunkt erreicht. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Krankenhausletalität, 28-Tage und 180-Tage Letalität. Von den 336 randomisierten Patienten, konnten 333 in die abschließende Analyse aufgenommen werden. Der primäre Endpunkt trat bei 87 Patienten (52%) in der Levosimendangruppe und bei 101 Patienten (61%) in der Placebogruppe auf und zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,15$) zwischen den Gruppen. Die vordefinierten Subgruppenanalysen zeigten keinen Zusammenhang mit einer LVEF $< 30\%$, Art der Operation und der präoperative Gabe von β -Blockern, dem Einsatz einer IABP oder Katecholaminen. Es zeigten sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Auftreten einer Hypotension (57% vs. 48%), Vorhofflimmern (50% vs. 40%) und anderen unerwünschten Ereignissen (83).

Eine weitere multizentrische Studie, die die Auswirkungen des Levosimendans auf das Outcome bei Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und einer geplanten Herzoperation untersuchte, erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Placebogruppe zeigen. In der Levo-CTS Studie erhielten die Patienten auch direkt vor Beginn der Operation Levosimendan oder Placebo. Die 2 primären Endpunkte waren 1. eine Kombination von 4 Ereignissen (30 Tage Letalität, Dialysepflichtigkeit, perioperativer Myokardinfarkt oder die Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung), 2. eine Kombination von 2 Ereignissen (30 Tage Letalität oder Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung). Die Autoren konnten bei den 849 eingeschlossenen Patienten, keinen Unterschied in Bezug auf die primären Endpunkte zwischen den beiden Gruppen zeigen ($p= 0,98$; $p= 0,45$) (341).

Die dritte große multizentrische Studie, die Levosimendan im Vergleich zu Placebo untersuchte, wurde von Landoni und Kollegen durchgeführt. Im Gegensatz zu den anderen beiden Studien konnte hier die Levosimendangabe zu unterschiedlichen Zeiten begonnen werden. Der Start der Therapie erfolgte entweder zur Beginn der Operation (indiziert durch ein präoperatives LCOS), postoperativ nach schwierigem Weaning von der Herz-Lungen-Maschine oder im Verlauf der intensivstationären Behandlung indiziert durch hohe Katecholamindosen auf der Intensivstation. Primäres Outcome war die 30-Tage Letalität. Auch hier konnten die Autoren nach Einschluss von 506 Patienten keinen signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die beiden primären Endpunkte finden ($p=0,97$) (277).

Wesentliche Kritikpunkte an den genannten multizentrischen Arbeiten sind, dass die Gabe von Levosimendan in den Studien nicht präemptiv erfolgte, sondern frühestens zu Beginn der Operation oder erst nach Eintreten eines LCOS auf der Intensivstation. Weiterhin bleibt unklar, nach welchem hämodynamischen Protokoll die Patienten behandelt wurden, was besonders bei einem multizentrischen Ansatz eine Möglichkeit von nicht kontrollierbarem Bias mit sich bringt. Bei der LICORN wurde zudem unter dem Endpunkt Katecholamintherapie sowohl Inotropika als auch Vasopressoren - unabhängig von der applizierten Dosis - berücksichtigt. Bei der Levo CTS Studie erscheint weiterhin die Wahl der Endpunkte Nierenersatztherapie und Implantation eines VADs diskutabel, da dies dem behandelnden Arzt überlassen und damit möglicherweise subjektiv war. Hinsichtlich objektiverer Endpunkte wie Letalität ist anzumerken, dass hier in der Subgruppe der CABG Patienten eine signifikant erniedrigte Letalität in der Levosimendangruppe gezeigt werden konnte.

Bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion, die sich komplexeren herzchirurgischen Eingriffen unterziehen müssen, ist Levosimendan geeignet, die Inzidenz eines postoperativen Low-Output Syndroms zu reduzieren. Diese Ergebnisse werden durch zahlreiche ältere Meta-Analysen unterstützt, u.a. in einer komplexen Analyse, die herausarbeiten konnte, dass von den bei herzchirurgischen Operationen eingesetzten Inotropika (u.a. Dobutamin und PDE-III – Inhibitoren) lediglich Levosimendan zu einer Reduktion der Letalität führte (37).

Dies wird - auch unter Berücksichtigung der neutralen Multicenterstudien - in aktuellen Meta-Analysen bestätigt: die Gabe von Levosimendan ist, insbesondere bei herzchirurgischen Patienten mit eingeschränkter LVEF mit einer Reduktion der Letalität assoziiert.

Putzu et al. fand zwar in seiner Metanalyse keinen signifikanten Unterschied bei Patienten die Levosimendan erhielten im Vergleich zur Kontrollgruppe, wenn nur High-Quality-Studien in die Analyse aufgenommen wurden (5 Studien mit 1910 Patienten; OR 0,86; 95% CI 0,62 bis 1,18], $p = 0,34$). Jedoch zeigte sich bei der Analyse von allen in der Literaturrecherche gefundenen Studien (40 Studien mit 4246 Patienten) eine signifikante Reduktion der postoperativen Letalität in der Levosimendangruppe (OR 0,56; 95% CI 0,44 bis 0,71], $p < 0,00001$) (414).

Chen et al. stellten in ihrer Metanalyse (17 Studien mit 2756 Patienten) dar, dass die Gabe von Levosimendan im Vergleich zu einem anderen Inotropikum oder Placebo mit einer signifikanten Reduktion der 30-Tage Letalität (RR 0,67; 95% CI, 0,49 bis 0,93; $p = 0,02$) und einem reduzierten Risiko zu versterben in „*single center*“ Studien (RR 0,49; 95% CI, 0,30 bis 0,79; $p = 0,004$) verbunden war. Dieses Ergebnis konnte in der Subgruppenanalyse mit den Multicenterstudien und in den High-Quality-Studien nicht dargestellt werden. In der Subgruppe von Patienten mit einer präoperativ reduzierten LVEF war bei Einschluss von nur High-Quality-Studien nachweisbar, dass die Levosimendangabe mit einer signifikanten Reduktion der Letalität einherging (RR 0,58; 95% CI, 0,38 bis 0,88; $p = 0,01$) (79).

Ähnliche Ergebnisse konnten die Autoren der Metaanalyse von Sanfillippo und Kollegen berichten, die die Auswirkungen des Einsatzes von Levosimendan im Vergleich zu Placebo bei Hoch-Risiko Patienten ($LVEF \leq 35\%$ und/oder LCOS) untersucht haben. Auch hier zeigte sich, dass die Letalität bei Patienten mit einer $LVEF \leq 35\%$ in der Levosimendangruppe signifikant geringer war (OR 0,51 [CI 0,32 bis 0,82], $p = 0,005$), während jedoch die Letalität der gesamten Gruppe vergleichbar war zwischen den beiden Gruppen (OR 0,64 CI; 0,37 bis 1,11, $p = 0,11$). Die Autoren berichteten weiterhin, dass in der Levosimendangruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens signifikant reduziert war. Dies traf zu bei allen Patienten (OR 0,63; CI 0,42 bis 0,94, $p = 0,02$) und bei Patienten mit einer $LVEF < 35\%$ (OR 0,55 CI 0,31 bis 0,97, $p = 0,04$) (457).

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass unter Berücksichtigung der aktuellsten Metaanalysen trotz der neuen Studien Levosimendan, insbesondere wenn die Substanz vor Eintreten eines LCOS präoperativ angewendet wird, auch nach aktueller Datenlage das einzige Inotropikum ist, für das bislang ein Überlebensvorteil herausgearbeitet werden konnte und ist damit den klassischerweise bei herzchirurgischen Eingriffen eingesetzten Inotropika Dobutamin und PDE – III Inhibitoren vermutlich überlegen (79, 457).

Die klinisch wichtigste Nebenwirkung von Levosimendan besteht in einer begleitenden Vasodilatation; welche insbesondere bei einer Bolusgabe oder auch bei Start der Therapie in höheren Dosierungen zu einem deutlichen Abfall des arteriellen Blutdrucks führen kann. In der Revive - Studie wurde beobachtet, dass Patienten, die bei Beginn der Therapie (mittels Bolus) einen arteriellen Blutdruck unter 100 mmHg aufwiesen, im Vergleich mit normotonen Patienten eine höhere Letalität aufwiesen. Dies legt nahe, bei Start einer Levosimendatherapie auf einen Bolus zu verzichten und eine niedrige Erhaltungsdosis (0,1µg/kg/min) über einen längeren Zeitraum zu applizieren (386).

Weiterhin gibt es bislang nur kleinere monozentrische Studien zum Vergleich zwischen der für das Management des herzchirurgischen Risikopatienten unverändert als Goldstandard (400) zu betrachtenden präoperativen Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) und einer präemptiven Levosimendatherapie.

7.5 Reine Vasodilatoren

Nitroglycerin

Nitroglycerin (NTG) wird nach kardiochirurgischen Eingriffen zur Prophylaxe und Therapie einer Myokardischämie eingesetzt. Zusätzlich wird es begleitend bei erhöhtem pulmonalarteriellen Druck und Rechtsherzinsuffizienz eingesetzt. Relevante Nebenwirkungen umfassen eine Herzfrequenzsteigerung und einen Blutdruckabfall. Problematisch kann die NTG-Zufuhr bei bereits vorbestehend eingeschränktem Gasaustausch sein.

Durch die Hemmung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion, ist mit einer Erhöhung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts und einer Verschlechterung der Oxygenation sowie Erhöhung der alveoloarteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz (PAAO₂) zu rechnen (353).

Nach den ESC-Leitlinien zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz ist der Einsatz von Nitraten bei adäquatem Blutdruck ($>90\text{mmHg}$), peripherer Minderperfusion und geringer Diurese zur Verbesserung der peripheren Zirkulation und zur Vor- und Nachlastsenkung mit einer Klasse-IIa-Empfehlung bei einem Evidenzlevel B empfohlen worden. Einschränkungen bestehen bei Zeichen einer symptomatischen Hypotension, einem systolischen Blutdruck $< 90\text{ mmHg}$ sowie bei höhergradiger AS oder MS (408). Die Gabe soll unter enger Kontrolle der Symptome und Monitoring des Blutdrucks erfolgen (Empfehlungsklasse IIA, Evidenzlevel B). Bei einer hypertensiven Form einer akuten Herzinsuffizienz sollen i.v. Vasodilatoren als initiale Therapie in Betracht gezogen werden. Empfehlung der Klasse IIa, mit einem begleitenden Level of Evidence von B.

Die Nutzung soll unter kritischer Evaluation des Nebenwirkungsprofils und der klinischen Situation des Patienten (s.o.).

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sollte zur Therapie einer Rechtsherzinsuffizienz bei adäquatem koronaren Perfusionsdruck die Therapie mit Nitraten und/oder inhalativen Vasodilatoren (NO, Prostanoiden) erfolgen.

Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad B bewertet. Die Empfehlung wird mit einem GoR von B bewertet.

Natriumnitroprussid

Natriumnitroprussid (NNP) wird bei akuter Herzinsuffizienz mit einem erhöhten periphervaskulären Widerstand eingesetzt. Dabei ist die Verbesserung der Pumpfunktion mit NNP ausschließlich auf eine mechanische Entlastung des Herzens zurückzuführen. Die systolische und die diastolische Entlastung des Herzens gehen mit einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einher. Das Ausmaß der HZV-Änderung hängt davon ab, wie stark der Füllungsdruck gesenkt wird. Die Auswurfleistung des insuffizienten Herzens lässt sich deshalb am besten damit steigern, dass parallel zur Verminderung der Nachlast die Vorlast des linken Ventrikels durch Volumenzufuhr im oberen Normbereich gehalten wird. Problematisch kann die NNP-Gabe, wie bei NTG auch, bei eingeschränktem Gasaustausch sein.

Zur Vermeidung einer Zyanidintoxikation ist bei länger dauernder Natriumnitroprussid-Infusion gleichzeitig eine Natriumthiosulfatlösung zu applizieren. Bei längerdauernder Infusion und besonders bei vorliegender Niereninsuffizienz sollten zudem die Thiozyanatspiegel kontrolliert werden (maximaler Thiozyanatspiegel: 10 mg/100 ml) (353).

Die Anwendung von Nitroprussidnatrium als Vasodilatator erfolgt unter der gleichen Empfehlung und den gleichen Therapielimitationen, die bei Vasodilatoren gelten.

In einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten Barnes et al. bei Patienten mit postoperativer Hypertension nach kardiochirurgischen Eingriffen die Effektivität der Therapie von Natriumnitroprussid vs Nicardipin. Dabei ließ sich der Blutdruck durch beide Therapien gleichermaßen gut kontrollieren (27).

Seit Mai 2013 ist Nitroprussidnatrium in Deutschland nicht mehr verfügbar (Informationsbrief zu Nipruss®: Rückruf aller Chargen; Datum 23.05.2013; Wirkstoff Nitroprussidnatrium; Die Firma UCB Pharma GmbH ruft vorsorglich und in Abstimmung mit der zuständigen Überwachungsbehörde alle Chargen von Nipruss® Trockensubstanz zur Infusion nach Zubereitung (PZN 04746699) zurück.)

Nach den ESC-Leitlinien zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz ist der Einsatz von Natriumnitroprussid als i.v. Vasodilatator bei akuter Herzinsuffizienz mit einer Klasse-IIa-Empfehlung mit dem Evidenzlevel B empfohlen worden. Einschränkungen bestehen bei Zeichen einer symptomatischen Hypotension, einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg und höhergradigen Aorten- und/oder Mitralklappenstenosen (408).

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums kann bei Patienten mit erhöhter Vor- und/oder Nachlast und/oder postoperative Hypertonie aufgrund der aktuellen Studienlage keine Empfehlung zur Auswahl eines bestimmten Vasodilatators gegeben werden

Vasodilatator	Dosis
Nitroglycerin	Beginn mit 10–20 µg/min, Steigerung bis 200 µg/min
Nitroprussidnatrium	Beginn mit 0,3 µg/kg/min, Steigerung bis 5 µg/kg/min

7.6 Vasopressoren

Wenn die Kombination einer positiv inotropen Therapie und einer Optimierung des Volumenstatus trotz eines Anstieges des Herzzeitvolumens nicht ausreichend ist, um einen adäquaten arteriellen Perfusionsdruck und damit eine suffiziente Organdurchblutung zu gewährleisten, ist der Einsatz eines Vasopressors indiziert. Das Anheben des Blutdrucks und die daraus resultierende Redistribution der Blutversorgung in vitale Organsysteme geht einher mit einer Zunahme der LV-Nachlast. Trotz der verbreiteten Nutzung von Vasopressoren bei kritisch kranken Patienten ist die Bewertung zum gegenwärtigen Zeitpunkt weiter komplex. Die Abhängigkeit der Wirkung zur Stabilisierung kritischer Patienten zeigt in der klinischen Praxis eine erhebliche Variabilität. Die für die Klinik wichtigen Faktoren wie Überlebensraten oder Outcome werden nur von wenigen großen randomisierten kontrollierten Studien im Hinblick auf einzelne Pharmaka untersucht (24).

So besteht die Therapie der Wahl bei einem stark erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand, wie er im Rahmen eines Postperfusionssyndroms auftreten kann, nach den Umfrageergebnissen unter kardiochirurgischen Intensivmediziner in der Gabe von Noradrenalin. 84% der Kliniker bevorzugten in dieser Konstellation die Gabe von Noradrenalin, 16% die Kombination von Noradrenalin und Vasopressin (249).

Die Arbeitsgruppe von Weis et al. untersuchte 1558 konsekutive kardiochirurgische Patienten mit CABG und/oder Klappen- respektive Kombinationseingriffen hinsichtlich ihrer postoperativen Vasopressorbedürftigkeit. Der Vasopressorbedarf wurde definiert als eine Noradrenalinindosis $>0,1 \mu\text{g/kgKG/h}$ für eine Dauer $> 3 \text{ h}$ zur Erzielung eines MAD $> 70 \text{ mmHg}$ bei Vorliegen einer Normovolämie. Eine postoperative Normovolämie wurde in der Studienpopulation als ein ZVD zwischen 8 und 12 mmHg und ein PAOP zwischen 12 und 15 mmHg definiert.

424 Patienten der Studienpopulation (27%) erfüllten die Kriterien für einen Vasopressor-Bedarf. Die Gruppe mit Noradrenalinbedarf $>0,1 \mu\text{g/kgKG/h}$ unterschied sich signifikant durch eine geringere LVEF und längere HLM- respektive Klemmzeiten von der Vergleichsgruppe. Cut-off-Werte waren eine LVEF $< 37\%$ und eine Bypasszeit $> 94 \text{ min}$, die Inzidenz eines Vasopressorenbedarfes in dieser Patientengruppe lag bei 74%. Die Inzidenz eines postoperativen Nierenversagens war mit 15,7% versus 0,6% signifikant höher, ebenso zeigte sich eine signifikant längere Beatmungszeit und eine signifikant längere ITS-Verweildauer in der Gruppe mit Vasopressorenbedarf (538).

Der Einsatz eines Vasopressors kann auch im Rahmen der Therapie einer Linksherzinsuffizienz mit PDE-III-Inhibitoren indiziert sein. So ist die Gabe von Noradrenalin vor allem nach initialer Bolusgabe von Phosphodiesterase-Inhibitoren häufig notwendig, um dem trotz ausreichender Vorlast häufig eintretenden Blutdruckabfall entgegenzuwirken (194, 353).

Redfors et al. untersuchten die Auswirkungen der Therapie mit Noradrenalin im vasodilatatorischen Schock mit begleitendem ANV auf die renale Perfusion und Oxygenierung. Die Kohorte von 12 Patienten nach Kardiochirurgischen Eingriffen (CABG, Klappenchirurgie, Kombinationsinterventionen) wurde 2-6 Tage nach Operation untersucht. Die Noradrenalintherapie wurde randomisiert sequenziell titriert, bis ein MAD von 60, 75 oder 90 mmHg erreicht wurde. Zum Zeitpunkt des Erreichens des Ziel-MAD wurden Hämodynamikparameter, der renale Blutfluss, die GFR und die renale O₂-Extraktion durch einen PAK, renale Venenthermodilutionstechnik und durch renale Extraktion von 51Cr-Ethylendiamintetraessigsäure (51Cr-EDTA) bestimmt. Bei einem MAD von 75mmHg zeigten sich die RDO₂ (13%), GFR (27%) und die Diurese erhöht, bei geringerer renaler O₂-Extraktion (-7,4%) im Vergleich zu Messungen bei einem Ziel-MAD 60 mmHg. Zwischen einem Ziel-MAD von 75 und 90 mmHg zeigte sich keine Differenz der Parameter. Der CI wies eine dosisabhängige Zunahme auf (421).

Die Nutzung von Vasopressoren stellt einen zentralen Aspekt in vasoplegischen postoperativen Phasen, unabhängig von der Ursache, dar. Spezifische Dosierungen, besonders im Hochdosisbereich muss die Dosierung kritisch diskutiert werden. Die Fragen , ab welcher Dosierung die Überlebenswahrscheinlichkeit abnimmt (38) und welchen Einfluss die Therapiedauer hat, sind bislang nicht ausreichend untersucht, bedürfen jedoch dringend einer geeigneten wissenschaftlichen Klärung.

Kastrup et al. untersuchten die Auswirkungen der Katecholamindosierung auf das Überleben bei 1543 Patienten welche mit Adrenalin oder Noradrenalin behandelt wurden. Die Gruppe der Verstorbenen erhielten signifikant höhere Dosen an Noradrenalin und Adrenalin als die Gruppe der überlebenden Patienten ($p > 0,001$). Das prolongierte Überschreiten der cut-off Werte von 294,33 µg/kg für Noradrenalin und 70,36 µg/kg für Adrenalin im Rahmen der Therapie war mit einer geringen Überlebenswahrscheinlichkeit vergesellschaftet, während kurze hochdosierte Phasen keine Auswirkungen auf die Letalität aufwiesen (247).

Williams et al. untersuchten die postoperative Applikation von Inotropika und Vasopressoren nach CABG aus der *Perioperative Cardiovascular Surgical Care (CAPS-Care)*-Studie auf das Outcome. Nach Stratifizierung der eingeschlossenen Krankenhäuser (USA) in drei Subgruppen (hohe, mittlere, niedrige Inotropikanutzung) erfolgte eine Analyse des Outcomes der jeweiligen Subgruppen. Es zeigte sich bezogen auf perioperative Letalität, Nierenversagen und Vorhofflimmern keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Klinikgruppen bezogen auf diese Outcomefaktoren. Die höchste Terzile der eingeschlossenen Krankenhäuser in der Nutzung von Vasopressoren/Inotropika wies mehr Patienten mit moderater oder erhöhter Mitralinsuffizienz im Vergleich zur mittleren Terzile auf (7,8% vs. 6,5% vs. 6,4%; $p < 0,001$),

Begleitend wiesen die eingeschlossenen Patienten der obersten Terzile höhere Raten an kardiovaskulären Vorinterventionen (33,4% vs. 25,5% vs. 29,8%; $p = 0,002$), längere CPB-Zeiten (130 vs. 122 vs. 108 min; $p < 0,001$), längere Aortenabklemmzeiten (92 vs. 86 vs. 78 min, $p < 0,001$)) sowie eine höhere postoperative Transfusionsrate auf (57% vs. 51% vs. 47%; $p = 0,001$) (546).

Egi et al. (2007) untersuchten in einem systematischen Review (Januar 1980–Juli 2006; MEDLINE und PubMed) die Auswahl von Vasopressoren bei vasoplegischen Schock nach kardiochirurgischen Eingriffen. In der Analyse der 37 eingeschlossenen Studien zeigte sich, dass die Evidenz für eine Vasopressorthapie nach CPB unzureichend ist, und eine Empfehlung nicht getroffen werden kann. Unter Berücksichtigung der Literatur besteht jedoch Konsens darüber, dass Noradrenalin, Dopamin (hochdosiert), Phenylephrin, Angiotensin II, Methylenblau und Vasopressin den MAD nach CPB anheben können. Eine Empfehlung für einen der genannten Vasopressoren kann nicht gegeben werden, weder unter physiologischen noch unter klinischen Gesichtspunkten. Bei unzureichendem Anstieg des MAD in den Zielbereich ist die Kombination mit einem weiteren Vasopressor einer Dosisescalation vorzuziehen. Eine Abnahme der Organperfusion unter Vasopressorthapie konnte in dem Review nicht nachgewiesen werden (124). Insgesamt sind die Auswirkungen der Vasopressorthapie auf das klinische Outcome zu wenig untersucht, was einen Studienbedarf mit hohem Aufforderungscharakter impliziert.

Alternative Vasopressoren

Bei insuffizienter Wirkung von Noradrenalin als Vasopressor bei Bestehen einer katecholaminrefraktären Hypotension (vasoplegisches Syndrom) nach kardio-chirurgischen Eingriffen ist in der Literatur die alleinige oder supplementierende Gabe von Vasopressin und Vasopressin-Analoga oder alternativ von Methylenblau zur hämodynamischen Stabilisierung beschrieben worden.

Die Inzidenz einer katecholaminrefraktären Hypotension liegt in der Kardiochirurgie nach kardiopulmonalem Bypass bei bis zu 10% der Fälle. Pathophysiologisch wird dieses Phänomen mit einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) in Verbindung gebracht (174). Die Letalität bei vasoplegischem Schock liegt zwischen 11-27% (294).

Vasopressin

Dünser et al. untersuchten anhand einer retrospektiven Studie 60 Patienten mit einer katecholaminrefraktären Hypotension, darunter 25 Patienten nach Herzoperationen. Die Gabe von Vasopressin in Kombination mit Noradrenalin führte zu einem signifikantem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes, bei einer durchschnittlichen Zunahme des systemischen Gesamtwiderstandes von 50% und zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz, mit konsekutiver signifikanter Abnahme des Herzzeitvolumens ohne Veränderungen des Schlagvolumenindex. Der mittlere pulmonalarterielle Druck verringerte sich ebenso signifikant. In Kombination mit Vasopressin konnte die Dosierung von Noradrenalin im Verlauf deutlich reduziert werden. Es ist anzumerken, dass im Studienverlauf eine signifikante Zunahme der Leberenzyme und des Bilirubins zu verzeichnen waren (121).

Den Ouden et al. untersuchten in einem systematischen Review die therapeutischen Effekte und Nebenwirkungen von Vasopressin bei Gabe im vasoplegischen Schock anhand von 24 Studien mit septischen und kardiochirurgischen Patienten (382). Bei Zusammenfassung aller Studienergebnisse zeigte sich ein signifikanter Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes in einem Bereich von 7 bis 40 mmHg bei zusätzlicher Gabe von Vasopressin zu einer bestehenden Katecholamintherapie; Vasopressin verursachte aber auch, korrespondierend zu den Studienergebnissen von Dünser et al. (121), einen generellen Abfall des Herzzeitvolumens ohne Beeinflussung des MAD.

Hinsichtlich relevanter Nebenwirkungen wurden Herz-Kreislaufstillstände, ein erhöhter gastraler pCO_2 als Hinweis auf eine gastrointestinale Minderperfusion, das Auftreten von ischämischen Hautläsionen und die von Dünser et al. beschriebenen erhöhten Leberenzyme beschrieben (121).

Luckner et al. beschrieben in einer retrospektiven Studie eine erhöhte Rate an Leberenzymanstiegen bei Patienten, welche Vasopressin in einer Dosierung von 0,033IU/min erhielten, im Gegensatz zum alternativen Therapiearm in welchem mit 0,067IU/min therapiert wurde (71,8% vs. 28,2%, $p < 0,001$) (311).

Nygren et al. untersuchten in ihrer Studie den Effekt einer Vasopressintherapie auf die jejunal-mukosale Perfusion, den gastro-arteriellen pCO_2 -Gradienten und das globale Splanchnikus- O_2 Angebots/Bedarfs-Verhältnis bei Patienten im Schock aufgrund einer relative Hypovolämie bei Vasodilatation nach kardiochirurgischen Eingriffen. In der Kohorte von acht beatmeten, katecholaminpflichtigen Patienten im Multiorganversagen erfolgte die Infusion von Vasopressin mit 1,2, 2,4 und 4,8 U/h in 30-min Perioden. Die Noradrenalininfusion wurde parallel reduziert um einen MAD von 75mmHg zu generieren. Während jeder Vasopressininfusion wurden Messdaten der systemischen Hämodynamik, die jejunale mukosale Perfusion, der jejunale mukosale Hämatokrit und die red blood cell velocity (Laser-Doppler-Flussbestimmung) bestimmt. Weiterhin der gastro-arterielle pCO_2 -Gradient (Gastrotonometrie) und die splanchnikus O_2 - und Laktatextraktion (V. hepatica-Katheter). Der CI, SVI und der DO_2I zeigten einen Abfall unter Vasopressininfusion, während der SVR und die SO_2 Extraktion (%) signifikant anstiegen. Die jejunal-mukosale Perfusion fiel im Beobachtungszeitraum ab, der arterio-gastomukosale pCO_2 Gradient wies einen begleitenden Anstieg auf (375). Die Wertigkeit dieser Studie wird allerdings dadurch erheblich eingeschränkt, dass die Therapie nicht im Hinblick auf die Vasopressin- induzierte Abnahme des CI (als Folge der höheren vasokonstringierenden Potenz von VP sowie der geringeren betamimentischen Stimulation durch Reduktion von Noradrenalin) adjustiert wurde, da ein Abfall des CI naturgemäß auch zu einer geringeren viszeralen Durchblutung führen muß.

Als Nebenwirkung bei Patienten im Noradrenalin-pflichtigen vasodilatatorischen Schock nach kardiochirurgischen Eingriffen sind diese Ergebnisse ebenfalls hinweisend auf eine intestinale und gastro-mukosale Vasokonstriktion mit Veränderung der Perfusionsverhältnisse. In einer dopper-verblindeten, radomisierten Studie an 50 Patienten,

welche sich einer CABG-OP unterzogen, mit den Einschlusskriterien einer EF zwischen 30-40% und einer ACE-Hemmer Therapie (Therapiebeginn mind. vier Wochen vor OP), untersuchten Papadopoulos et al. die Auswirkung einer perioperativen kontinuierlichen Vasopressininfusion („ultra-low-dose“: 0,03 IU/min) bis vier Stunden post-OP. Die untersuchten Parameter beinhalteten den MAD, ZVD, SVR, EF, Herzfrequenz, MPAP, CI und den PVR (Bestimmung prä-, intra-, postoperativ), Katecholaminpflichtigkeit, Diurese, Transfusionen von Blutprodukten (24 postoperativ). Die Inzidenz eines vasodilatatorischen Schocks war in der Studiengruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (8% vs 20%; P: 0,042). Die Gesamtleblichkeit der Kohorte betrug 12%, wobei ausschließlich Patienten aus dem Kontrollarm verstarben. Postoperativ imponierten signifikant höhere Werte für den MAD ($p=0,026$), ZVD ($p=0,019$), SVR ($p=0,002$) und die EF ($p=0,032$) in der Vasopressingruppe, bei gleichzeitig signifikant geringerem Bedarf an Noradrenalin als Vasopressor ($p=0,002$) und einer geringeren mittleren Dosierung des Noradrenalin ($p=0,0001$). Eine zusätzliche Therapie mit Adrenalin war in der Testgruppe in bei weniger Patienten indiziert ($p=0,001$), und Noradrenalin und Adrenalin wiesen signifikant geringere Infusionszeiten auf ($p=0,0001$). In den ersten 24 Stunden post-OP war die Vasopressingabe mit einer signifikant höheren Diurese assoziiert ($p=0,0001$). Der Transfusionsbedarf bezogen auf Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate war in der Studiengruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,031$ und $0,015$) (389).

Morales et al. untersuchten ebenfalls bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie den Einfluss von Vasopressin bei kardiochirurgischen Patienten. Nach Randomisierung erhielt ein Studienarm ($n=13$) 0,03U/min Vasopressin, der Kontrollarm ($n=14$) das gleiche Volumen eines Placebos 20 Minuten prä-operativ. Es konnte prä-HLM keine Veränderung des MAD oder PAP nachgewiesen werden. Nach kardiopulmonalem Bypass wies die Vasopressingruppe geringere Noradrenalin-Spitzenwerte ($4,6\pm2,5$ vs. $7,3\pm3,5\mu\text{g}/\text{min}$, $p=0,03$), eine kürzere Katecholamintherapiedauer (5 ± 6 vs. 11 ± 7 Std, $p=0,03$), weniger hypotensive Episoden (1 ± 1 vs. 4 ± 2 , $p<0,01$) und eine kürzere Intensivstationsverweildauer ($1,2\pm0,4$ vs. $2,1\pm1,4$ Tage, $p=0,03$) auf (357).

In einem ähnlichen Setting untersuchten Hasija et al. (2010) in einer prospektiven, randomisierten Studie 47 Patienten, welche mindestens 6 Wochen prä-operativ mit ACE-Hemmern therapiert wurden und sich einer elektiven CABG mit HLM unterzogen. Es erfolgte eine Randomisierung in drei Studienarme. In Gruppe A ($n=16$) wurde die ACE-

Hemmertherapie 24 Stunden prä-OP beendet, in Gruppe B (n=16) wurde diese bis zum Morgen des OP-Tages fortgesetzt, in Gruppe C (n=15) wurde die Therapie ebenfalls fortgesetzt, aber eine Vasopressininfusion (0,03 U/min) vom Beginn der Wiedererwärmung bis zur Stabilisierung der Hämodynamik (keine Katecholamintherapie) begonnen. Gruppe A wies einen stabilen MAD und SVR auf, in Gruppe B fielen MAD und SVR nach Einleitung der Anästhesie ab und blieben während der OP auf diesem Niveau ($p < 0,05$), Gruppe C wies ebenfalls einen Abfall des MAD und des SVR nach anästhesiologischer Einleitung auf ($p < 0,05$), normalisierte sich aber nach CPB (198).

Yimin et al. untersuchten den Effekt von Vasopressin auf die Hämodynamik bei CABG-Patienten bei 20 Patienten. Nach Studieneinschluss erfolgte eine Randomisierung in eine Vasopressin- (n=10) und eine Noradrenalingruppe (n=10). Während der Operation wurde der ZVD in einem Zielbereich von 8-10cmH₂O und der Hämatokrit $\geq 30\%$ durch die Infusion von RingerLaktat, künstlichen Kolloiden oder Erythrozytenkonzentraten gehalten. Der invasiv, arteriell gemessene Blutdruck (Zielwert: 70mmHg) wurde durch eine adäquate Narkosetiefe oder Noradrenalin bzw. Vasopressin generiert, die Zielherzfrequenz lag bei 60 Schlägen/min. Es erfolgte ein Monitoring von MAD, Herzfrequenz, ST-Strecke, ZVD, PAP, PCWP, SVR, PVR, CO, Diurese, Blutgasanalysen, Operationsdauer und des Blutverlustes. Während der Operation zeigte sich der MAP, die Herzfrequenz und die ST-Strecke in beiden Gruppen stabil. ZVD, PCWP und SVR wiesen einen Anstieg, der CI einen Abfall in beiden Gruppen auf, ohne dass zwischen diesen ein Signifikanzniveau erreicht wurde. Der PVR wies einen Anstieg in der Noradrenalingruppe auf, bei stabilen Werten in der Vasopressingruppe (559).

In einer retrospektiven kontrollierten Studie untersuchten Luckner et al. den Effekt von zwei unterschiedlichen Dosierungen von Arginin-Vasopressin (0,033 vs. 0,067 IU/min) auf die hämodynamische Reaktion, die Prävalenz von Komplikationen und Veränderungen von Laborvariablen. In der Studiengruppe von 78 Patienten erfolgte eine Teilung in einen Studienarm mit einer additiven Arginin-Vasopressindosierung von 0,33IU/min vs 0,067IU/min. Der Therapieerfolg wurde durch einen Anstieg des MAD und Reduktion des Noradrenalis in den ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn mit Arginin-Vasopressin definiert. Der Anstieg des MAD zeigte sich in beiden Gruppen vergleichbar (0,033 vs. 0,067 IU/min: $16,8 \pm 18,4$ vs. $21,4 \pm 14,9$ mm Hg, $p = 0,24$), Noradrenalin konnte jedoch signifikant häufiger in der Arginin-Vasopressingruppe mit 0,067IU/min reduziert werden. Arginin-

Vasopressin in einer Dosierung von 0,067IU/min resultierte in einem höheren MAD ($p < 0,001$), geringeren ZVD ($p = 0,001$), geringeren PAP ($p < 0,04$) und niedrigerem Noradrenalinbedarf ($p < 0,001$) während der postoperativen 72-Stunden Phase (311).

Okamoto et al. untersuchten in einer randomisierten, doppel-verblindeten Studie den Zusammenhang zwischen einer additiven perioperativen Vasopressintherapie zusätzlich zu einer Katecholamtherapie gegenüber einer Kontrollgruppe auf die postoperativen kardialen Enzymmuster nach kardiochirurgischen Eingriffen (mit oder ohne HLM) in einer Kohorte von 100 Patienten. Ein Effekt auf die erhobenen Hämodynamikparameter konnte nachgewiesen werden, wobei dieser kein Signifikanzniveau erreichte. Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Vasopressin- und Placebogruppe hinsichtlich der postoperativ gemessenen kardialen Enzymmuster (CK-MB, TroponinT)(378).

Die therapeutische Nutzung von Vasopressoren bei Hypotension und reduzierter Perfusion vitaler Organe kann in regionalen Stromgebieten zu Veränderungen der Perfusion führen. Currigan et al untersuchten die kontraktile Antwort von isolierten pulmonalarteriellen und A. radialis Ringsegmenten auf Vasopressoren. Konzentrations-Kontraktilitätskurven wurden für Noradrenalin, Phenylephrin, Metaraminol und Vasopressin bestimmt. Die Sympathomimetika Noradrenalin, Phenylephrin und Metaraminol verursachten eine dosisabhängige Vasokonstriktion der A. radialis Segmente (pEC_{50} : $6,99 \pm 0,06$, $6,14 \pm 0,09$, und $5,56 \pm 0,07$) und Pulmonalarteriensegment (pEC_{50} : $6,86 \pm 0,11$, $5,94 \pm 0,05$ und $5,56 \pm 0,09$). Vasopressin wies im Gegensatz dazu keinen signifikanten Effekt auf die A. pulmonalis Segmente auf, während die Effekte auf die A. radialis ausgeprägt waren (pEC_{50} $9,13 \pm 0,20$)(95).

Eine Metaanalyse (10 Studien, 1134 Patienten) konnte keinen Vorteil einer Nutzung von Vasopressin für das Überleben (gegenüber Placebo oder supportiver Therapie randomisiert/quasirandomisiert bei pädiatrischen/erwachsenen Patienten im vasodilatatorischen Schock) bezogen auf das Kurzzeitüberleben (Randomisierung bis Entlassung aus dem Krankenhaus) nachweisen (406).

Zwei andere Meta-Analysen zeigten jedoch, dass die Administration von nicht-katecholaminergen Vasopressoren bei Patienten mit vasoplegischem Schock das Überleben verbessern können.

In der Studie von Belletti et al. (2015) erfolgte eine systematisches Review und Metaanalyse randomisierter Studien bezogen auf den Effekt non-katecholaminerger Vasopressoren auf die Letalität. Zu den non-katecholaminergen Vasopressoren, die eingeschlossen wurden, zählten Vasopressin, Terlipressin und Methylen-Blau. Insgesamt wurden 1608 Patienten aus 20 Studien in die Analyse integriert. Zu den Subgruppen, in welchen eine non-katecholaminerge Therapie erfolgte zählen Sepsis (10/20 Studien, 50%), kardiochirurgische Eingriffe (7/20 Studien, 35%), vasodilatatorischer Schock unabhängig der Ursache (2/20 Studien, 10%) und Traumata (1/20 Studien, 5%). Eine gepoolte Gesamtanalyse der Daten zeigte einen Überlebensvorteil in der Gruppe des non-katecholaminerger Therapiearmes (278/810, 34,3% vs. 309/798, 38,7%; risk ratio 0,88; 95% CI 0,79-0,98, $p=0,02$)(37).

Keine der Studienmedikationen (Vasopressin, Terlipressin oder Methylen-Blau) wiesen individuell betrachtet eine signifikante Reduktion der Letalität auf.

Serpa Neto et al. analysierten 9 Studien, die insgesamt 998 Patienten eingeschlossen hatten, die mit Vasopressin ($n = 472$) oder dessen synthetischem Analogon Terlipressin ($n = 44$) behandelt worden waren und beobachteten, neben einer signifikanten Abnahme des Noradrenalinbedarfes auch eine signifikante Reduktion der Letalität (relative risk (RR), 0,87 (0,77 bis 0,99); $p=0,04$) im Vergleich mit Noradrenalin. Im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse zeigte sich kein Unterschied zwischen den mit Vasopressin oder den mit Noradrenalin behandelten Kontrollpatienten ((RR, 0,98 (0,65 bis 1,47); $p=0,92$)) (368).

Insgesamt zeigt sich hier noch ein erheblicher Forschungsbedarf zur Identifikation des besten Substanz oder Substanzkombination zur Behandlung der Vasoplegie bei herzchirurgischen Patienten.

Aufgrund des oben beschriebenen Wirkprofils könnte Vasopressin bei Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion einen geringeren Einflusses auf die pulmonale Strombahn im Vergleich zu Noradrenalin haben.

Hajjar et al. untersuchten in einer randomisierten Studie Vasopressin vs. Noradrenalin zum Management eines Schockzustandes nach kardiochirurgischen Operationen. Patienten im vasoplegischem Schock erhielten alternativ Vasopressin (0,01 bis 0,06 U/min) oder

Noradrenalin (0,01 bis 1 $\mu\text{g/kg/min}$) zusätzlich zu open-label Vasopressoren. Alle Vasopressorinfusionen erfolgten basierend auf einem Protokoll zur Generierung eines Zielblutdrucks. Primärer Endpunkt stellte die Morbidität (30-Tage Letalität, mechanische Ventilation >48 Stunden, Mediastinitis, chirurgische Reexploration, Schlaganfall, akutes Nierenversagen) dar. Sekundäre Outcomeparameter waren die Zeit der mechanischen Ventilation, Intensiv- und Krankenhausverweildauer, neu aufgetretene Infektionen, Zeit bis zum Erreichen einer hämodynamischen Stabilität, Komplikationshäufigkeit und Patientensicherheit.

300 Patienten wurden randomisiert und in die Studie eingeschlossen (148 Vasopressin, und 152 Noradrenalin). Die Vasopressingruppe wies eine geringere Morbidität (23,5% vs. 34%, $p=0,001$) verglichen mit der Noradrenalingruppe auf. Die 30-Tage-Letalität betrug 6,1% in der Noradrenalin-Gruppe und 4,6% in der Vasopressin-Gruppe ($p=0,57$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von schweren Komplikationen (7,4% und 6,6%, $p=0,772$) (188).

Methylen-Blau

Leyh et al. untersuchten die Effekte einer einmaligen Gabe von Methylenblau bei Patienten mit einem vasoplegischem Syndrom nach Eingriffen mit CPB, definiert durch einen MAD < 60 mmHg und einen systemischen Gesamtwiderstand < 600 dyn/s/cm^5 trotz einer Noradrenalingabe > 0,5 $\mu\text{g/kgKG/min}$. 54 Patienten, die diese Kriterien erfüllten, erhielten Methylenblau (2 mg/kgKG über 20 Minuten iv). Innerhalb von 24 h stabilisierte sich die Hämodynamik bei 50 Patienten. Die Noradrenalin-dosierung konnte innerhalb von 12 h um 50% reduziert werden. Drei der Patienten verstarben in der Folge. Nebenwirkungen wurden von den Autoren nicht berichtet (297).

Die Arbeitsgruppe von Levin et al. untersuchte in einer plazebokontrollierten randomisierten Studie ebenfalls die Effekte einer Gabe von Methylenblau bei einem vasoplegischem Syndrom nach kardiochirurgischen Eingriffen. Definiert wurde eine Vasoplegie als Vorliegen eines MAD < 50 mmHg, niedrigen Füllungsdrücken, einem CI > 2,5 l/min/m², einem SVR < 800 dyn/s/cm^5 trotz einer Vasopressorgabe. 56 Patienten erhielten randomisiert entweder Methylenblau (1,5 mg/kgKG über 60 Minuten iv) oder Plazebo, zusätzlich zur bestehenden

Therapie. Alle Patienten in der Interventionsgruppe wiesen nach 2 h eine stabile Hämodynamik auf, während bei 8 Patienten in der Kontrollgruppe die Vasoplegie über mehr als 48 h persistierte. Nach Gabe von Methylenblau verstarb kein Patient, während die Letalität in der Kontrollgruppe 21,4% betrug (294).

Özal et al. untersuchten in einer randomisierten Studie an Hochrisiko-Patienten für ein vasopegisches Syndrom (präoperative Therapie mit: Angiotensin-converting Enzym-Inhibitoren, Calcium-Kanal-Blocker und präoperative intravenöse Heparin-therapie), die sich einer elektiven CABG-OP unterzogen, die Auswirkung einer Methylenblaugabe (2 mg/kg über ≥ 30 Minuten, Beginn auf der Intensivstation, eine Stunde vor OP) und deren Effekt auf die Inzidenz einer Vasoplegie. Der Therapiearm differierte signifikant bei der Inzidenz einer Vasoplegie im Vergleich zum Kontrollarm (0% Therapiearm (n=0) vs. 26% Kontrollgruppe (13/50); $p < 0,001$). Beide Gruppen differierten ebenfalls signifikant bezogen auf die Intensivverweildauer ($1,2 \pm 0,5$ Tage Therapiearm vs. $2,1 \pm 1,2$ Tage Kontrollarm; $p < 0,001$) und die Krankenhausverweildauer ($6,1 \pm 1,7$ Tage vs. $8,4 \pm 2,0$ Tage; $p < 0,001$)(383).

Weiner et al. untersuchten bei 57 Patienten, die sich einer Herzoperation mit HLM unterzogen, in einer retrospektiven Analyse die Auswirkungen einer Methylenblautherapie bei Vasoplegie auf die Morbidität und Letalität. In einer multiplen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich die Applikation von Methylenblau als unabhängiger Prädiktor der Krankenhausletalität ($p = 0,007$, QR: 4,26, 95%CI: 1,49-12,12)(537).

Anhand dieser Studienergebnisse können zum jetzigen Zeitpunkt noch keine definitiven Aussagen zur Verbesserung der Ergebnisse bei kardiochirurgischen Patienten mit einem vasoplegischen Syndrom gemacht werden, die eine Therapie mit Methylenblau (133, 473) erhielten.

7.7 Dosierungen positiv inotroper und vasoaktiver Substanzen

In Anlehnung an die Leitlinie der ESC für die Therapie der akuten Herzinsuffizienz (408) können folgende, modifizierte Empfehlungen zu den Dosierungen von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen gegeben werden:

Substanz	Bolusgabe	Dosierungsraten
Dobutamin	keine	2 bis 20 µg/kgKG/min (β+)
Dopamin	keine	3 bis 5 µg/kgKG/min (β+) > 5 µg/kgKG/min (β+/α+)
Milrinon	25 bis 75 µg/kgKG über 10-20 min (optional)	0, 375 bis 0,75 µg/kgKG/min
Enoximon	0,5 bis 1,0 mg/kg über 5-10min (optional)	1 bis 5 µg/kgKG/min
Levosimendan	12 µg/kg über 10 min (optional)	0,1 µg/kg/min, Reduktion bis 0,05 oder Erhöhung bis 0,2 µg/kg/min
Adrenalin	Reanimation: Bolus 1 mg Wiederholung nach 3–5 min	0,05 bis 0,5 µg/kgKG/min
Noradrenalin	Keine	0,2 bis 1,0 µg/kgKG/min
Vasopressin	keine	0,5-1-(4)IE/h

8. Linksherzinsuffizienz

In der Herzchirurgie stellt die Linksherzinsuffizienz eine der wichtigsten Komplikationen dar, die für Morbidität und Letalität der Patienten entscheidend ist. Häufigkeit und Schweregrad einer postoperativen Myokardinsuffizienz werden sowohl von intraoperativen Einflussgrößen wie Dauer der Aortenabklemmzeit, Qualität der Myokardprotektion und Art und Qualität der operativen Versorgung der zugrundeliegenden Herzerkrankung bestimmt, als auch vom Lebensalter, dem Ausmaß einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung oder einer Kardiomegalie, vorausgegangenen Herzoperationen, peripheren Gefäßerkrankungen und der Dringlichkeit des kardiochirurgischen Eingriffs.

Die primären Ursachen für eine akute Linksherzinsuffizienz nach einem herzchirurgischen Eingriff sind eine Myokardschädigung und -überbeanspruchung durch Druck- und/oder Volumenbelastung. Auch zusätzliche Phänomene wie das „stunned myocardium“ und das „hibernating myocardium“ können als ursächlich angesehen werden (276).

Unter einem myokardialen Stunning („Betäubung“) versteht man eine prolongierte myokardiale Dysfunktion nach einer kurzfristigen Myokardschädigung aufgrund beispielweise einer Ischämie, die jedoch grundsätzlich voll reversibel ist. Nach der Reperfusion kann die Kontraktilität längerfristig eingeschränkt sein, ohne dass irreversible Zellschäden entstanden sind. Der Mechanismus des myokardialen Stunnings ist noch nicht vollständig geklärt. Das myokardiale Stunning manifestiert sich in klinischen Situationen häufig nur in einer Einschränkung der diastolischen Funktion. Die Kontraktilität kann sich dabei im Idealfall unmittelbar erholen. Bei ausgeprägter myokardialer Dysfunktion nach kardiochirurgischen Operationen ist je nach Ausprägung der Einsatz positiv inotroper und/oder vasoaktiver Substanzen erforderlich. Das Stunning stellt somit eine reversible Manifestation einer myokardialen Schädigung dar.

Der Begriff Hibernation („Winterschlaf“) beschreibt die Reduktion der myokardialen Kontraktilität als Anpassung an die reduzierte Koronardurchblutung im Sinne einer Drosselung der myokardialen Funktion, um die O₂-Bilanz aufrecht zu erhalten. Dadurch wird die Vitalität des Myokards erhalten. Die kontraktile Dysfunktion erholt sich normalerweise nach Wiederherstellung der Perfusion oder geht in einen „Stunned“-Zustand über. Der Mechanismus des kurzzeitig hibernierenden Myokards ist gegenwärtig noch nicht gänzlich geklärt. Morphologisch imponieren ein Verlust von Myofilamenten, eine

Glykogenakkumulation, ein fibrotischer Umbau und eine myozytäre Entdifferenzierung (275).

8.1 Prädiktive Faktoren für den Einsatz vasoaktiver und inotroper Substanzen nach CPB

Royster et al. zeigten retrospektiv an 128 ACVB-Patienten, dass sich als Faktoren, die mit einem notwendigen postoperativen Einsatz inotroper oder vasoaktiver Substanzen verbunden waren, in absteigender signifikanter Ausprägung eine präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 55%, ein Patientenalter > 60 Jahre, eine Herzvergrößerung, weibliches Geschlecht, ein erhöhter linksventrikulärer Druck, die Dauer der Aortenklammzeit und die Dauer der extrakorporalen Zirkulation, erweisen (444).

In einer korrespondierenden Untersuchung von Butterworth et al. (1998) wurde ein Patientenkollektiv mit der gleichen Fragestellung nach klappenchirurgischen Eingriffen untersucht. Bei der 149 Patienten umfassenden Studienpopulation erwies sich der spezifisch vorliegende Klappendefekt und dessen Korrektur nicht als aussagekräftiger prädiktiver Faktor einer notwendigen postoperativen inotropen Unterstützung. Hingegen erwiesen sich ein Patientenalter > 60 Jahre, das Bestehen einer Stauungsherzinsuffizienz, eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ein Kombinationseingriff mit einem aortokoronaren Bypass, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation, jedoch nicht die Aortenklammzeit, eine Reoperation und zuletzt die Präferenz des behandelnden Anästhesisten als aussagekräftige Faktoren (66).

Müller et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie prä- und intraoperative Faktoren, die einen Einsatz von Inotropika nach Beendigung der CPB nach sich zogen. Nach Analyse der Datensätze von 1471 Patienten, die sich einer elektiven kardiochirurgischen OP unter Nutzung einer HLM unterzogen, konnten präoperative myokardiale Infarkte (odds ratio (OR), 2,01), Herzinsuffizienz der NYHA Klassifikation > 2 (OR, 1,85), COPD (OR, 1,85), Alter > 65 Jahre (OR, 1,62), Aortenabklemmzeit > 90 Min. (OR, 2,32) und CABG-Chirurgie (OR, 0,43) als Einflussfaktoren identifiziert werden (bezogen auf alle genannten Faktoren $p < 0,01$) (363).

Ahmed et al. untersuchten in einer Studie an 97 Patienten mit kombinierter CABG und AKE retrospektiv Risikofaktoren für eine postoperative inotrope Unterstützung. 52% der Patienten erhielten nach Beendigung der HLM Inotropika. Die Arbeit konnte in der

multivariante Regressionsanalyse vier signifikante, voneinander unabhängige Prädiktoren für eine Inotropikanutzung identifizieren: Cardiac Index (CI) $\leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$, LVEDP $\geq 20 \text{ mmHg}$, LVEF $\leq 40\%$ und eine chronische Niereninsuffizienz Stadium 3-5. In der univariante Analyse der Daten stellten ein Alter ≥ 70 Jahre, ein BMI ≥ 30 und ein Abfall des Hb $\leq 6 \text{ g/dL}$ signifikante Prädiktoren eines Inotropikabedarfs dar (5).

8.2 Einsatz vasoaktiver und positiv inotroper Substanzen nach CPB

Nach einer aortokoronaren Bypass-Operation kann es selbst bei Patienten mit präoperativ guter ventrikulärer Funktion zu einer kritischen Einschränkung der myokardialen Kontraktilität kommen. Dabei kommt es zu einer progredienten Verschlechterung der Myokardfunktion v.a. innerhalb der ersten fünf postoperativen Stunden nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation, so dass eine inotrope Unterstützung zur Stabilisierung des Kreislaufes notwendig werden kann.

Liegt einer schweren hämodynamischen Verschlechterung, im Sinne eines Low-cardiac-output-Syndroms, keine länger vorbestehende Herzinsuffizienz und eine nur mäßig eingeschränkte präoperative ventrikuläre Funktion zugrunde, ist von einer normalen myokardialen β -Adrenorezeptoren-Anzahl und -Funktion des Myokards auszugehen. Die Therapie sollte hier primär auf eine Arbeitsentlastung des Herzens mit gleichzeitiger Steigerung der Kontraktilität, Normalisierung der Vorlast und Ökonomisierung der Nachlast zielen. Insbesondere sollte versucht werden, die myokardiale Wandspannung v.a. bei Kardiomegalie bzw. Überdehnung pharmakologisch zu reduzieren (LaPlace-Gesetz), um die myokardiale Perfusion zu sichern. Die positive pharmakologische inotrope Unterstützung sollte in dieser Situation in einem individualisierten, kontrollierten Stufenkonzept mittels Dobutamin und/oder PDE-III-Inhibitoren und/oder Levosimendan und/oder Adrenalin gesteigert werden. Physiologisch gesehen sollte zunächst eine arterielle Nachlastsenkung ggf. in Kombination mit einer dann sekundären inotropen Therapie angestrebt werden. Hierbei muss darauf geachtet werden, dass jedoch ein ausreichender arterieller Perfusionsdruck erhalten bleibt, und die Dauer der Diastole aufgrund einer möglicherweise postoperativ bestehenden Tachykardie nicht zu kurz wird, um eine ausreichende Koronarperfusion sicherzustellen. Eine Reduktion der Nachlast mit begleitender Steigerung der Inotropie kann durch eine gleichzeitige Adrenalin- und PDE-III-Inhibitortherapie oder durch Levosimendanapplikation erreicht werden.

Diese therapeutischen Ansätze werden nach den Evidenz-basierten ESC-Leitlinien zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz empfohlen (408) und können als momentaner Standard in der Behandlung des Linksherzversagens in der kardiochirurgischen Intensivmedizin nach Umfrageergebnissen in Frankreich und Deutschland (31, 249) betrachtet werden.

Allerdings muß festgehalten werden, dass es - mit Ausnahme von Levosimendan - nur wenige prospektiv randomisierte Untersuchungen bei herzchirurgischen Patienten gibt, welche die Vor- und Nachteile der einzelnen Substanzen oder von Kombinationstherapien vergleichend im Hinblick klinisch relevante Ergebnisse untersucht haben. Zudem weist eine nicht unbeträchtliche Zahl an Meta-Analysen und Kohortenstudien darauf hin, dass insbesondere eine Therapie mit Betamimetika mit einer erhöhten Rate an Komplikationen und einer erhöhten Letalität assoziiert ist. Der Einsatz der α - und β -sympathomimetischen Katecholamine wird durch deren positiv chronotrope, peripher-vaskulär konstringierende und arrhythmogene Wirkung limitiert. Mit zu berücksichtigen ist der prinzipiell erhöhte Sauerstoff- und Energieverbrauch bei Substanzen, denen ein positiv inotroper adrenerger Wirkungsmechanismus zugrunde liegt.

Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation befindet sich das Herz in einer besonders vulnerablen Situation, da es nach einer Phase der Ischämie mit entsprechender Verminderung der energiereichen Substrate wieder die Perfusion des gesamten Organismus übernehmen muss. Neben einer eingeschränkten myokardialen Kontraktilität kann die Ventrikelökonomie durch die extrakorporale Zirkulation selbst verschlechtert werden. Die extrakorporale Zirkulation führt hierbei zu einer Freisetzung vasoaktiver Mediatoren, die wiederum zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer erhöhten rechts- und linksventrikulären Nachlast beitragen können. In dieser Situation sollte idealerweise die Steigerung der kardialen Kontraktilität nicht mit einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einhergehen.

In dieser klinischen Situation könnte der Einsatz von Levosimendan oder PDE-III-Inhibitoren vorteilhaft sein. Durch ihre rezeptorunabhängige Steigerung der myokardialen Kontraktilität und vasodilatierenden Komponente („Inodilatoren“) mit fehlender oder nur geringer Steigerung des O₂-Verbrauchs können sie - singulär eingesetzt - das Herzzeitvolumen und den Schlagvolumenindex bei moderaten chronotropen Effekten wirksam erhöhen. Insbesondere bei Patienten mit präoperativ eingeschränkter linksventrikulären

Ejektionsfraktion wurden diese positiven Aspekte für das Levosimendan in mehreren Metaanalysen beschrieben (196). Eine präemptive Levosimendan-Therapie, d.h. vollständige Aufsättigung unmittelbar präoperativ, könnte zusätzlich vorteilhaft sein (37).

Bei Patienten mit akuter, perioperativer Exazerbation oder durch die Operation ausgelöster Dekompensation einer schweren chronischen Herzinsuffizienz, bedingt durch eine dilatative, ischämische oder valvulär bedingte Kardiomyopathie, ist von einer Aktivierung multipler kardialer und systemischer Kompensationsmechanismen auszugehen (54, 322). Die Aktivierung des neurohumoralen Systems bedingt Veränderungen der Regulationsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems und hat damit nachhaltige Auswirkungen auf die therapeutische Beeinflussbarkeit. Wesentlich sind davon die Rezeptorensysteme betroffen. Die damit verbundene konsekutive Down-Regulation v.a. von kardialen β_1 -adrenergen Rezeptoren, hat ein vermindertes Ansprechen auf endogene und exogene Katecholamine zur Folge.

Die Effektivität einer Katecholamintherapie wird auch durch eine häufig bis zum Operationstag weitergeführte β -Blockertherapie limitiert. Hier weisen Katecholamine mit sowohl α - als auch β -mimetischen Effekten ungünstige Eigenschaften auf. Bei Patienten zeigte sich hier aufgrund des in dieser Situation dominanten α -mimetischen Effekts ein erhöhter periphervaskulärer Widerstand mit einem konsekutiv erniedrigten Herzzeitvolumen. Dabei ist darauf zu verweisen, dass die Rezeptoraffinität des jeweiligen β -Blockers dabei eine entscheidende Rolle spielt (344). Alternativ zur Stufentherapie mit Katecholaminen kann in diesen Situationen der alleinige Behandlungsansatz mit Levosimendan oder einem PDE-III-Inhibitor effektiv sein (408, 487).

Nach Meinung des Expertengremiums können bei Patienten unter β -Blockade PDE-III Inhibitor oder Levosimendan als Inotropika eingesetzt werden.

Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad C bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von 0.

8.3 Singuläre Gabe von PDE-III-Inhibitoren nach CPB

Zum singulären Einsatz fehlen derzeit immer noch adäquat gepowerte Studien mit harten Outcomekriterien, sodass hier noch ein erheblicher Forschungsbedarf besteht.

In diesem Zusammenhang sei auf die systematischen Review von Koster et al. verwiesen, in welcher die Autoren den Effekt von Milrinon bei kritisch kranken Patienten mit kardialer Dysfunktion untersuchten. Von den primär 31 eingeschlossenen klinisch, randomisierten Studien, wurden 16 in die endgültige Analyse eingeschlossen. 14 dieser Arbeiten (n=1611 Patienten) wiesen Angaben zur Letalität bis zu einem maximalen Follow-Up von einem Jahr auf (Bereich von 24 Stunden Letalität bis 1 Jahres Letalität) auf (RR 0,96; 95% CI 0,76-1,21). Ein signifikanter Effekt einer singulären Milrinontherapie auf Patienten-zentrierte Outcomeparameter konnte nicht nachgewiesen werden. Alle Analysen wiesen eine statistische und/oder klinische Heterogenität der Patienten, der Interventionen, der Vergleichsgruppen, des Outcomes und/oder des Studiendesigns auf (259). In allen Studien fehlten zudem Daten. Die Arbeitsgruppe von Birnbaum et al. untersuchte 20 Patienten nach unkomplizierter ACVB-Operation in einer randomisierten klinischen Studie hinsichtlich der hämodynamischen Effekte von Dopamin im Vergleich zu Enoximon. Als Vergleichsgruppe, wurden 20 Patienten eingeschlossen, die keiner inotropen Unterstützung bedurften. Im Vergleich zur Kontrollgruppe stieg das Herzzeitvolumen und der Schlagvolumenindex in beiden Gruppen signifikant an. Die prozentualen Veränderungen waren aber im direkten Vergleich zur Dopamingruppe in der Enoximongruppe doppelt so hoch. Verbunden mit der Gabe des PDE-III-Inhibitors war ein deutlicher Abfall des systemischen Gesamtwiderstandes, der sich in der Dopamin- und Kontrollgruppe nicht zeigte. Die Herzfrequenz stieg in der Dopamingruppe, wohingegen die Frequenz in der Enoximongruppe fiel, somit ließ sich das gesteigerte Herzzeitvolumen auf die Zunahme des Schlagvolumenindex zurückführen. Der MAD sank in beiden Interventionsgruppen, in der Enoximongruppe signifikant. Auffällig war ein starker Rückgang der diastolischen Blutdruckwerte in der Enoximongruppe (47).

In einer randomisierten klinischen Studie mit 120 Patienten nach elektivem aortokoronaren Bypass mit einem HZV $< 2,0 \text{ l/min/m}^2$ bei adäquatem PAOP wurden die hämodynamischen Wirkungen von Milrinon und Dobutamin miteinander verglichen. Beide Gruppen zeigten nach einer Stunde einen Anstieg des HZV. Dobutamin führte zu einer Steigerung von 55% und Milrinon von 36%. Dobutamin führte dabei zu einer signifikant größeren Steigerung des HZV bei ebenfalls signifikant gesteigener Herzfrequenz, mittlerem arteriellen Blutdruck und linksventrikulärem Schlagarbeitsindex. Die Gabe von Milrinon zeigte eine signifikante Abnahme des PAOP im Vergleich zur Dobutamingruppe. Die Erzielung der verbesserten hämodynamischen Ergebnisse waren in der Dobutamingruppe mit einer signifikant höheren

Inzidenz einer Hypertension und einer signifikant häufigeren Konversion vom Sinusrhythmus in ein Vorhofflimmern verbunden. Die Gabe von Milrinon führte signifikant häufiger zum Auftreten einer Sinusbradykardie (153).

Die Arbeitsgruppe von Royster et al. verglich in einer randomisierten plazebokontrollierten doppelblinden Studie die hämodynamischen Effekte von Adrenalin und Amrinon anhand von 40 Patienten nach ACVB-Operation. Sowohl die Gabe von Amrinon als auch von Adrenalin führte zu einer signifikanten Zunahme des Schlagvolumens und des HZV. Der systemische und pulmonalvaskuläre Widerstand sank in der Amrinon-Gruppe, nicht jedoch in der Adrenalingruppe. Adrenalin führte auch zu einer Zunahme des MAD und des mittleren pulmonalarteriellen Drucks. Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion stieg nach Gabe des PDE-III-Inhibitors signifikant, bei Adrenalingabe blieb sie nahezu unverändert (443).

8.4 Kombination von Katecholaminen und PDE-III-Inhibitoren nach CPB

Auch die Kombination von Katecholaminen und PDE-III-Inhibitoren zeigte bei schweren Low-cardiac-output-Syndromen vorteilhafte Effekte auf die hämodynamische Herz-Kreislauf-Situation. Allerdings fehlen auch hier adäquat gepowerte Studien mit harten Outcomekriterien, so dass hier noch ein erheblicher Forschungsbedarf besteht. Bei dieser pharmakologischen Kombination aus einer Steigerung der cAMP-Produktion durch die Wirkung der Katecholamine und eines verminderten Abbaus des cAMP durch einen PDE-III-Inhibitor resultieren positive Effekte auf die Hämodynamik.

Die Arbeitsgruppe von Vincent et al. zeigte anhand einer klinischen Studie von 12 kardiochirurgischen Patienten mit LCOS unter entweder singulärer Dobutamingabe oder in Kombination mit Dopamin und Noradrenalin die synergistischen Effekte einer Bolusgabe eines PDE-III-Inhibitors. Das HZV stieg signifikant nach Gabe des PDE-III-Inhibitors ohne Zunahme der Herzfrequenz und signifikante Veränderungen des MAD. Die rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke sanken, der linksventrikuläre Schlagvolumenarbeitsindex stieg konsekutiv. Der systemische Gesamtwiderstand sank signifikant (527).

Iversen et al. demonstrierten anhand von 13 kardiochirurgischen Patienten mit katecholaminrefraktärem LCOS, zum Teil mit IABP-Unterstützung die positiven Effekte einer Kombinationstherapie mit Katecholaminen und PDE-III-Inhibitoren auf die

Wiederherstellung eines ausreichenden Herzzeitvolumens. Das Herzzeitvolumen und der Schlagvolumenindex stiegen in der Patientengruppe signifikant, rechts- und linksatriale Drücke sanken dagegen signifikant. Die Herzfrequenz stieg moderat um durchschnittlich 5%, der MAD, der pulmonalvaskuläre und systemische Widerstand erniedrigten sich signifikant (228).

Die Arbeitsgruppe von Murday et al. (1993) untersuchte 19 Patienten, die trotz einer inotropen Unterstützung mit Dopamin, Adrenalin und Dobutamin ein LCOS aufwiesen. Nach Therapiemodifizierung mit Dopamin, Adrenalin und einem PDE-III-Inhibitor stieg innerhalb von 30 Minuten das HZV signifikant an, während sich der PAOP signifikant verringerte. Der systemische Gesamtwiderstand und die Herzfrequenz sanken maximal um 40%. Der MAD zeigte nur geringfügige Änderungen. Bei 7 Patienten wurde aufgrund eines stark gesunkenen diastolischen Druckes eine IABP implantiert (360).

Die Arbeitsgruppe von Royster et al. zeigte in einer randomisierten plazebokontrollierten doppelblinden Studie, dass die Kombination aus Adrenalin und Amrinon zu einem signifikantem Anstieg des Schlagvolumens im Vergleich zu einer Kontrollgruppe führte. Die resultierende Steigerung des Schlagvolumens war doppelt so hoch wie bei der singulären Gabe von einer der beiden Substanzen. Der systemische und pulmonalvaskuläre Widerstand sank mit der Kombinationstherapie bei einer signifikanten Zunahme der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion(443).

Heringlake und Mitarbeiter untersuchten in einer prospektiv randomisierten Untersuchung die metabolischen und renalen Effekte von Adrenalin im Vergleich mit Milrinon bei Patienten, die mit einem LCOS nach CABG auf der Intensivstation aufgenommen wurden. Das LCOS wurde definiert als $CI < 2,2 \text{ l/min/m}^2$, ZVD 12 – 15 und PAOP 15 bis 18 mmHg nach Optimierung des mittleren arteriellen Blutdrucks mittels Noradrenalin oder Natriumnitroprussid auf 65 bis 90 mmHg. Nach präoperativem Einverständnis wurden 251 Patienten über einen 15-Monatszeitraum im Hinblick auf ein unmittelbar postoperativ neu aufgetretenes LCOS gescreent. Vierzig Patienten zeigten bei Aufnahme auf der Intensivstation ein LCOS, von denen allerdings nur 18 Patienten seitens der behandelnden Ärzte eingeschlossen und mit Adrenalin ($n = 7$) oder Milrinon ($n = 11$) behandelt wurden. Die hämodynamischen Zielwerte ($CI \geq 3 \text{ l/min/m}^2$) wurden in beiden Gruppen vergleichbar rasch erreicht, es zeigte sich allerdings ein signifikant ungünstigeres plasmatisches Laktat/Pyruvat-Verhältnis, eine signifikant erhöhte Blutglukose sowie erhöhte Konzentration von

Biomarkern einer renal tubulären bzw. glomerulären Schädigung (Alpha-1-microglobulin und Cystatin C) (204).

Van der Maaten und Mitarbeiter untersuchten den präventiven Effekt von Enoximon auf die linksventrikuläre diastolische Funktion nach Klappenersatz bei Aortenstenose über eine Analyse der transmitralen Flowgeschwindigkeitsverhältnisse und -veränderungen und end-diastolischen Druck-Flächen-Relationen. In dieser prospektiv randomisierten Studie wurden 34 Patienten eingeschlossen, die sich einem elektiven AK-Ersatz unterzogen. Patienten der Enoximon-Gruppe (n=17) erhielten einen Bolus von 0,35 mg/kgKG Enoximon (0,15 mg/kgKG vor Aortenabklemmung und 0,2 mg/kgKG additiv in der Kardioplegielösung). Die individuellen Druck-Flächen-Relationen (PAOP vs. linksventrikuläre end-diastolische Fläche) wurden unter Volumenbelastung durch passives Anheben der Beine vor und nach der Operation unter geschlossenem Thorax bestimmt. In der Analyse der Veränderungen der transmitralen Flowverhältnisse konnte eine Erhöhung der atrialen Füllungsfraktion in der Enoximon-Gruppe nachgewiesen werden, was hinweisend auf eine verbesserte atriale systolische Funktion ist. Die unveränderten systolischen pulmonal-venösen Flussgeschwindigkeiten verglichen mit dem Abfall in der Kontrollgruppe nach Volumenbelastung unterstützt weiter die Hypothese vom Erhalt der linksatrialen Reservoirfunktion durch Enoximon bei gleichzeitig fehlenden Hinweisen auf eine Abnahme der linksventrikulären Steifigkeit (520).

Feldmann et al. untersuchten den Effekt einer niedrigdosierten oralen Therapie mit Enoximon bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz auf die Möglichkeiten einer Entwöhnung von der intravenösen Inotropikatherapie. In diese randomisierte, plazebokontrollierte Studie wurden 201 Patienten eingeschlossen. Patienten unter intermittierender intravenöser Inotropikatherapie wurden mit 25 oder 50mg der Studienmedikation drei Mal täglich therapiert. Patienten unter kontinuierlicher i.v. Inotropikatherapie erhielten 50 oder 75 mg der Studienmedikation über eine Woche, welche folgend auf 25 oder 50mg reduziert wurde. Die Überlebensrate bei nicht bestehender Inotropikaabhängigkeit wurde bis zu 182 Tage untersucht. 30-Tage nach Weaning von einer bestehenden Inotropikatherapie waren 51 (51%) der Patienten aus der Plazebo-Gruppe und 62 (61.4%) Patienten der Enoximon-Gruppe am Leben und i.v. inotropikafrei (unangepasster primärer Endpunkt $p=0,14$, angepasst für die Ätiologie $p=0,17$). Nach 60-Tagen betrug die Entwöhnungsrate 30% in der Plazebo- und 46,5% in der Enoximon-Gruppe (angepasste $p=0,016$). Kaplan-Meier-Kurven

wiesen einen Trend zu einer Abnahme in der Zeit bis zum Versterben oder einer Wiederaufnahme der i.v. Inotropikatherapie über die 182-Studientage Periode auf (hazard ratio 0,76; 95% CI 0,55-1,04) in der Plazebogruppe und eine Reduktion des Risikos der Wiederaufnahme der i.v. Inotropikatherapie nach 60 Tagen (0,62; 95% CI 0,43-0,89; $p = 0,009$) und 90 Tagen (0,69; 95% CI 0,49-0,97; $p = 0,031$) nach Weaning in der Enoximon-Gruppe auf. Kein Vorteil konnte für Enoximon gegenüber dem Plazebo für ein Weaning in der Phase zwischen 0-30 Tagen nachgewiesen werden, jedoch deuten die Daten daraufhin, dass eine niedrig dosierte orale Therapie mit Enoximon bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten eine Entwöhnung von i.v. Inotropika bis zu 90 Tage unterstützt (137).

8.5 Prophylaktische Gabe von PDE-III-Inhibitoren zum Weaning vom CPB

Der prophylaktische Einsatz von PDE-III-Inhibitoren vor Abgang vom kardiopulmonalem Bypass ist bei Patienten mit bereits präoperativ eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und zu erwartenden Schwierigkeiten bei der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine untersucht worden. Dieser präventive Ansatz der Gabe von PDE-III-Inhibitoren scheint den Bedarf an inotropen Substanzen zum Weaning von der Herzlungenmaschine und in der unmittelbar postoperativen Phase reduzieren zu können. Auch hier liegt nur schwache Evidenz vor.

Die Arbeitsgruppe von Butterworth et al. untersuchte die Effekte einer Amrinon-Bolusgabe mit anschließender kontinuierlicher Infusion vor dem Weaning von der HLM in einer randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie anhand von 39 Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion. 14 von 19 Patienten in der Kontrollgruppe, aber nur einer von 20 Patienten aus der Amrinon-Gruppe, benötigten zum Abgang vom kardiopulmonalen Bypass eine inotrope Unterstützung mit Adrenalin. 14 Patienten in der Kontrollgruppe und 17 Patienten aus der Amrinon-Gruppe benötigten eine Phenylephringabe, um einen systolischen Druck > 90 mmHg zu gewährleisten. Eine antiarrhythmische Therapie benötigten 4 Patienten der Versuchsgruppe und 3 Patienten der Kontrollgruppe. Hinsichtlich des Outcomes der Studienpatienten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Lobato et al. 1998 untersuchten in einer randomisierten plazebokontrollierten Studie 21 Patienten mit einer moderat eingeschränkten linksventrikulären Funktion (LVEF 30-50%). 11 Patienten erhielten vor Ende der extrakorporalen Zirkulation eine 'loading dose' Milrinon,

die Kontrollgruppe mit 10 Patienten einen Bolus isotoner Kochsalzlösung. Alle Patienten konnten erfolgreich beim ersten Versuch von der HLM geweant werden. 8 Patienten aus der Kontrollgruppe benötigten eine inotrope Unterstützung mit Dobutamin, um hämodynamisch stabile Verhältnisse zu erzielen. Im Gegensatz dazu war der Einsatz inotroper Substanzen in der Milrinon-Gruppe nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses nicht erforderlich. 3 Patienten der Versuchsgruppe bedurften 30 Minuten nach HLM-Abgang einer Dobutamingabe. Der Einsatz von Phenylephrin zur Stabilisierung des arteriellen Mitteldruckes war bei 5 Patienten der Milrinon-Gruppe und bei 2 Patienten der Kontrollgruppe erforderlich. Die Analyse der hämodynamischen Parameter zeigte keine signifikanten Unterschiede bei der Herzfrequenz, wohingegen das Herzzeitvolumen und die mittels TEE gemessene FAC in der PDE-III-Inhibitor-Gruppe signifikant größer war (124). Der periphere Gesamtwiderstand war erwartungsgemäß signifikant geringer in der Interventionsgruppe.

Korrespondierende Ergebnisse bei der prophylaktischen Gabe von Milrinon vor Abgang von der Herzlungenmaschine zeigten auch Kikura et al. (253).

Lewis et al. untersuchten die Effekte einer prophylaktischen Gabe eines PDE-III-Inhibitors als Bolus plus anschließender kontinuierlicher Infusion vor Abgang von der HLM in einer randomisierten doppelblinden, plazebokontrollierten klinischen Studie anhand von 229 Patienten. Phenylephrin und Nitroglyzerin wurde zur Titrierung des arteriellen Mitteldrucks von < 55 mmHg während des kardiopulmonalen Bypass und von > 65 mmHg nach Abgang von der HLM, genutzt. Die Patientengruppe, die Amrinon erhalten hatte, zeigte ein signifikant geringeres Auftreten eines gescheiterten Weaningversuches, der durch einen $MAD < 65$ mmHg, ein $HZV < 2,0$ l/min/m², einen $PAOP > 25$ mmHg, eine sichtbare ventrikuläre Dilatation oder Dysfunktion oder das Auftreten elektrokardiographischer Ischämiezeichen oder Rhythmusstörungen definiert war. Nach Abgang von der HLM war der Bedarf an Phenylephrin in der PDE-III-Inhibitorgruppe signifikant höher, in Bezug auf den Bedarf an zusätzlichen inotropen Substanzen, einer intraaortalen Gegenpulsation und dem Auftreten von Arrhythmien unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. Die Gesamtaufenthaltsdauer und die Letalität während der Hospitalisierung unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (296).

8.6 Levosimendan

Hinsichtlich des Kalzium-Sensitizers Levosimendan liegt aus den letzten Jahren eine umfangreiche Anzahl von Veröffentlichungen für den klinischen Einsatz in der Kardiochirurgie vor.

Die Arbeitsgruppe von Landoni et al. untersuchte in einer Meta-Analyse 10 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 440 kardiochirurgischen Patienten, die entweder Levosimendan oder eine alternative Kontroll-Therapie erhielten. 8 Studien umfassten HLM-Eingriffe und 2 Studien Eingriffe ohne HLM. Als Kontroll-Therapie diente in 4 Studien eine Placebo-Gabe und in jeweils 3 Studien entweder Milrinon oder Dobutamin. 235 Patienten wurden in eine Levosimendan-Gruppe und 205 Patienten in eine Kontroll-Gruppe randomisiert. Es zeigte sich in der gepoolten Analyse eine signifikante Letalitätsreduktion für die Levosimendan-Therapie 11/235 (4,7%) (OR 0,35; 0,18 – 0,71) versus 26/205 (12,7%). Zusätzlich konnte eine signifikant geringere Inzidenz an postoperativem Vorhofflimmern gezeigt werden; 40/175 (22,9%) versus 59/156 (31,4%), (OR 0,48; 0,29-0,78). Die Meta-Analyse zeigte weiter eine signifikant geringere Inzidenz myokardialer Infarkte auf Basis von 336 Patienten (1,1% versus 5,9%, OR 0,26; 0,07-0,97) und akutem postoperativen Nierenversagen auf Basis von 228 Patienten (6,7% versus 23,9%, OR 0,26; 0,12-0,60). Eine Subgruppenanalyse bestätigte die signifikante Letalitätsreduktion für die Levosimendan-Subgruppe bei HLM-Operationen (11/202 Patienten (5,4%) versus 26/188 Patienten (14,2%) (OR 0,38; 0,19-0,76). Auch für die Kontroll-Untergruppen, die mit Dobutamin oder Milrinon behandelt wurden, zeigte sich eine signifikante Letalitätsreduktion. Für die Subgruppe, die ohne HLM operiert wurde, konnte keine signifikante Letalitätsreduktion nachgewiesen wurde (278).

In einer früher publizierten Meta-Analyse der gleichen Arbeitsgruppe konnte ein signifikant geringerer Anstieg der postoperativen Troponin-Werte im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (Gewichtete durchschnittliche Differenzen (MWD) -2,5 (-3,86 - -1,14) ng/ml) auf Basis von 139 Patienten gezeigt werden. Hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer, der ITS-Liegezeit und der postoperativen Beatmungsdauer ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Levosimendan-Gruppe und der Kontroll-Gruppe (560) .

In einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Untersuchung der hämodynamischen Effekte von Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin bei einer akuten Herzinsuffizienz von Follath et al. zeigte sich eine effektivere Wirkung von Levosimendan bei

der Steigerung der kardialen Leistung im Vergleich zu Dobutamin und eine reduzierte Letalität. Allerdings beinhaltete die Studie nur einen sehr geringen Anteil von postoperativen kardiochirurgischen Patienten mit einem LCOS (13).

Die Arbeitsgruppe von Nijhawan et al. untersuchte anhand einer randomisierten, doppelblinden klinischen Untersuchung von 18 Patienten nach einer aortokoronaren Revaskularisierung die hämodynamischen Effekte von Levosimendan nach einer Bolusgabe vor Weaning vom CPB und einer kontinuierlichen Infusion über 6 Stunden nach Abgang von der HLM. Die Herzfrequenz stieg signifikant in der Levosimendangruppe innerhalb der ersten Stunde dosisabhängig an, nach 2 Stunden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen. Der MAD sank im Vergleich zur Placebogruppe. Das HZV und das Schlagvolumen waren in der Levosimendangruppe signifikant höher, der systemische Gesamtwiderstand signifikant geringer. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des ZVD, des MPAP und des PAOP zwischen den Gruppen. Die Gruppe mit höherer Levosimendan-Dosierung zeigte einen signifikanten Abfall des pulmonalvaskulären Widerstandes. Keine signifikanten Unterschiede waren bei der arteriellen und gemischtvenösen Sättigung und der pulmonalen Shuntfraktion zwischen den Gruppen feststellbar. Das Sauerstoffangebot und der -verbrauch waren in der höherdosierten Levosimendangruppe höher im Vergleich zur niedrigdosierten Levosimendangruppe und der Placebogruppe. Hinsichtlich der Inzidenz supraventrikulärer und ventrikulärer Rhythmusstörungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (372).

Lilleberg et al. untersuchten in einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie die hämodynamischen Effekte von Levosimendan nach ACVB-Operation anhand von 23 Patienten mit einer LVEF > 30%. Abhängig von der Dosierung stiegen das Herzzeitvolumen, das Schlagvolumen und die Herzfrequenz signifikant im Vergleich zur Placebogruppe, der mittlere arterielle Druck sank dosisabhängig signifikant. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des systemischen und pulmonalvaskulären Widerstandes und eine Reduktion des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks. Keine signifikanten Veränderungen der rechts- und links-ventrikulären Füllungsdrücke wurden beobachtet. Die pulmonale Shuntfraktion nahm im Vergleich zur Placebogruppe signifikant zu. Der koronararterielle Blutfluss nahm mit Levosimendan-Gabe bei einer statistisch nicht signifikanten myokardialen Zunahme des O₂-Verbrauchs ebenfalls zu (300).

Die Arbeitsgruppe von Tritapepe et al. untersuchte in einer doppelblinden randomisierten plazebokontrollierten Studie (n=24) den Effekt einer Levosimendan-Bolusgabe (24 µg/kgKG) 10 Minuten vor HLM auf den postoperativen Troponin-I-Verlauf nach elektiver koronarer Revaskularisierung. Nach Bolusgabe von Levosimendan entwickelte ein Patient eine therapiebedürftige Hypotension. Zum HLM-Abgang erfolgte eine Dobutamingabe bei Vorliegen eines CI < 2,0 l/min/m² und einem MAD < 65 mmHg bei einem gleichzeitigen PAOP > 15 mmHG initial mit 5 µg/kg/min. Eine Dobutamin-Gabe war bei einem Patienten in der Levosimendan-Gruppe und bei 3 Patienten in der Kontrollgruppe mit einer maximalen Dosis von 7 µg/kgKG/min erforderlich. Im postoperativen Verlauf wies die Levosimendan-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe über einen 24-stündigen Zeitraum einen signifikant höheren CI auf. Die hämodynamischen Parameter MAD, PAOP und ZVD unterschieden sich nicht signifikant voneinander. In der Levosimendan-Gruppe konnte ein im Vergleich zum Ausgangswert signifikant geringerer SVRI verzeichnet werden. Die postoperativen Troponin I-Werte waren über einen Zeitraum von 48 h in der Levosimendan-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Placebogruppe. Eine postoperativ neuaufgetretene signifikante myokardiale Ischämie im EKG wurde bei einem Patienten in der Interventionsgruppe und bei 2 Patienten in der Kontrollgruppe diagnostiziert. Postoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf neuaufgetretenes Vorhofflimmern, Notwendigkeit einer Schrittmachertherapie, Therapie mit positiv inotropen Substanzen, Dauer der Nachbeatmung, Dauer der ITS-Therapie und dem Krankenhausaufenthalt (512).

Tasouli et al. untersuchten 45 konsekutive Patienten mit einer LVEF < 35% und einem NYHA III-IV-Status hinsichtlich des Zeitpunktes einer Therapie mit Levosimendan bei kardiochirurgischen Eingriffen. Die Patientenpopulation setzte sich aus 16 ACVB-Patienten, 7 Patienten mit Klappenersatz und 22 Patienten mit einem Kombinationseingriff zusammen. Einschlusskriterien war ein CI < 2,0 l/min/m² und ein PAOP > 18 mmHG. Es erfolgte eine Randomisierung in zwei Gruppen, die sich hinsichtlich des Therapiebeginns entweder bereits intraoperativ oder erst am zweiten postoperativen Tag auf ITS unterschieden. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das Alter und die HLM- respektive Klemmzeit voneinander. Es erfolgte eine additive Therapie mit Levosimendan zusätzlich zur Standardtherapie mit Adrenalin 0,08-0,1 µg/kgKG/min, Dobutamin 8-10 µg/kgKG/min und IABP. Die Gabe von Levosimendan erfolgte mit 0,1 µg/kgKG/min über 24h bis maximal 48h

ohne Bolusgabe in Kombination mit Noradrenalin um einen $\text{MAD} > 70 \text{ mmHg}$ zu gewährleisten. Die OP-Interventionsgruppe wies im Vergleich zur ITS-Interventionsgruppe eine signifikant kürzere ITS-Liegedauer (5 (4-6) d) vs. 8 (6-15) d) und eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer (9 (8-11) d) versus 15 (11-29) d) auf. 4 Patienten in der ITS-Interventionsgruppe verstarben auf Grund eines Multiorganversagens im Rahmen einer Sepsis. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Beatmungsdauer, dem postoperativem Kreatininanstieg und dem Bedarf einer Nierenersatztherapie (501).

Die Arbeitsgruppe von Al-Shawaf et al. untersuchte in einer randomisierten klinischen Studie Levosimendan versus Milrinon bei einem LCOS nach CABG-Operation anhand von 40 Patienten mit einer $\text{LVEF} \leq 35 \%$. Einschlusskriterien der Studie waren ein LCOS, im Zeitfenster von 12 Stunden nach der OP auftretend, definiert als ein $\text{CI} \leq 2,2 \text{ l/min/m}^2$, ein $\text{PAOP} \geq 18 \text{ mmHg}$, ein $\text{MAD} \leq 50 \text{ mmHg}$ und eine $\text{SVR} \leq 1500 \text{ dyn/sek/cm}^5$. Zusätzliche Kriterien waren ein NIDDM Typ II eingestellt mit Sulfonylharnstoffen, eine elektive Koronarrevaskularisierung und eine $\text{LVEF} \leq 35 \%$. Sieben Patienten entwickelten kein LCOS, ein Patient wies eine postoperative Hypothermie auf, 1 Patient entwickelte eine signifikante Blutung und 1 Patient wies eine persistierende ST-Hebung auf, die eine Re-Sternotomie mit RCA-Bypass erforderlich machte. 14 Patienten wurden in die Levosimendan-Gruppe und 16 Patienten in die Milrinon-Gruppe randomisiert. Die prä- respektive intraoperativen Basisdaten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Hämodynamische Zielparameter der Studie waren ein $\text{CI} \geq 2,4 \text{ l/min/m}^2$, ein $\text{MAD} \geq 70 \text{ mmHg}$, ein $\text{PAOP} < 18 \text{ mmHg}$ und eine $\text{SVR} \leq 1200 \text{ dyn/sek/cm}^5$. Eine Bolus-Gabe zum HLM-Abgang erhielten 8 Patienten in der Levosimendan-Gruppe (12 µg/kgKG) und 10 Patienten in der Milrinon-Gruppe (50 µg/kgKG). Die restlichen Patienten erhielten eine Bolus-Gabe innerhalb von 4 h nach HLM-Abgang. In der Levosimendan-Gruppe erfolgte eine kontinuierliche Gabe von 0,1 bis $0,2 \text{ µg/kg/min}$ und in der Milrinon-Gruppe eine kontinuierliche Gabe von 0,3 bis $0,5 \text{ µg/kg/min}$ über 24 h. Bei einem $\text{MAD} \leq 60 \text{ mmHg}$ und einem $\text{SVR} \leq 600 \text{ dyn/sek/cm}^5$ erfolgte eine Noradrenalin-Gabe. Bei weiterbestehender Hypotension und einer Noradrenalin-Gabe $> 0,1 \text{ µg/kg/min}$ erfolgte eine IABP-Implantation. Über die gesamte Studienperiode (48h) lag der CI in der Levosimendan-Gruppe signifikant höher als in der Milrinon-Gruppe ($3,5 \pm 0,75 \text{ l/min/m}^2$ vs. $3,3 \pm 0,8 \text{ l/min/m}^2$), des weiteren zeigten sich auch signifikant höhere Werte hinsichtlich der SvO_2 ($73\% \pm 6\%$ vs. $70\% \pm 7\%$). Signifikant niedriger

lagen die Werte für die O_2ER ($25\pm5\%$ vs. $27\pm6\%$), den PAOP (13 ± 3 mmHg vs. 14 ± 3 mmHg) und die SVR (936 ± 330 sek/cm⁻⁵ vs. 1050 ± 416 dyn/sek/cm⁻⁵). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Herzfrequenz, MAD, ZVD, SV, Laktat und postoperativen Troponin-Werten. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bei der Noradrenalin-Dosis. Kein Patient bedurfte einer IABP-Implantation. Die Inzidenz kardialer Arrhythmien lag bei jeweils 50%, 6 Patienten entwickelten ein VHF und eine ventrikuläre Arrhythmie trat in der Levosimendan-Gruppe auf, in der Milrinon-Gruppe entwickelten 8 Patienten VHF. Ein Patient in der Milrinon-Gruppe entwickelte ein dialysepflichtiges Nierenversagen. Die postoperative Beatmungsdauer lag in der Levosimendan-Gruppe bei $1,4\pm1,3$ Tage und in der Milrinon-Gruppe bei $2,7\pm2,75$ Tagen. Die ITS-Aufenthaltsdauer korrespondierend bei $7,7\pm10,5$ Tagen versus 13 ± 33 Tage (6).

Die Arbeitsgruppe von Levin et al. verglich anhand von 137 Patienten in einer randomisierten klinischen Studie Levosimendan oder Dobutamin bei einem postoperativ bestehendem LCOS. Einschlusskriterien waren ein $CI < 2,2$ l/min/m², ein PAOP ≥ 16 mmHG und eine $SvO_2 < 60\%$ innerhalb der ersten 6 h nach Intervention. Es erfolgte eine Randomisierung der Patienten in eine Levosimendan-Gruppe mit einer Bolus-Gabe von 10 µg/kgKG über eine Stunde mit konsekutiver kontinuierlicher Gabe von 0,1 µg/kgKG/min über 24 h oder eine Dobutamin-Gabe mit initial 5 µg/kgKG/min mit Steigerung bis 12,5 µg/kgKG/min bei weiter bestehendem LCOS. Bei weiterbestehendem LCOS erfolgte eine Therapieeskalation primär mit Milrinon (0,375 µg/kgKG/min) und sekundär mit Adrenalin (1-10 µg/min). Es wurden 69 Patienten in die Levosimendan-Gruppe (LVEF 36,3%) und 68 Patienten in die Dobutamin-Gruppe (LVEF 38,2%) randomisiert. Die mittlere Dobutamindosis lag bei 9,2 µg/kgKG/min (8-11) bei Patienten ohne vorhergehende Beta-Blockade und bei 10,5 µg/kgKG/min (8-13) mit vorheriger Beta-Blockade. Innerhalb des gesamten Studienzeitraums über 48 h zeigte sich in der Levosimendan-Gruppe durchgehend ein signifikant höherer CI, durchgehend signifikant höhere SvO_2 -Werte ($> 70\%$) im Vergleich zur Dobutamin-Gruppe mit durchschnittlich max. 64,1% nach 48 h bei einem signifikant geringerem PAOP. Hinsichtlich der Herzfrequenz und des MAD zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Gesamtletalität lag bei 16,8%, in der Levosimendan-Gruppe bei 8,7% und in der Dobutamin-Gruppe bei 25%. Es zeigte sich eine signifikant geringere Letalität in der Levosimendan-Gruppe (OR 0,29; 95%CI 0,09-0,85). Es erfolgte eine signifikant häufigere IABP-Implantation in der Dobutamin-Gruppe (14,7%) im

Vergleich zur der Levosimendan-Gruppe (2,9%) (OR 0,17; 95%CI 0,03 – 0,89). Der Einsatz von Milrinon war in der Levosimendan-Gruppe signifikant weniger häufig erforderlich (8,7% vs. 36,8%), ebenso der Einsatz von Adrenalin (2,9% vs. 14,7%). Der Einsatz von Vasopressoren war in der Dobutamin-Gruppe ebenso signifikant häufiger notwendig als in der Levosimendan-Gruppe (25% vs. 17,6%, OR 0,29; 95%CI 0,11-0,75). Die durchschnittliche ITS-Liegedauer lag bei 88 h; in der Levosimendan-Gruppe bei 66h (IQR 58-74 h) und in der Dobutamin-Gruppe bei 158 h (IQR 106-182 h) ($p < 0,05$). Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich für die Dobutamin-Gruppe eine signifikant höhere Rate für postoperative Infarkte, eine Vasoplegie, ein akutes Nierenversagen, eine ventrikuläre Arrhythmie, ein SIRS und eine Sepsis respektive eine prolongierten Beatmungsdauer (295).

Maharaj et al. untersuchten in einer Metanalyse randomisierter Studien die Auswirkungen einer Levosimendanthherapie auf die Letalität nach koronaren Revaskularisationen (PCI, CABG). Die Quellenanalyse erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer unter prädefinierten Bedingungen. Eingeschlossen wurden 17 Studien mit insgesamt 729 Patienten. Levosimendan zeigte sich nach Analyse der Daten assoziiert mit einer reduzierten Letalität nach koronarer Revaskularisation (19/386 Levosimendan-Gruppe vs. 39/343 Kontroll-Gruppe; odds ratio (OR) 0,40; 95% Konfidenzintervall (CI) 0,21-0,76, p (Gesamteffekt)= 0,005, p (Heterogenität)= 0,33, I^2 = 12% in der Gesamtgruppe von 729 Patienten). Levosimendan wies ebenfalls einen positiven Effekt auf den CI (Standardabweichung 1,63, 95% CI 1,43-1,83, p (Gesamteffekt)<0,00001), die Intensivstationsverweildauer (random effects model, Mittelwert -26,18 Stunden, 95% CI 46,20-6,16; p (Heterogenität) <0,00001, I^2 =95%, p (Gesamteffekt) =0,01), die Reduktion von postinterventionellem Vorhofflimmern (OR 0,54, 95% CI 0,36-0,82, p (Effekt) =0,004, p (Heterogenität) 0,84, I^2 =0% für 465 Patienten) und Troponin-I-Level, als Marker myozytärer Schädigung (Mittelwert -1,59, 95% CI 1,78-1,40, p (Gesamteffekt) <0,00001, p (Heterogenität) <0,00001, I^2 =95%) (317).

Koster et al. untersuchten unter ähnlicher Zielsetzung in einem systematischen Review mit Metaanalyse und sequenzieller Studienanalyse den Effekt von Levosimendan auf ein low cardiac output syndrome bei kritisch kranken Patienten. Die Analyse der Arbeiten erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer unter Nutzung der Cochrane Collaboration Methodik. Insgesamt wurden 88 Studien in das systematische Review eingeschlossen und 49 Studien ($n=6688$) in die Metaanalyse. In den eingeschlossenen Studien wurde Levosimendan mit Plazebo, Kontrollinterventionen (prophylaktische IABP) und anderen Inotropika (Dobutamin,

Enoximon, Milrinon) verglichen. Die eingeschlossenen Kohorten zeigten sich hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten heterogen (Sepsis, CHF/AHF, Rechtsherzinsuffizienz, LCOS nach CABG und/oder Klappeninterventionen). In einer isoliert gepoolten Analyse aller 14 Studien, die kritisch kranke Patienten nach kardiochirurgischer Intervention untersuchten (n=1872), konnte eine Assoziation zwischen Levosimendan und dem Parameter Letalität nachgewiesen werden (RR 0,52, 95 % CI 0,37–0,73 vs. RR 1,02, 95 % CI 0,48–2,16). In der Subgruppenanalyse in welcher Levosimendan gegen Placebo (sieben Studien, 1259 Patienten) und IABP (eine Studie, 60 Patienten) analysiert wurde, zeigte sich keine Assoziation zwischen Levosimendantherapie und einer reduzierten Letalität in der Nachuntersuchung. Die Subgruppenanalyse, in welcher Levosimendan mit anderen Inotropika verglichen wurde, zeigte eine Assoziation zwischen Levosimendan und einer erniedrigten Letalität (RR 0,41, 95 % CI 0,22–0,75) (260).

Lahtinen et al. untersuchten in einer prospektiven, randomisierten, plazebokontrollierten Studie den Effekt von Levosimendan auf die Inzidenz postoperativer Herzinsuffizienz nach kardiochirurgischen Eingriffen. Herzinsuffizienz wurde definiert als CI <2,0L/min/m² oder als Weaningversagen von der Herz-Lungen-Maschine, welche einen Inotropikabedarf für mindestens 2 Stunden postoperativ erforderte. 200 Patienten, welche sich einer Herzklappenoperation oder Kombinationsoperation mit CABG unterzogen wurden eingeschlossen. Die Patienten erhielten nach Randomisation über 24-Stunden eine Placeboinfusion oder Levosimendan mit einem initialen Bolus von 24 µg/kg über 30-Minuten und einer folgenden Dosis 0,2 µg/kg/min über die folgenden 23,5 Stunden. Eine neu auftretende postoperative Herzinsuffizienz zeigte sich in der Levosimendangruppe verglichen mit dem Placebotherapiearm weniger häufig: 15 Patienten Levosimendan (15%) vs. 59 Patienten Placebogruppe (58%) (risk ratio 0,26; 95% Konfidenzintervall (CI) 0,16–0,43; p < 0,001). Adrenalin wurde seltener in der Levosimendangruppe benötigt (risk ratio 0,11; 95% CI 0,01– 0,89, p =0,005). Eine IABP wurde im Therapiearm bei einem Patienten (1%) und bei neun Patienten (9%) der Kontrollgruppe benötigt (risk ratio 0,11; 95% CI 0,01– 0,87, p = 0,018). Das kardiale Enzymmuster (CK-MB), als Indikatoren einer myozytären Schädigung, waren in der Levosimendangruppe am ersten postoperativen Tag erniedrigt (p=0,011). Die Krankenhaus- und 6-Monats-Letalität war zwischen beiden Gruppen vergleichbar, ebenso imponierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezogen auf schwere postoperative Organversagen. 83 Patienten der Levosimendangruppe wiesen eine

Hypotonie auf, die mit Noradrenalin behandelt werden musste, verglichen mit 52 Patienten in der Placebogruppe ($p < 0,001$) (273).

Harrison et al. untersuchten in einer Metaanalyse den Effekt von Levosimendan auf das Überleben und Komplikationen nach kardio-chirurgischen Eingriffen, bei Patienten mit und ohne präoperativ bestehende systolische Dysfunktion. In die Studie wurden 14 randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 1155 Patienten eingeschlossen. Es erfolgte eine Subgruppenbildung über die Ejektionsfraktion. Patienten mit einer EF $< 40\%$ wurden in eine niedrig-EF-Gruppe eingeschlossen. In der gepoolten Analyse der Daten zeigte sich eine Reduktion der Letalität unter Levosimendan (Risikodifferenz $-4,2\%$; 95% CI $-7,2\%$, $-1,1\%$; $p = 0,008$). In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass dieser Vorteil auf die Studien mit Patienten niedriger EF beschränkt war (Risikodifferenz $-7,0\%$; 95%CI $-11,0\%$, $-3,1\%$; $p < 0,001$). Kein Vorteil wurde in der Subgruppe mit einer EF $> 40\%$ beobachtet (Risikodifferenz $+1,1\%$; 95% CI $-3,8\%$, $+5,9\%$; $p = 0,66$). Signifikante Unterschiede konnten ebenfalls bezogen auf die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren (Dialyse) (Risikodifferenz $-4,9\%$; 95% CI $-8,2\%$, $-1,6\%$; $p = 0,003$), myokardiale Schädigung (kardiale Biomarker und/oder EKG-Veränderungen) (Risikodifferenz $-5,0\%$; 95% CI $-8,3\%$, $-1,7\%$; $p = 0,003$) und postoperatives Vorhofflimmern (Risikodifferenz $-8,1\%$; 95% CI $-13,3\%$, $-3,0\%$; $p = 0,002$) nachgewiesen werden (196).

Greco et al. untersuchten ebenfalls in einer Metaanalyse den Effekt von Inodilatoren auf die Letalität. Die Einschlusskriterien stellten Randomisierung für eine Behandlung mit mindestens einem Therapiearm mit Dobutamin, Enoximone, Levosimendan oder Milrinone dar, bei gleichzeitiger Therapie mindestens eines Kontrollarms mit einem der zuvor genannten Inodilatoren oder einem Placebo bei kardiochirurgischen Patienten (CABG, OPCABG, Klappeneingriffe, Kombinationseingriffe). Den primären Endpunkt stellten Unterschiede hinsichtlich der Letalität zum spätesten Follow-Up-Termin dar. In die Analyse wurden 46 Studien mit insgesamt 2647 Patienten eingeschlossen (Veröffentlichungen zwischen 1995 – 2014). In der statistischen Analyse der Daten imponierte, dass lediglich Levosimendan mit einer Reduktion der Letalität unter Vergleich mit Placebo assoziiert war (posterior mean der Odds Ratio $= 0,48$, 95% CrI $0,28 - 0,80$). In der späteren Verteilung der Wahrscheinlichkeit für die beste und schlechteste Therapie zeigte sich dass Levosimendan bezogen auf das Überleben nach kardiochirurgischen Eingriffen den anderen Inodilatoren überlegen war (168).

Landoni et al. untersuchten in einer großen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie die Levosimendangabe bei Patienten, die entweder eine präoperative, hochgradig eingeschränkte LVEF $\leq 25\%$ hatten, intraoperativ hohe Katecholamindosen zum Weaning der HLM benötigten oder auf der Intensivstation ein LCOS entwickelten. Die Levosimendangabe konnte hier dementsprechend zu unterschiedlichen Zeiten begonnen werden. Primäres Outcome war die 30-Tage Letalität. Die Autoren konnten nach Einschluss von 506 Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das primäre Outcome finden (Levosimendangruppe 32 Patienten (12,9%) vs. Placebogruppe 33 Patients (12,8%); absolute Risikodifferenz 0,1 %; 95% Konfidenzintervall [CI] -5,7 – 5,9; $p=0,97$). Auch in Bezug auf die sekundären Endpunkte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden (277).

Eine weitere multizentrische Studie untersuchte die Gabe von Levosimendan direkt nach Narkoseeinleitung bei Patienten mit einer Bypassoperation oder einem Kombinationseingriff (CABG und Klappe) und einer LVEF $\leq 40\%$ im Vergleich zu Placebo. Die Patienten erhielten ab Narkosebeginn über 24 Stunden kontinuierlich entweder 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ Levosimendan oder Placebo. Das primäre Outcome war eine Kombination aus der Gabe von Katecholaminen für länger als 48 Stunden, die Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufuntersützung in der postoperativen Phase und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens während des ITS-Aufenthaltes. Wenn bei einem Patienten einer dieser 3 Faktoren auftrat, war der primäre Endpunkt erreicht. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Krankenhausletalität, 28-Tage und 180-Tage Letalität. Von den 336 randomisierten Patienten, konnten 333 in die abschließende Analyse aufgenommen werden. Der primäre Endpunkt trat bei 87 Patienten (52%) in der Levosimendangruppe und bei 101 Patienten (61%) in der Placebogruppe auf und zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,15$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Auftreten einer Hypotension (57% vs. 48%), Vorhofflimmern (50% vs. 40%) und anderen unerwünschten Ereignissen (83).

Mehta und Kollegen untersuchten die Auswirkungen von Levosimendan auf das Outcome bei Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ und einer geplanten Herzoperation. In der Levo-CTS-Studie erhielten die Patienten auch direkt vor Beginn der Operation Levosimendan oder Placebo. Die 2 primären Endpunkte waren 1. eine Kombination von 4 Ereignissen (30 Tage Letalität, Dialysepflichtigkeit, perioperativer Myokardinfarkt oder die Notwendigkeit einer

mechanischen Kreislaufunterstützung), und 2. eine Kombination von 2 Ereignissen (30 Tage Letalität oder Notwendigkeit einer mechanische Kreislaufunterstützung). Der 4-kombinierte Endpunkt trat in der Levosimendangruppe bei 105 von 428 Patienten (24.5%) auf und bei 103 von 421 Patienten (24.5%) in der Placebogruppe (adjusted odds ratio, 1,00; 99% CI, 0,66 bis 1,54; $p = 0,98$). Der 2 Komponenten-Endpunkt trat bei 56 Patienten (13.1%) in der Levosimendangruppe und bei 48 Patienten (11.4%) der Placebogruppe (adjusted odds ratio, 1,18; 96% CI, 0,76 bis 1,82; $p = 0,45$) auf. Die Rate an unerwünschten Ereignissen zeigte ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (341).

Die Kritikpunkte hinsichtlich des Designs der multizentrischen Studien wurde bereits im Kapitel 7.4 diskutiert.

Trotz dieser Limitationen konnte für Patienten mit CABG Operationen in einer Subgruppenanalyse der Levo CTS Studie eine signifikant erniedrigte Letalität in der Levosimendangruppe gezeigt werden (177).

Hinsichtlich des optimalen Therapiebeginns von Levosimendan muss zum gegenwärtigen Zeitpunkt darauf verwiesen werden, dass große prospektive randomisierte Studien zu dieser Frage fehlen. Nach individuellen Risikostratifizierung unter Betrachtung der momentanen Studienlage (278, 560) könnte ein frühzeitiger Therapiebeginn (509) besser geeignet sein als ein verspäteter Beginn. Insbesondere erscheint nach Eintritt eines LCOS (277) und in Situationen, in welchen der Patient nicht eine entsprechende Wirkdosis erhalten hat, nicht mit einem maximalen Effekt hinsichtlich einer Verbesserung von Outcomeparametern zu rechnen zu sein. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Initiierung der Therapie mit Levosimendan bei kardiochirurgischen Patienten ein praktikables und sicheres Mittel zur Prävention eines LCOS darstellt (128).

Neuere Metaanalysen, die die aktuellen multizentrischen Studien beinhalten, zeigen weiterhin einen Vorteil für das Levosimendan in Bezug auf die Letalität, vor allem bei Patienten mit einer eingeschränkten LVEF (79, 414, 457).

8.7 Zielorientierte Therapie

Empfehlungen zur Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen in Kombination mit einer Optimierung des Volumenstatus bei kardiochirurgischen Patienten

sind nur sinnvoll, wenn gleichzeitig die Zielkriterien der therapeutischen Intervention festgelegt werden.

Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums soll vor einer medikamentösen oder apparativen Therapie der Linksherzinsuffizienz eine Vorlastoptimierung erfolgen. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Hinsichtlich der hohen klinischen Relevanz besteht ein GoR von A.

Werden durch eine Vorlastoptimierung die angestrebten hämodynamischen Zielwerte nicht erreicht, sollte nach Konsensusmeinung des Expertengremiums eine Therapie mit positiv inotropen und/oder vasoaktiven Medikamenten erfolgen. Die Auswahl der Substanz richtet sich nach der patientenindividuellen Situation. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Es wurde ein GoR von B für die Empfehlung abgestimmt.

Mit Hilfe eines entsprechenden Monitorings muss eine Bestimmung der hämodynamischen Ausgangssituation und nach Auswertung der erfassten Parameter zusammen mit der Klinik, welche der Patient bietet, die Entwicklung eines Therapiekonzeptes erfolgen. Durch die Festlegung von Zielkriterien und die Implementierung dieser in Behandlungspfade, soll versucht werden, das zentrale Problem des Patienten zu erfassen und adäquat zu behandeln.

Ein hämodynamisches Monitoring darf eine klinische Einschätzung des Patienten nicht ersetzen. Eine klinische Einschätzung des Patienten sollte mindestens 2x täglich sowie bei klinischer Verschlechterung erfolgen. Diese Empfehlung wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 5 bewertet. Der GoR dieser Empfehlung wird aufgrund der hohen klinischen Relevanz und dem Sicherheitsaspekt, dass Symptome ohne klinische Untersuchung übersehen werden könnten mit A bewertet.

Das kardiochirurgische Patientengut ist in dieser Hinsicht komplex, da häufig mehrere Ursachen für eine hämodynamische Instabilität vorliegen können. Je nach Grad der Linksherzinsuffizienz und deren Auswirkungen auf den globalen und regionalen Kreislauf

können orientierend 4 klinische Situationen resultieren, die mit Nutzung der Verfahren des erweiterten hämodynamischen Monitorings spezifiziert werden können.

Der hypovoläme Patient weist eine Tachykardie und eine inadäquate Ventrikelfüllung auf. Bei Vorliegen eines diagnostizierten biventrikulären Volumenmangels sollte der primäre therapeutische Ansatz in einer Optimierung der kardialen Vorlast liegen.

Bei kardiochirurgischen Patienten liegt in der frühen postoperativen Phase häufig ein relativer oder absoluter Volumenmangel vor. Dieser kann zahlreiche Ursachen haben: 'capillary leak' nach HLM, ungenügender Ersatz von Blutverlusten während der OP oder durch Drainageverluste auf der Intensivstation oder durch präoperative Diuretikabehandlung. Durch eine vorübergehende Myokardinsuffizienz ist unter Umständen in dieser Situation eine erhöhte Vorlast notwendig.

Bei Vorliegen eines geringeren Volumendefizits sollte eine vorsichtige Volumenzufuhr ('volume challenge') unter Beachtung der hämodynamischen Auswirkungen erfolgen. So sollte die Volumensubstitution bei einem deutlichen Anstieg der Vorlastparameter, ausbleibendem Effekt auf das Herzzeitvolumen oder den systemischen Blutdruck unmittelbar beendet werden. Hier besteht die Gefahr einer konsekutiven Kontraktilitätsabnahme bei Überschreiten der optimalen Vorlast („myokardiale Überdehnung“).

Zusätzlich zu einer Vorlastoptimierung sollte eine inotrope Unterstützung des linken Ventrikels erfolgen. Orientierend am mittleren arteriellen Blutdruck ist der Einsatz von Dobutamin, bei einem MAD < 60 mmHg, oder eines PDE-III-Inhibitors, bei einem MAD > 60 mmHg, zu empfehlen. Wichtig ist hierbei eine adäquate Volumensubstitution, da es aufgrund der Nachlastsenkung zu einem weiteren Abfall des Perfusionsdruckes kommen kann. Bei einer systemischen Hypotension kann daher die Kombination mit einem Vasopressor erforderlich sein. Bei unzureichender hämodynamischer Stabilisierung bei diesen Therapieansätzen oder bei Vorliegen einer gravierenden Hypotension ist der Einsatz von Adrenalin nach einer erweiterten hämodynamischen Diagnostik (s. Echokardiographie) indiziert.

Bei Patienten mit einer ausreichenden Vorlast sollte orientierend am mittleren arteriellen Blutdruck der Einsatz von Dobutamin oder eines PDE-III-Inhibitors oder Levosimendan erfolgen. Zur Gegenregulation einer systemischen Hypotension und zur Erhöhung der koronaren Perfusion ist die Gabe von Noradrenalin und/oder Vasopressin zu erwägen. Beim Vorliegen einer gravierenden Hypotension kann der initiale Einsatz von Adrenalin angezeigt sein.

Zeigt der Patient auch nach singulärer Gabe von Dobutamin oder eines PDE-III-Inhibitors keine entscheidende Verbesserung seines LCOS ist eine Kombinationstherapie mit einem weiteren Inotropikum indiziert. Bei vermuteter Down-Regulation adrenerger β -Adrenorezeptoren oder vorbestehender Betablockertherapie erscheint zunächst eine inotrope Ergänzung mit PDE-III-Inhibitoren oder Levosimendan sinnvoll. Nach ACVB-Operationen ist zu diesem Zeitpunkt auch eine IABP-Implantation indiziert. Bei fortbestehendem LCOS kann alternativ zu Dobutamin auch Adrenalin mit Levosimendan oder einem PDE-III-erwogen werden. Erneut soll noch einmal darauf hingewiesen sein, dass bei Nichtansprechen einer hämodynamischen Therapie unmittelbar die Indikation für eine erweiterte Diagnostik, z.B. mittels Echokardiographie, gestellt werden muss.

Bei einem hypervolämen Patient mit einer deutlich erhöhter Vorlast sollte als primäres Ziel zusammen mit einer pharmakologischen Kreislaufunterstützung ein Volumenentzug sein. Als adjuvante Therapieformen können Verfahren der Hämofiltration/Hämodialyse eingesetzt werden. Die hämodynamische Stabilisierung sollte mit Dobutamin oder einem PDE-III-Inhibitor und/oder Levosimendan bei Patienten erfolgen, auch hier kann eine zusätzliche Adrenalingabe, die Kombination von Adrenalin mit einem PDE-III-Inhibitor oder Levosimendan indiziert sein.

Die Modulation des peripheren Gesamtwiderstandes sollte die Arbeitsentlastung des Herzens, bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdruckes zum Ziel haben, was mit der Gabe von Vasodilatoren und von Vasopressoren (Noradrenalin oder Vasopressin) erfolgt.

Neuere Metaanalysen bezüglich des Levosimendans deuten beim herzchirurgischen Patienten trotz der Ergebnisse der multizentrischen Studien, deren Limitationen bereits

diskutiert wurden, auf eine niedrigere Letalität und eine niedrigere Komplikationsrate hin, insbesondere wenn ein präventiver Ansatz erfolgt. Bezüglich des optimalen Applikationszeitpunktes und der idealen Patientenidentifikation besteht weiterhin Forschungsbedarf.

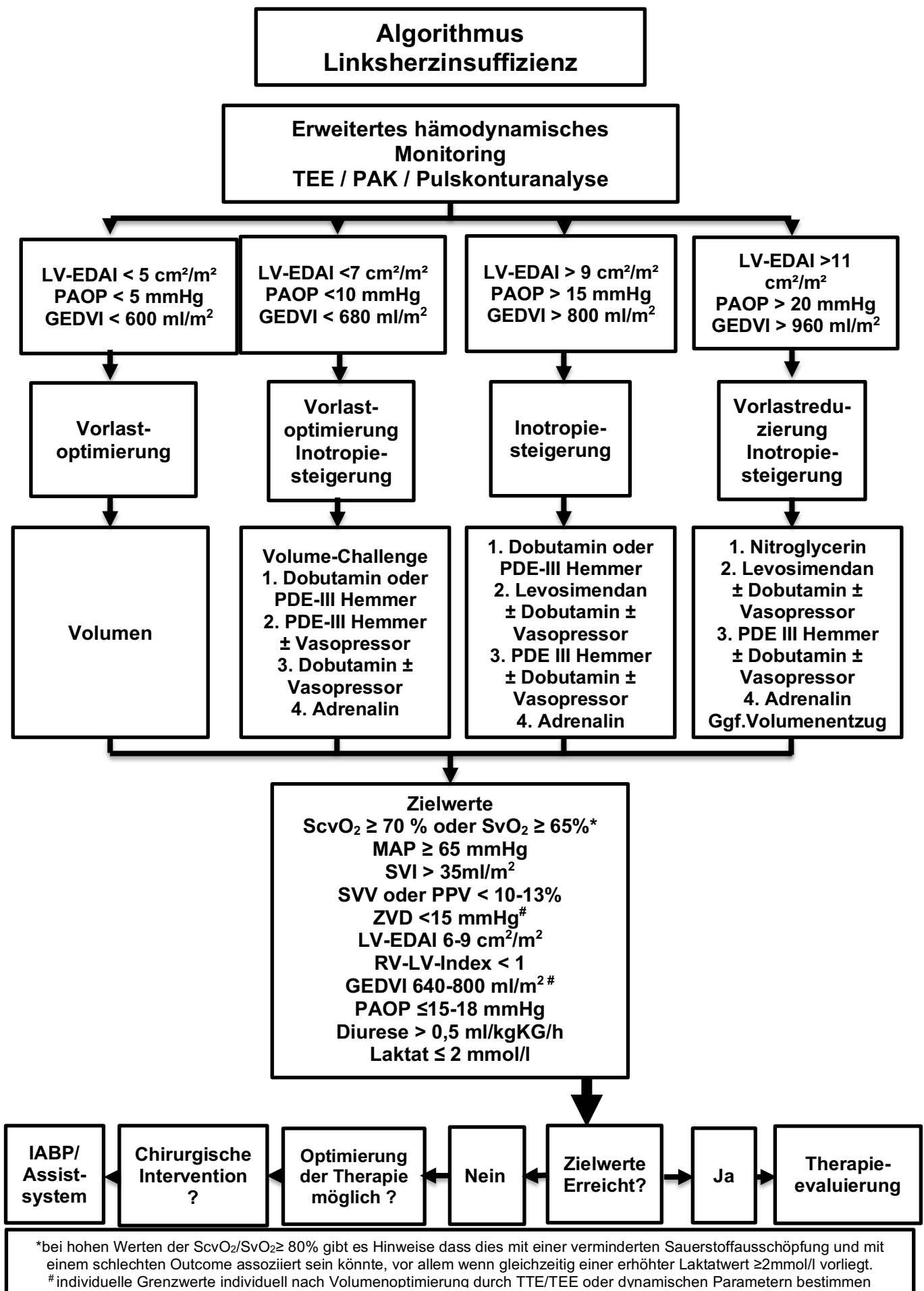
Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums sollte daher Levosimendan zur Prävention hämodynamischer Komplikationen bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF und bei Patienten mit bestehendem LCOS eingesetzt werden. Der Evidenzgrad der zugrundeliegenden Literatur wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad B bewertet.

8.8 Evidenz-basierte Empfehlungen Linksherzinsuffizienz

Kernempfehlungen Linksherzinsuffizienz	<u>zugrundeliegende</u> <u>Literatur/ LoE</u>
Bei Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz soll vor einer medikamentösen oder apparativen Therapie eine Vorlastoptimierung erfolgen. GoR A	(408) LL
Patienten bei denen nach einer Vorlastoptimierung die hämodynamischen Zielwerte nicht erreicht werden, sollten mit positiv inotropen und/oder vasoaktiven Medikamenten behandelt werden. GoR B	(408) LL
Ein hämodynamisches Monitoring darf eine klinische Einschätzung des Patienten nicht ersetzen. Eine klinische Einschätzung des Patienten soll mind. 2x täglich sowie bei klinischer Verschlechterung erfolgen. GoR A	Expertenempfehlung LoE D
Bei Patienten unter β -Blockade können PDE-III Hemmer oder Levosimendan als Inotropika eingesetzt werden. GoR 0	Expertenempfehlung (408) LL (487) LL

Bei Patienten mit erhöhter Vor- und/oder Nachlast und/oder postoperative Hypertonie kann aufgrund der aktuellen Studienlage keine Empfehlung zur Auswahl eines bestimmten Vasodilatators gegeben werden.	Expertenmeinung
Ist ein Vasopressor indiziert, sollten Noradrenalin und/oder Vasopressin eingesetzt werden.	(408) LL
GoR B	(121) 3b
	(188) 1b
	(368) 1a
	(437) 3b
	Gesamt LoE: B
Low-dose-Dopamin soll nicht zur Prophylaxe oder Therapie eines Nierenversagens eingesetzt werden.	(251) 2a
GoR A	(283) 2b
	(498) 2b
	(283, 498, 550) 2b
	Gesamt LoE: B
Die protektiven Einflüsse von Dopexamin auf die hepato-splanchnikuläre Durchblutung und die Erhöhung der Kreatininclearance bei kardio-chirurgischen Patienten ist nicht nachgewiesen. Dopexamin soll daher nicht eingesetzt werden.	(425) 1a
GoR A	Gesamt LoE: A
Levosimendan sollte zur Prävention hämodynamischer Komplikationen bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF und bei Patienten mit bestehendem LCOS eingesetzt werden.	(317) 1a
GoR B	(196) 1a
	(37) 1a
	(509) 3b
	(501) 2b
	(278) 1a
	(260) 2a
	(128) 2b
	(79) 1a
	(79, 414, 457) 1a
	(457) 1a
	Gesamt LoE: B

8.9. Algorithmus Linksherzinsuffizienz



9. Rechtsherzinsuffizienz

Störungen der rechtsventrikulären Funktion stellten eine lange Zeit unterschätzte, nicht einfach zu diagnostizierende und schwer zu therapierende Herausforderung in der Versorgung herzchirurgischer Patienten dar. Aktuelle Daten legen nahe, dass die Funktion des rechten Ventrikels entweder aufgrund pulmonaler Erkrankungen oder aber als „kardiale Endstrecke“ bei primär linksventrikulären Funktionsstörungen die Prognose herzchirurgischer Patienten erheblich beeinflusst (185). Bemerkenswert ist in diesem Kontext, dass nach einer koronaren Bypassoperation – unabhängig von präoperativen Faktoren - eine über mehrere Monate anhaltende rechtsventrikuläre Funktionsstörung nachweisbar sein kann (554). Die Ätiologie dieser Problematik ist multifaktoriell, aber – da sie auch nach Eingriffen ohne Einsatz der Herz-Lungen Maschine nachweisbar ist – nicht alleine auf eine mangelnde intraoperative Protektion des rechten Ventrikels zurückzuführen.

Die Häufigkeit schwerer rechtsventrikulärer Funktionsstörungen nach kardiochirurgischen Eingriffen wird nach älteren Daten nur mit 0,04 - 1% (250) angegeben, dürfte aber aufgrund einer hohen Dunkelziffer an bereits präoperativ mit einer Rechtsherzdysfunktion und/oder pulmonal-arterieller Hypertonie belasteten Patienten bereits im „normalen“ herzchirurgischen Krankengut deutlich höher liegen (203). Bei Patienten nach Implantation eines linksventrikulären Assist device (LVAD) wird eine therapiebedürftige Rechtsherzfunktionsstörung bei bis zu 10-20% Patienten beobachtet (185). Das Management eines rechtsventrikulären Versagens stellt hohe Anforderungen an die behandelnden Intensivmediziner und ist gerade nach Mitralklappeneingriffen mit einer schlechten Prognose verbunden (116).

Struktur und Funktion des RV unterscheiden sich in verschiedenen Aspekten grundlegend von der des LV. So ist unter physiologischen Bedingungen die Muskelmasse des RV deutlich geringer, das enddiastolische Ventrikelvolumen aber größer als das des LV. Konsekutiv ist – bei annähernd gleichem Schlagvolumen – die normale rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion ca. 10% niedriger als die linksventrikuläre. Aufgrund der geringeren Muskelmasse und der Ausrichtung der Myokardfasern (Übersicht unter: (185)) ist die rechtsventrikuläre Elastance (das Verhältnis von Druckänderung zu Volumenveränderungen) deutlich niedriger als die des LV. Konsekutiv wird die Funktion des RV – weitgehend linear - durch Änderungen der

Nachlast, also Änderungen des pulmonalarteriellen Gefässwiderstandes beeinflusst. Diese Nachlastabhängigkeit ist dabei deutlich stärker ausgeprägt als die der LV – Funktion bei Änderungen des systemischen Gefässwiderstandes (312).

Darüberhinaus ist der rechte Ventrikel sowohl über den Mechanismus der interventrikulären Interdependenz (ca. 80% der kontraktilen Arbeit des rechten Ventrikels wird vom linken Ventrikel generiert), aber auch über die Abhängigkeit vom koronaren Perfusionsdruck (bei sinkendem arteriellem Mitteldruck nimmt die Kontraktilität des RV linear ab auf eine ausreichende Funktion des linken Ventrikels sowie einen angemessenen arteriellen Mitteldruck angewiesen.

Für die Versorgung herzchirurgischer Patienten haben die oben skizzierten pathophysiologischen Mechanismen der besonderen Empfindlichkeit des RV gegenüber Nachlasterhöhungen konkrete klinische Konsequenzen, die sich vereinfacht auf zwei primär ursächliche, miteinander verknüpfte Mechanismen reduzieren lassen. Dabei handelt es sich zum einen um den akuten Anstieg des Lungengefässwiderstandes mit konsekutiver Abnahme der rechtsventrikulären Kontraktilität, zum anderen um primär kardiale Funktionsstörungen, welche durch Veränderungen des pulmonalen Gefässwiderstandes moduliert werden.

Intraoperativ finden sich zahlreiche Ursachen, die zu akuten Änderungen des pulmonalarteriellen Gefässwiderstandes führen. Neben Hypoxie und Hyperkapnie gilt dies im Hinblick auf anästhesiologische Massnahmen insbesondere für Veränderungen des Lungenvolumens (z.B. durch PEEP) und die hämodynamischen Effekte einer Protamingabe. Aus chirurgischer Sicht sind neben den direkten Massnahmen (Manipulation, bzw. Kompression der Lunge während der Operation) auch die indirekten Folgen einer herzchirurgischen Operation (Inflammation, Perfusionsschaden) zu berücksichtigen (Übersicht unter (185)). In diesem Kontext sei dennoch auf die inverse Korrelation zwischen einer reduzierten funktionellen Residualkapazität und einem Anstieg des PVR hingewiesen. Ein möglichst niedriger Atemwegsmitteldruck sowie eine vorsichtige PEEP-Titration (Cave: Vermeidung exzessiver PEEP-Werte) zur Reduktion von Dys-/Atelektasen sollten Teil einer RV-angepassten Beatmungsstrategie sein.

Im Hinblick auf perioperative Störungen der rechtsventrikulären Funktion sind neben einer direkten Beeinflussung (interventrikuläre Interdependenz) z.B. durch Verschiebung des Septums bei akuter linksventrikulärer Entlastung im Rahmen des Einsatzes eines Assist-devices (LVAD) vor allem Störungen der rechtsventrikulären Perfusion im Sinne einer Myokardischämie zu nennen. Neben seltenen unmittelbar chirurgischen Ursachen (z.B. aufgrund atypischer Gefäßverläufe, welche z.B. im Rahmen einer Klappenoperation versehentlich zu einer Unterbindung des Gefäßes führen oder z.B. einer Torsion einer reimplantierten Koronararterien bei der Implantation eines Conduits) sind hier insbesondere die embolische Verschleppung von thrombotischem Material (z.B. bei Endokardits) und die Luftembolie bei Operationen am offenen Herzen zu berücksichtigen. Weitere Ursachen können eine ungenügende Myokardprotektion als Ausdruck der Tatsache, dass bei Eingriffen in Hypothermie das bei der Operation oben liegende rechte Herz eine höhere Temperatur als der linke Ventrikel aufweist sowie eine formal ungenügende Kardioplegie (z.B. bei Verschluss bzw. hochgradigen Stenosen der RCA) sein (185).

9.1 Diagnose

Es soll mindestens einmal pro Schicht eine Evaluation des klinischen Zustands des Patienten durch einen Arzt erfolgen, bei kritischen Patienten in kürzeren Intervallen. Der klinischen Untersuchung folgt bei V. a. eine Rechtsherzinsuffizienz bzw. ein RV-Versagen eine apparative Befundsicherung im Rahmen eines Stufenschemas, welches hinsichtlich Invasivität, etc. eskaliert werden soll (4).

Die Echokardiographie (TTE, TEE) stellt in diesem Kontext eine sichere und reproduzierbare Methode zum Nachweis einer akuten rechtsventrikulären Dysfunktion bzw. Insuffizienz dar. Sie erlaubt eine visuelle Beurteilung der regionalen Myokardkontraktion, die Analyse von Dicke und Kontraktionsdynamik des Herzseptums sowie einen Größenvergleich von linkem und rechtem Ventrikel. Die Kombination aus kleinem, gut kontrahierendem linken Ventrikel und großem, hypo- oder sogar akinetischem rechten Ventrikel ist pathognomonisch für die akute rechtsventrikuläre Funktionsstörung. Eine exakte Quantifizierung von rechtsventrikulären Volumina ist basierend auf der komplexen Geometrie des rechten Ventrikels sowie fehlender Standardisierung der Schnittebenen derzeit noch nicht möglich. Zur Einschätzung der RV – Funktion werden daher v.a. der rechtsventrikuläre *fractional area*

change im 4-Kammerblick (RV-FAC) (377) und die *tricuspid annular systolic plane excursion* (TAPSE) empfohlen (279). Darüber hinaus ist der semi-quantitative, einfach durchzuführende Größenvergleich des rechten und linken Ventrikels (RV/LV-Index) von prognostischer Bedeutung. Kukucka et al. (2011) konnten hier hiermit sicher eine RV-Dysfunktion bei Patienten unter LVAD-Therapie (cut-off: $> 0,72$; $p = 0.0001$) nachweisen (265). Auch kann ein dauerhaft nach linkskonvexes interatriales Septum sowie eine paradoxe Bewegung des interventrikulären Septums wichtige qualitative Hinweise auf das Vorliegen einer Rechtsdysfunktion geben (267, 279).

Der Nachweis einer Trikuspidalinsuffizienz in der Dopplersonographie erlaubt schließlich die Bestimmung des Druckgradienten an der Trikuspidalklappe. Durch Addition des rechtsatrialen Drucks lässt sich hieraus der systolische Druck in der A. pulmonalis (SPAP) als Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie ableiten. Es sei aber explizit daraufhingewiesen, dass anhand des maximal kalkulierten SPAP nicht unmittelbar auf den pulmonalvaskulären Widerstand geschlossen werden kann ($SPAP = \text{rechtsventrikuläres HZV} \times PVR$). Sollte kein Trikuspidalinsuffizienzjet ableitbar sein, kann alternativ über die Bestimmung der Akzelerationszeit (Acc) im rechtsventrikulären Ausflusstrakt der mittlere pulmonalarterieller Druck (MPAD) abgeschätzt werden. Hierbei gilt folgende Faustregel: $Acc > 100\text{ms}$ entspricht einem normalen MPAD (347). Als weitere nicht-invasive Verfahren zur Messung des pulmonal vaskulären Widerstandes konnten Albers et al. (2011) die *tricuspid regurgitant velocity/time-velocity-integral of right ventricular outflow tract* (TRV/VTIRVOT) und die *tricuspid annular systolic velocity* (S') bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen mit oder ohne erhöhte LV-Drücke nachweisen (8).

Letztendlich kann echokardiographisch qualitativ anhand einer dilatierten, unter kontrollierter Beatmung immobilisierten Vena cava superior (d.h. keine Kollapstendenz unter maschineller Inspiration) sowie einer systolischen Flussumkehr in den Lebervenen eine venöse Kongestion vor dem rechten Herzen dargestellt werden.

Bei klinischen Hinweisen auf ein rechtsventrikuläres Versagen oder bei unter Therapie persistierender rechtsventrikulärer Dysfunktion ist neben der Echokardiographie ein invasives, kontinuierliches Monitoring mittels Pulmonalarterienkatheter indiziert. Dieser erlaubt über die Bestimmung des pulmonalarteriellen Druckes in Relation zum

rechtsventrikulären Schlagvolumen eine Abschätzung des pulmonalvaskulären Widerstandes als einer der wesentlichen Determinanten der rechtsventrikulären Funktion. Hierbei gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass ein niedriger pulmonal-arterieller Druck nicht zwingend Ausdruck eines niedrigen Gefäßwiderstandes sein muß, sondern auch Ausdruck eines Pumpversagens des rechten Ventrikels. Mittels spezieller Pulmonalarterienkatheter, welche einen zusätzlichen Port zur Bestimmung des rechtsventrikulären Druckes aufweisen, kann zudem der diastolische Druckverlauf im RV evaluiert und zur weiteren Diagnostik herangezogen werden.

Bildgebende Verfahren wie die Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Szintigraphie etc. sollen im Rahmen einer Stufendiagnostik zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen (4), sind jedoch aufgrund der Notwendigkeit, den Patienten zur Untersuchung zu transportieren, in Ihrer Praktikabilität für den intensivmedizinischen Patienten eingeschränkt

9.2 Quantifizierung der Vorlast

Zur Abschätzung der rechtsventrikulären Vorlast werden üblicherweise der zentralvenöse (ZVD) bzw. rechtsatriale (RAP), selten der rechtsventrikuläre enddiastolische Druck (RVEDP) verwendet. Dabei werden traditionell Werte über 10 cm H₂O als Indikator einer ausreichenden, niedrigere Werte als Indikator einer zu geringen Ventrikelfüllung betrachtet. Viele Untersuchungen belegen jedoch, dass der ZVD das enddiastolische Volumen und damit die rechtsventrikuläre Vorlast häufig nicht korrekt widerspiegelt. Hierfür gibt es 3 mögliche Erklärungen (567):

- Die Beziehung von Druck und Volumen verläuft nicht linear. Bei „leerem“ rechten Ventrikel gehen auch große Volumenänderungen mit nur kleinen Druckänderungen einher. Dagegen bewirkt eine vergleichbare Volumenänderung bei dilatiertem rechten Ventrikel einen deutlichen Anstieg des Füllungsdrucks.
- Die Compliance des Myokards kann sich verändern. So ist bei ischämischem rechten Ventrikel ein gleiches Füllungsvolumen mit einem höheren Füllungsdruck assoziiert als bei intaktem Myokard.

- Änderungen des intrathorakalen bzw. intraperikardialen Drucks (z.B. PEEP, Perikardtamponade) verursachen Veränderungen des venösen Rückstroms.

Physiologisch betrachtet stellt der ZVD eine Effizienzvariable des kardiozirkulatorischen Systems dar. Niedrige ZVD – Werte deuten dabei darauf hin, dass das Kreislaufsystem das venös anfallende Volumen effizient „wegtransportiert“; ohne das sich hieraus zwingend ein Volumenbedarf ableitet. Der ZVD eines kardiopulmonal Gesunden liegt geringfügig über 0 mmHg und ist - z.B. im Sitzen - u.U. sogar leicht negativ. Erhöhte ZVD – Werte deuten auf eine gestörte kardiozirkulatorische Funktion hin und sind sowohl bei Patienten mit Herzinsuffizienz als auch bei herzchirurgischen Patienten mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Letzteres erklärt sich u.a. durch die Tatsache, dass der ZVD auch als „Abflusswiderstand“ der viszerale Perfusion betrachtet werden muß. Konsekutiv sind erhöhte ZVD –Werte bei gleichem MAD mit einem niedrigeren effektiven viszerale bzw. renale Perfusionsdruck assoziiert.

Die optimale rechtsventrikuläre Vorlast eines Patienten lässt sich nur durch eine individualisierte Volumentherapie austarieren, die unter engem hämodynamischen Monitoring erfolgen sollte und bei der der ZVD lediglich als „Grenzvariable“ fungiert. Wenn unter einer Volumengabe lediglich der rechtsatriale Füllungsdruck, aber nicht das kardiale Schlagvolumen ansteigt, ist eine weitere Volumentherapie sicher nicht indiziert. Hinsichtlich des angestrebten zentralvenösen Druckes kann als Orientierung dienen, dass eine Volumengabe bis zu einem ZVD von 15 mmHg u.U. sinnvoll sein kann. Eine Volumentherapie ist wahrscheinlich nicht indiziert, wenn bei hohem Füllungsdruck rechts und niedrigem Herzzeitvolumen bereits eine systemische arterielle Hypotension vorliegt (530).

Verschiedene Studien belegen, dass die Nutzung des ZVD als Verlaufs-/Surrogatparameter sinnvoll ist und klinische Relevanz hinsichtlich Letalität und Morbidität aufweist (409, 514, 547). Williams et al. konnten unabhängig vom CI und anderen klinischen Variablen einen prädiktiven Wert des ZVD für Letalität und Nierenversagen nach CABG nachweisen (547). Die Nutzung des ZVD als konservativen Parameter sehen Stewart et al. in der von ihnen durchgeführten Studie als sinnvoll an, da Patienten unter Beachtung des ZVD und damit

einhergehender Regulation der Volumenzufuhr weniger Beatmungstage nach Eingriff aufwiesen, als die Kontrollgruppe (491).

Eine Möglichkeit, die individuelle Reagibilität auf Volumen im Sinne einer Optimierung des Frank-Starling Mechanismus zu testen stellt die „Autotransfusion“ durch passives Anheben der Beine (*passive leg raising*; PLR) dar. Geerts et al. wiesen bei stabilen, postoperativ beatmeten Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen nach, dass 5 Minuten nach Anheben des PEEPs auf 10 mmHg und folgendem PLR die Patienten einen detektablen signifikanten Anstieg im ZVD und Abfall der SVV aufwiesen (155).

Liegen echokardiographische Hinweise auf eine venöse Stauung (s. oben) vor, sollte eine weitere Volumensubstitution ebenso unterbleiben.

Im Hinblick auf die Evaluation der rechtsventrikulären Funktion kommt neben absoluten ZVD-Werten der Interpretation der zentralvenösen Druckkurve große Bedeutung zu. So findet sich bei einem hypertrophiertem rechten Ventrikel häufig eine prominente A-Welle und bei Trikuspidalinsuffizienz eine hohe V- Welle. Letztere lässt sich auch bei junctionalen Rhythmen, reiner ventrikulärer Schrittmacher-stimulation sowie bei nicht optimaler biventrikulärer Schrittmacherstimulation beobachten.

Wegen der limitierten Validität von Füllungsdrücken muss es das Ziel sein, Füllungsvolumina des rechten Ventrikels zu quantifizieren. Bildgebende Verfahren erlauben bislang lediglich qualitative, nicht jedoch exakte quantitative Aussagen. Im Gegensatz dazu gestattet die Indikatorverdünnungstechnik mittels 'fast-response'-Thermodilution eine Quantifizierung von Füllung und Auswurfraction des rechten Ventrikels. Obwohl das Verfahren bereits seit vielen Jahren klinisch verfügbar ist, finden sich allerdings nur wenige, und z.T. widersprüchliche Angaben zur klinischen Validität des volumetrischen Monitorings mittels PAK bei herzchirurgischen Patienten. Klinische Beobachtungen legen allerdings nahe, dass es als Trendmonitoring durchaus geeignet ist, Änderungen des rechtsventrikulären Volumens und der rechtsventrikulären EF abzubilden.

Da die Bestimmung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion, aus welcher bei bekanntem Schlagvolumen und Herzfrequenz das rechtsventrikulär enddiastolische Volumen errechnet

wird, anhand einer kontinuierlichen Evaluation einzelner diastolischer Plateaus in der pulmonal-arteriellen Thermodilutionskurve erfolgt, ist die Präzision der Messungen bei Tachykardien und Arrhythmien allerdings eingeschränkt. Gleiches gilt für Patienten mit relevanter Trikuspidalinsuffizienz.

Alle Zusatzinformationen des Pulmonalarteriellen Katheters können genutzt werden. Nicht geeignet ist die Methode bei Patienten mit Tachykardie $>150/\text{min}$, Arrhythmien oder Trikuspidalinsuffizienz. Die erhobenen Daten verbessern nicht nur das pathophysiologische Verständnis, sondern beeinflussen die Therapie und erlauben eine Überprüfung von deren Effektivität.

9.3 Quantifizierung der Nachlast

Die Bestimmung der Nachlast des rechten Ventrikels ist unter klinischen Bedingungen nicht trivial. Der pulmonal-arterielle Gefäßwiderstand spiegelt die rechtsventrikuläre Nachlast zwar meist ausreichend genau wider, dessen Bestimmung setzt aber die nur diskontinuierlich mögliche Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PAOP) voraus. Dieser kann wiederum durch den pulmonal-arterielle Mitteldruck (als kontinuierlich erfaßbare Größe), durch Veränderungen des HZV, sowie akute Veränderungen der Herzgröße beeinflusst werden. So baut ein in der Kontraktilität eingeschränkter RV i.d.R. nur geringe pulmonalarterielle Drucke auf, obwohl der pulmonale Gefäßwiderstand deutlich erhöht ist. Ebenso ist nach Laplace die Nachlast eines dilatierten rechten Ventrikels mit dünner Wand bei gleichem PAP größer als die Nachlast eines kleinen rechten Ventrikels mit dicker Wand. Letztere Phänomene können allerdings nur unter experimentellen Bedingungen und unter Einsatz eines Conductance-Katheters wirklich präzise erfasst werden (535).

9.4 Therapie

Die Therapie einer rechtsventrikulären Dysfunktion bzw. eines Rechtsherzversagens ruht auf den folgenden Pfeilern: Aufrechterhaltung eines adäquaten koronaren Perfusionsdrucks (ggf. auch über Verbesserung der linksventrikulären Funktion), einer Reduktion eines erhöhten pulmonalvaskulären Widerstandes sowie Verbesserung der rechtsventrikulären Kontraktilität (107). Zusätzlich ist eine adäquate Vorlast sicherzustellen (548).

Inotropika, die selektiv den rechten Ventrikel beeinflussen, sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht verfügbar. Zur Verbesserung der Kontraktilität werden daher bei Rechtsherzversagen dieselben Substanzen eingesetzt wie bei akuter Linksherzinsuffizienz. Eine positiv inotrope Stimulation des Myokards steigert jedoch auch dessen O₂-Verbrauch, wobei Levosimendan eine Sonderstellung einnimmt, da diese Substanz die Kontraktilität ohne, bzw. nur mit einer geringfügigen Zunahme des O₂-Verbrauchs steigert (13, 560). Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin können in höherer Konzentration eine pulmonale Vasokonstriktion induzieren, so dass der positiv inotrope Effekt dieser Substanzen durch eine dosisabhängige Vasokonstriktion in der pulmonalen Strombahn konterkariert werden kann (530). Im Einzelfall kann sich dadurch das Verhältnis von O₂-Angebot und -bedarf sogar verschlechtern.

Trotz der Limitationen, welche die einzelnen Medikationen mit sich bringen, muss das zentrale Ziel der Therapie sein, eine adäquate systemische und koronare Perfusion sicher zu stellen. Die koronare Perfusion des RV erfolgt im Gegensatz zum LV nicht nur primär in der Diastole sondern während des gesamten kardialen Zyklus. Unter einem Anstieg des PVR, welcher sich dem SVR annähert kommt es zu einer Reduktion der RV-Koronarperfusion in der Systole. Einer Ischämie des RV kann durch Anheben des Aortenwurzeldrucks durch Vasopressoren entgegengewirkt werden.

Eine sinnvolle Ergänzung bei der Therapie mit positiv inotropen Substanzen stellen Levosimendan und Phosphodiesterase-III-Inhibitoren dar, die sowohl eine positiv inotrope Wirkung als auch einen vasodilatierenden Effekt haben. Hieraus ergibt sich aber auch die potenzielle Nebenwirkung eines arteriellen Blutdruckabfalls, die bei Patienten mit akuter pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen mit systemischer Hypotension rasch zum Unterschreiten eines kritischen Systemdrucks führen kann. Daher kommt der Einsatz von Inodilatoren in dieser Situation nur unter größter Vorsicht in Betracht, zumal der Effekt, wenn er einmal eingetreten ist, aufgrund der langen Halbwertszeit dieser Substanzgruppe, lange persistiert.

Bei einem führenden RV-Versagen konnte in Bezug auf eine Therapie mit Levosimendan eine dosisabhängige Abnahme des PCWP, des rechtsatrialen und des pulmonal-arteriellen Druckes unter Zunahme des CI und des SV nachgewiesen werden (480). Für herzchirurgische Patienten zeigte sich in einer Meta-Analyse bei Betrachtung von 13 Studien mit insgesamt 518 Patienten eine erhöhte Letalität bei Gabe von Milrinon. Allerdings war dieser negative

Effekt beschränkt auf Studien, bei denen in der Kontrollgruppe eine aktive kardiovaskuläre Therapie (überwiegend mit Levosimendan) durchgeführt wurde und war im Vergleich mit Placebo nicht nachweisbar. Allerdings zeigte sich in den letztgenannten Studien auch kein Überlebensvorteil durch die Anwendung von Milrinon (561).

Eine aktuelle Meta-Analyse der gleichen Arbeitsgruppe konnte bei 25,979 Patienten keine negativen Outcome-Effekte einer Therapie mit Inotropika identifizieren. Da das Spektrum der untersuchten Substanzen und die eingeschlossenen Patienten allerdings nicht repräsentativ für in der Herzchirurgie behandelte Patienten waren lassen sich aus dieser Analyse für diese Meta-Analyse keine klaren Rückschlüsse ziehen (37).

Zur isolierten Therapie des rechtsventrikulären Versagens existieren nur wenige Veröffentlichungen. So zeigten Vincent et al. bei 15 kritisch Kranken ein höheres HZV und eine zunehmende rechtsventrikuläre EF bei einer verbesserten Dehnbarkeit des rechten Ventrikels bei der Gabe von Dobutamin im Vergleich zu Dopamin (528). Voraussetzung bei der Nutzung von Dobutamin ist allerdings ein ausreichender systemischer Blutdruck, um eine durch die peripher vasodilatierende Wirkung von Dobutamin bedingte Hypotension zu vermeiden.

Bei Patienten mit einem dekompenzierten Rechtsherzversagen, assoziiert mit einer Hypotension, stellt Noradrenalin hingegen wegen seines ausgewogenen Verhältnisses von α - und β_1 -adrenergen Wirkung das Mittel der Wahl dar. Die positiven Effekte von Noradrenalin resultieren in dieser hämodynamischen Situation nicht nur aus der α -mimetischen Wirkung mit Erhöhung des arteriellen Perfusionsdruckes, sondern auch auf einer positiv inotropen Stimulation (567). Es ist aber anzumerken, dass bisher der klinische Nutzen von Noradrenalin beim Rechtsherzversagen nur in Tierversuchen nachgewiesen wurde. Eine Überwachung des pulmonalarteriellen Druckes ist bei Einsatz eines Vasopressors indiziert.

In den aktuellen Leitlinien der ESC (2016) wird (alternativ zu Levosimendan) die Gabe eines PDE-III-Inhibitors zur Behandlung einer akuten Herzinsuffizienz mit Zeichen einer Hypoperfusion, Hypotension oder Schock unter Beta-Blocker Therapie mit einem Evidenzniveau C und einem Empfehlungsgrad IIb empfohlen (408).

Zusammengefasst legen diese Daten nahe, dass Levosimendan und PDE-III-Inhibitoren bei intravenöser Gabe geeignet sind, die links- und rechtsventrikuläre Pumpfunktion zu

verbessern und die links – als auch rechtsventrikuläre Nachlast günstig zu beeinflussen. Vor dem Hintergrund des sich in Meta-Analysen abzeichnenden Trends zu einer Übersterblichkeit bei herzchirurgischen Patienten, der sich zudem mit Daten bei der Behandlung aus der Langzeitbehandlung von Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz deckt, sollte die intravenöse Gabe von PDE-III-Inhibitoren allerdings allenfalls in zeitlich limitierter Form und auf die unmittelbar operative Periode begrenzt werden.

Gegenwärtig ist Milrinon nur zur intravenösen Gabe zugelassen. Verschiedene Arbeitsgruppen (72, 108, 271) haben aber herausarbeiten können, dass diese Substanz auch inhalativ appliziert werden kann und dabei - insbesondere in Kombination mit inhalativ verabreichtem Prostazyklin – bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei postoperativer Gabe zu einer signifikanten Reduktion des pulmonal-arteriellen Druckes (193) und bei Applikation vor der EKZ auch zu einer begleitenden Steigerung des Herzzeitvolumens führt. Die vorliegenden Studien lassen zwar zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine sicheren Aussagen im Hinblick auf Outcome-Effekte dieser Therapie zu, legen aber nahe, dass bei akuter Rechtsherzinsuffizienz bzw. schwerer pulmonaler Hypertonie die inhalative Gabe von Milrinon als Alternative zu einer Therapie mit NO (in Kombination mit Prostazyklin) im Sinne eines Heilversuches sicher gerechtfertigt ist.

Zusammenfassend sollte nach Konsensusmeinung des Expertengremiums zur Therapie einer Rechtsherzinsuffizienz bei adäquatem koronaren Perfusionsdruck die Therapie mit Nitraten und/oder inhalativen Vasodilatoren (NO, Prostanoiden) erfolgen. Diese zugrunde liegende Literatur dieser Empfehlung erhält entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine einen Evidenzgrad von D und einen GoR von B.

Bei Bedarf für eine inotrope Therapie können Dobutamin, PDE-III-Inhibitoren oder Levosimendan eingesetzt werden. Die zugrunde liegende Literatur dieser Empfehlung erhält entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine einen Evidenzgrad von C und einen GoR von 0.

Bei unzureichendem Perfusionsdruck sollten Vasopressoren (Noradrenalin und/oder Vasopressin) eingesetzt werden. Die zugrunde liegende Literatur dieser Empfehlung erhält

entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine einen Evidenzgrad von D und einen GoR von B.

Bei schwerer pulmonal-arterieller Hypertonie und drohendem Rechtsherzsagen kann die Gabe von Vasopressin zur Verbesserung des PVR/SVR Verhältnisses alternativ zum Noradrenalin eingesetzt werden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt muss diesbezüglich bei niedriger Evidenzlage (Oxford Centre for Evidenced-based Medicine Evidenzgrad (D)) weiterer Forschungsbedarf angegeben werden, um die Wertigkeit gegenüber etablierten Therapieformen zu untersuchen. Aufgrund dessen wird bezogen auf die Vasopressingabe mit einem GoR von 0 bewertet.

9.5 Rechtsventrikulärer Infarkt

Im Vergleich zum linken Ventrikel zeichnet sich die rechte Herzkammer durch eine geringere Empfindlichkeit auf eine Ischämie aus. Zu dieser geringeren Vulnerabilität tragen eine geringere Muskelmasse, eine geringere Arbeitsbelastung, ein ausgeglicheneres Verhältnis von O₂-Angebot und –verbrauch und eine ausgeprägtere kollaterale Kapillarversorgung bei (250).

Der isolierte rechtsventrikuläre Infarkt ist selten und bildet sich bei einem proximalen Verschluss der RCA aus. Beim häufigen Hinterwandinfarkt ist in ca. 50% der Fälle partiell der rechte Ventrikel mit einbezogen.

Diagnose

Die Patienten weisen gestaute Jugularvenen und einen ZVD, der über dem PAOP liegt, auf. Begleitend tritt eine systemische Hypotonie auf. Differentialdiagnostisch muss eine Lungenarterienembolie ausgeschlossen werden, wobei Patienten mit Rechtsherzversagen keine Dyspnoe aufweisen. Eine bestehende rechtsventrikuläre Dilatation kann zu einer Septumdeviation in den linken Ventrikel führen und damit zu einer enddiastolischen Drucksteigerung führen, so dass ein primäres Linksherzversagen vorgetäuscht werden kann.

Erweitertes hämodynamisches Monitoring

- ZVD > 18 mmHG
- ein normaler oder leicht reduzierter PAOP, bedingt durch einen geringer gefüllten linken Vorhof
- ein CI < 2,0 l/min/m²
- ein reduzierter rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex
- ein erhöhtes rechtsventrikuläres Volumen
- Echokardiographisch zeigt sich ein deutlich dilatierter rechter Ventrikel mit eingeschränkter Kontraktilität, ein erhöhtes enddiastolisches Volumen, eine herabgesetzte linksventrikuläre Füllung, eine umgekehrte Septumbewegung, eine Trikuspidalklappenregurgitation und eine verfrühte Pulmonalklappen-öffnung.

Die Therapieoptionen eines ischämiebedingten rechtsventrikulären Versagens umfassen

- Die Wiederherstellung eines physiologischen Rhythmus
- Optimierung der rechtsventrikulären Vorlast
- Die (Wieder-)herstellung eines ausreichend koronaren Perfusionsdruckes unter Einsatz positiv inotroper und vasoaktiver Substanzen
- Mechanische Unterstützungsverfahren mittels IABP / Assist Device

Hinsichtlich Diagnose, Therapie und Prognose verweisen wir auf die *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* (Fassung 2016) (408).

9.6 Pulmonaler Hypertonus nach kardiochirurgischen Eingriffen

Eine pulmonale Hypertonie im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe und in der Intensivmedizin ist nicht selten und kann durch eine Reihe unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen bedingt sein. Aufgrund der Gefahr eines assoziierten perioperativen Rechtsherzversagens stellt die pulmonale Hypertonie einen wesentlichen Risikofaktor für Morbidität und Letalität bei kardiochirurgischen Eingriffen dar (4, 411, 548). Der Pulmonalkreislauf ist die entscheidende Größe für die rechtsventrikuläre Nachlast und bestimmend für die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion. Unabhängig von der Ätiologie hat die pulmonale Hypertonie einen Anstieg der Nachlast für den rechten Ventrikel zur Folge. Der dünnwandige trapezförmige rechte Ventrikel verfügt über eine erhebliche Compliance und ist somit in der Lage eine beträchtliche Volumenbelastung zu tolerieren. Hingegen verfügt der rechte Ventrikel nur über geringe kontraktile Reserven und

Adaptionsmechanismen, um einen akuten Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstand zu verkraften (530).

9.7 Intravenöse Vasodilatoren

Bei Bestehen eines erhöhten pulmonalvaskulären Widerstands, zum Beispiel nach Mitralklappeneingriffen, können Nitroglyzerin, Natriumnitroprussid und intravenöse Prostanoid- als Vasodilatoren die rechtsventrikuläre Nachlast senken. Die damit verbundene Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion durch eine Reduzierung des rechtsventrikulären myokardialen Sauerstoffverbrauchs und eine Verbesserung der linksventrikulären Füllung, kann eventuell zu einem Anstieg des systemischen Blutdruckes und damit konsekutiv zu einer verbesserten Perfusion der rechten Koronararterie führen. Dies kann im Gegenzug zu einer Abnahme des rechtsatrialen Druckes und der Rechtsherzstauung führen. Somit können intravenöse Vasodilatoren einen positiven Effekt bei einem isoliertem rechtsventrikulären Versagen aufweisen (339).

Kunimoto et al. untersuchten prospektiv anhand von 16 Patienten nach Mitralklappenersatz, davon 9 Patienten mit Stenose und 7 Patienten mit Insuffizienz, die Wirkung von intravenösem PGE₁ auf die Hämodynamik. Die untersuchte Patientenpopulation wies einen mittleren pulmonalarteriellen Druck > 25 mmHg auf. Nach der intravenösen PGE₁-Gabe sank der MPAP signifikant, der systolische arterielle Druck jedoch ebenfalls. Der PVRI und der SVRI sanken signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten. Das Herzzeitvolumen nahm zu, allerdings nicht auf signifikantem Niveau (266).

Die Arbeitsgruppe von Cámara et al. untersuchte 30 Patienten mit Mitralklappenstenose mit einem vorbeschriebenen Mitralklappengradienten in Ruhe > 10 mmHg. In der randomisierten doppelblinden Studie wurden die Effekte von Isoproterenol oder PGE₁ (iv) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe über 24 Stunden postoperativ analysiert. PGE₁ senkte den pulmonalvaskulären Widerstand, im Vergleich zu den beiden anderen Versuchsgruppen, signifikant. Der mittlere pulmonalarterielle Druck stieg in der Prostanoid-Gruppe nicht, während er sich in den Vergleichsgruppen signifikant erhöhte. Das Herzzeitvolumen stieg in den beiden Interventionsgruppen über die Zeit signifikant an, der systemische Gesamtwiderstand fiel in allen drei Gruppen signifikant über die postoperative Periode. Der mittlere arterielle Druck stieg in der Isoproterenol-Gruppe an, es zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der PGE₁-Gruppe. Die Autoren

schlossen daraus, dass PGE_1 ein effektives Pharmakon nach Mitralklappenersatz zur Senkung des MPAD und des PVR ist, ohne den arteriellen Blutdruck und das Herzzeitvolumen zu reduzieren (70).

Eine Option dem systemischen Blutdruckabfall entgegenzuwirken ist die Applikation eines Vasokonstriktors über einen linksatrialen Katheter (97).

Im Gegensatz zu den inhalativen Vasodilatoren ist der Einsatz intravenöser Vasodilatoren, trotz ihrer Effektivität, in der klinischen Praxis in den Hintergrund getreten. So nutzen nach der aktuellen Befragung zur klinischen Praxis der kardiochirurgischen Intensivmedizin in Deutschland 81% der Kliniken inhalative Vasodilatoren (249).

Hauptgrund für die mangelnde klinische Akzeptanz intravenöser Vasodilatoren bei der Therapie des Rechtsherzversagens sind deren potentielle Nebenwirkungen. So erweitert keiner der Vasodilatoren die Lungenstrombahn selektiv. Meist kommt es gleichzeitig zu einer Gefäßdilatation im Systemkreislauf mit konsekutivem Blutdruckabfall und damit zu einer Beeinträchtigung der Organperfusion. Intravenöse Vasodilatoren erweitern auch Gefäße in Lungenarealen, die wegen einer Minderbelüftung nicht zur Oxygenierung des Blutes beitragen und daher der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion unterliegen. Die Aufhebung dieser pulmonalen Vasokonstriktion erhöht den intrapulmonalen Rechts-links-Shunt und verschlechtert die Oxygenierung. Gerade beim kritisch kranken Patienten jedoch können Hypoxämie und Hypotension deletäre Folgen haben. Ähnlich wie bei vasodilatierenden Katecholaminen und Phosphodiesterase-III-Inhibitoren muss daher vor dem Einsatz eines intravenösen Vasodilatators ein ausreichender arterieller Mitteldruck sichergestellt sein (567).

9.8 Inhalative Vasodilatoren

Die inhalative Zufuhr von Vasodilatoren über die Atemwege steigert deren lokale Effektivität und minimiert systemische Nebenwirkungen. Sowohl Stickstoffmonoxid als auch Prostanoiden induzieren nach Inhalation eine selektive pulmonale Vasodilatation.

Die Beimischung von Stickstoffmonoxid (NO) in das inspiratorische Gasgemisch dilatiert selektiv pulmonale Gefäße in ventilierten Lungenbezirken über eine Aktivierung der Guanylatcyclase (cGMP). Der Abfall des pulmonalvaskulären Widerstandes und die Umverteilung des pulmonalen Blutflusses in ventilierte Lungenbezirke reduziert den

pulmonalarteriellen Druck und verbessert die arterielle Oxygenierung. Die schnelle Inaktivierung von NO durch Hämoglobin verhindert im Gegensatz zu intravenösen Vasodilatoren einen Effekt auf den systemischen Gesamtwiderstand.

Der Anwender muss sich mit den potentiellen Nebenwirkungen vertraut sein. Hauptindikationen in der perioperativen Phase bzw. auf der Intensivstation sind die arterielle Hypoxämie sowie die Behandlung des akuten Rechtsherzversagens bei pulmonaler Hypertension unterschiedlicher Ätiologien.

An potentiell toxischen Effekten und Nebenwirkungen wurde die Bildung toxischer Stickoxyde wie das NO₂, die Methämoglobinbildung und eine Verlängerung der Blutungszeit durch eine Thrombozyteninhibition beschrieben. Die Bildung von toxischen Stickoxyden ist abhängig von der verabreichten NO-Dosis sowie der Kontaktzeit mit Sauerstoff und steigt exponentiell mit der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration. Das Erreichen von klinisch signifikanten NO₂-Konzentrationen erscheint bei Dosierungen von < 20 ppm und effizienten Vernebelungsgeräten unwahrscheinlich (157).

Eine toxische Methämoglobinämie tritt in therapeutischen verwendeten Dosierungen von NO (< 20 ppm) praktisch nicht auf (157). Trotzdem wird bei inhalativer Gabe von NO die Messung des Methämoglobinspiegels 4h nach Beginn der Therapie und danach mindestens einmal täglich im Verlauf von einem Expertengremium der European Society of Intensive Care Medicine and European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists empfohlen. Eine korrespondierende Empfehlung ergeht auch durch die UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs (96). Diese Empfehlungen werden entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 5 bewertet.

Der Verdacht einer erhöhten Blutungsneigung bei inhalativer NO-Gabe fand sich in der klinischen Anwendung nicht bestätigt (530).

Fullerton et al. zeigten in einer prospektiven klinischen Studie bei 20 kardiochirurgischen Patienten die positiven Effekte einer inhalativen NO-Therapie. Der MPAD und der PVR verringerten sich nach Inhalation von NO signifikant nach Weaning von der HLM. Der SVR und MAD veränderten sich nicht unter NO-Inhalation. Nach Unterbrechung der inhalativen Gabe kehrten der PVR und der MPAD auf ihre Ausgangswerte zurück (149).

Die Arbeitsgruppe von Lindberg et al. untersuchte 7 Patienten mit einer normalen präoperativen Lungenfunktion nach ACVB in einer prospektiven klinischen Studie. Unter verschiedenen inhalativen NO-Konzentration (2-25 ppm) über 6 bis 10 Minuten sank der

MPAD und der PVR signifikant ab. Die systemischen hämodynamischen Parameter veränderten sich nicht, während sich hingegen die Oxygenierung verbesserte (301).

Bender et al. wiesen anhand von 13 Patienten mit einem Verhältnis MPAD zu MAD $> 0,5$ und einem Horovitz-Quotienten $< 300\text{mmHg}$ in den ersten 24 h nach CPB die positive Wirkung von iNO in einer prospektiven klinischen Studie nach. Nach inhalativer Gabe von NO (20 ppm) sank der mittlere Quotient von MPAD zu MAD von 0,53 auf 0,39 und der mittlere Horovitz-Quotient stieg von 167 mmHg auf 235 mmHg an (39).

Die Arbeitsgruppe von Beck et al. untersuchte 34 kardiochirurgische Patienten, darunter 16 nach Implantationen eines LVAD und 10 nach Transplantationen, mit einem MPAP $> 25\text{mmHg}$ und einer rechtsventrikulären Dysfunktion mit einem Herzzeitvolumen $< 2,0\text{ l/min/m}^2$. 87% der Patienten erhielten inhalatives NO aufgrund einer hämodynamischen Instabilität trotz hochdosierter inotroper Unterstützung nach Weaning von der HLM. Die mittlere Inhalationsdauer betrug 36h (6-240h). Alle Patienten wiesen eine Methämoglobinkonzentration unter 2,5% auf und es zeigte sich kein signifikanter Anstieg des Methämoglobins. Alle Patienten zeigten nach 15 Minuten Inhalationsdauer einen signifikanten Abfall des MPAP (33).

3 Patienten nach Mitralklappenersatz zeigten einen fixierten pulmonalen Hypertonus auf und erwiesen sich als Nonresponder, während 6 Patienten nach MKE einen Abfall des MPAD aufwiesen. Die Reduktion des PVR und des MPAD führte zu einem signifikanten Anstieg des HZV. Eine systemische Hypotension wurde nicht beobachtet, es zeigte sich sogar bei den meisten Patienten durch ein verbessertes HZV ein signifikanter Anstieg des MAD.

Positive Effekte einer NO-Inhalation auf das pulmonale Gefäßsystem nach Mitralklappenersatz und ACVB-Operationen zeigten auch Girard et al. (160), Rich et al. (433), Snow et al. (483) und Maxey et al. (334). In diesen Studien wurde eine Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes zwischen 22% und 42% erreicht.

Konträre Ergebnisse wurden in einer Studie von Fullerton et al. gezeigt, in der keine Senkung des PVR nach MKE erreicht werden konnte (148). Ein möglicher Grund für diese Ergebnisse könnte in dem in dieser untersuchten Patientenpopulation stark erhöhten PVR liegen, der im Durchschnitt bei $622\text{ dyn/sek/cm}^{-5}$ lag (200).

Der vasodilatierende Effekt von inhalativem NO hängt somit stark davon ab, ob der pulmonale Hypertonus schon mit einem fibrotischen Umbau der Lungengefäße fixiert ist oder prinzipiell noch einen reversiblen Charakter aufweist.

Die inhalative NO-Gabe führt zu einer dem erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand proportionalen Abnahme der Vasokonstriktion. So hat die Inhalation bei einem nicht erhöhtem pulmonalvaskulären Widerstand, bei einem fixierten fibrotisch bedingtem pulmonalen Hypertonus oder einem durch ein gesteigertes HZV erhöhten Pulmonalarteriendruck nur einen minimalen Effekt. Der Einfluss der durch NO induzierten pulmonalen Vasodilatation auf das HZV, ist von der rechtsventrikulären Funktion abhängig. Bei nicht kompromittierter rechtsventrikulärer Funktion resultiert nur ein geringer Effekt auf die rechtsventrikuläre EF und das HZV, wohingegen bei Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion eine Verbesserung der rechtsventrikuläre EF und des Herzzeitvolumens resultieren kann (184).

Eine potenziell vital bedrohliche Komplikation kann sich aus einer abrupten Unterbrechung der NO-Zufuhr ergeben, die zu einer dramatischen Verschlechterung des Gasaustausches und zu einem hämodynamischen Kollaps führen kann. Diese Reboundphänomene sind aus der klinischen Anwendung gut bekannt, und legen nahe, dass die inhalative NO-Therapie ausschleichend und unter kontinuierlichem Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes beendet werden sollte (529). Im Falle eines Gerätedefektes mit Ausfall der NO-Zufuhr muss ein Ersatzgerät rasch verfügbar sein (157, 530). Nach Meinung des Expertengremiums ist die Vorhaltung eines Ersatzgerätes zur NO-Applikation aber nur bedingt praktikabel.

Als alternative Substanz zur inhalativen Anwendung erscheinen Prostanoiden besonders attraktiv, da der Einsatz von NO, wie beschrieben, mit einigen Risiken verbunden ist. So kann nach Beendigung der NO-Gabe ein ausgeprägter Reboundeffekt beobachtet werden, zusätzlich werden Patient und Umwelt durch toxische Metaboliten gefährdet. Die Prostanoiden, PGE₁, PGI₂ und das stabile PGI₂-Analogon Iloprost, werden zur inhalativen Therapie eingesetzt.

Der molekulare Wirkmechanismus des Prostacyclin resultiert aus einer Stimulation eigener G-Protein-gekoppelter-Rezeptoren, sogenannte IP-Rezeptoren und steigert dadurch die Aktivität der Adenylatcyclase. Durch die intrazelluläre Erhöhung von cAMP nimmt die Kalziumkonzentration in den Gefäßmuskelzellen ab, was zu einer Gefäßdilatation führt.

Vorteile von Iloprost gegenüber anderen Prostanoiden sind in der Wasserlöslichkeit, in der geringeren Viskosität, die ein einfacheres Vernebeln ermöglicht und in der signifikant längeren Wirkungszeit zu sehen (310). Die Dauer der beobachteten hämodynamischen

Effekte beträgt rund 60-120 min, so dass Iloprost auch sinnvoll bei extubierten Patienten angewendet werden kann (280).

Langer et al. untersuchten 10 Patienten mit langbestehendem Mitralvitium und assoziierter pulmonaler Hypertonie nach Mitralklappenrekonstruktion oder Mitralklappenersatz. Nach Weaning von der HLM zeigte sich eine persistierende pulmonale Hypertonie mit einem MPAP von durchschnittlich 31,6mmHg. Durch eine Iloprost-Inhalation konnte der MPAP signifikant auf im Mittel 26,1mmHg gesenkt werden. Der pulmonale Gefäßwiderstand sank ebenfalls signifikant nach Inhalation von Iloprost. Es zeigte sich unter konstanter Dosierung von Vasopressoren bzw. Vasodilatoren eine deutliche pulmonale Selektivität. Sowohl der systemische mittlere arterielle Druck als auch der systemische Widerstand blieben nahezu unverändert. Das Herzzeitvolumen stieg moderat (281).

Die Arbeitsgruppe von Theodoraki et al. untersuchte 12 Patienten mit pulmonalem Hypertonus und echokardiographischen Anzeichen einer rechts-ventrikulären Dysfunktion nach kardiopulmonalem Bypass. Die Studienpopulation bestand aus Patienten nach Aorten- oder Mitralklappenersatz, Doppelklappenersatz, Mitralklappenersatz plus aortokoronarer Revaskularisierung und singulärer aortokoronarer Revaskularisierung. Die inhalative Iloprost-Gabe über 20 Minuten führte zu einer signifikanten Reduktion des transpulmonalen Druckgradienten, des PVR und des Quotienten aus PAP und MAD respektive PVR und SVR. Der systemische Gesamtwiderstand und der mittlere arterielle Druck wurden nicht beeinflusst. Das HZV stieg durchschnittlich über die Marke von 2,5 l/min/m² (502). Die Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit einem Evidenzgrad von B bewertet.

De Wet et al. untersuchten eine 126 Patienten umfassende Population nach kardiothorakalen, davon 78 kardiochirurgischen, Eingriffen in einer prospektiven klinischen Studie. Einschlusskriterien waren ein pulmonaler Hypertonus mit einem MPAD > 30 mmHg oder ein systolischer PAP > 40 mmHg, eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und eine refraktäre Hypoxämie mit einem Horovitz-Index < 150 mmHg. Die inhalative Gabe von PGI₂ senkte den MPAD und verbesserte den Quotienten aus MPAD und MAD. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen des MAD. Das Herzzeitvolumen verbesserte sich signifikant nach 4-6 stündiger Inhalation. Es zeigte sich keine klinisch signifikant erhöhte Blutungsneigung. Eine Verbesserung des Oxygenierungsindex war nicht bei allen Patienten

nachweisbar, der Oxygenierungs-index für die gesamte Patientengruppe verbesserte sich aber signifikant (105).

Die Arbeitsgruppe von Fattouch et al. verglich bei 58 Patienten in einer randomisierten Studie die Effekte von inhalativem Prostacyclin, inhalativem NO und Natriumnitroprussid i.v. nach Mitralklappenersatz bei vorbestehender Stenose. NO und Prostacyclin inhalativ verabreicht führten gleichwertig zu einem signifikanten Abfall von PAP, PVR und dem Quotienten aus MPAP und PAOP, bei signifikantem Anstieg des HZV, Natriumnitroprussid i.v. erwies sich als ungeeignet aufgrund seiner systemischen hypotensiven Effekte, die bei 62% der Patienten in der Natriumnitroprussid-Gruppe zum Therapieabbruch führte (134). Die Studie wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit einem Evidenzgrad von A bewertet.

PGI₂ gilt als einer der potentesten Thrombozytenaggregationshemmer, negative Effekte auf die Gerinnung wurden aber anhand einer Studie kardiochirurgischer Patienten widerlegt. Die Arbeitsgruppe von Haraldsson et al. untersuchte in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie an 28 kardiochirurgischen Patienten die Effekte einer Prostacyclin-Inhalation auf die Thrombozytenfunktion. Die Patienten erhielten in drei Gruppen alternativ NaCl 0,9%, PGI₂ 5 µg/ml oder PGI₂ 10 µg/ml inhalativ über 6h verabreicht. In vitro zeigte sich in der Gruppe mit der höheren PGI₂-Konzentration in der Thrombelastographie eine signifikant verlängerte Reaktionszeit. In den 3 Gruppen war aber in vivo keine Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion ersichtlich, so zeigten sich keine Unterschiede der Blutungszeiten oder der Drainageverluste (192).

In vielen Einrichtungen wird nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten mit vorbestehender Rechtsherzbelastung, wie einer Transplantation oder einer Implantation eines linkventrikulären Assistsystems routinemäßig eine NO-Inhalation eingesetzt; wodurch die Inzidenz eines Rechtsherzversagens aufgrund einer vorbestehenden oder assistbedingten pulmonalen Hypertonie deutlich zurückgegangen ist (530).

Ein rechtsventrikuläres Versagen nach Implantation eines linksventrikulären Assistsystems wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 20% bis 40%, trotz einer verbesserten rechtskoronaren Perfusion, beschrieben.

Argenziano et al. zeigten in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie den positiven Effekt einer NO-Inhalation nach einer linksventrikulären Assist-Implantation. 11 Patienten wiesen nach Implantation einen mittleren pulmonal-vaskulären Widerstand > 25

mmHg und eine Assistflussrate $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ auf und erhielten entweder eine NO- oder eine Stickstoff-Inhalation. Nach NO-Inhalation zeigte sich eine signifikante Reduktion des MPAP und ein signifikanter Anstieg der Assistflussrate. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine hämodynamische Verbesserung. Nach einem Crossover der mit Stickstoff behandelten Patienten in die NO-Gruppe erwiesen sich die Ergebnisse als reproduzierbar. In keiner der Gruppen veränderte sich der mittlere arterielle Druck signifikant (16).

Korrespondierende Studienergebnisse wiesen auch Wagner et al. nach. 8 konsekutive Patienten mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion nach Implantation eines linksventrikulären Assistsystems zeigten nach NO-Inhalation eine dosisabhängige Verbesserung der Hämodynamik. Der pulmonalvaskuläre und pulmonalarterielle Widerstand sanken signifikant wohingegen das HZV signifikant bei unverändertem MAD zunahm. Die echokardiographisch bestimmte rechtsventrikuläre EF stieg signifikant und das enddiastolische rechtsventrikuläre Volumen nahm signifikant ab (531).

Somit stellt eine NO-Inhalation eine mögliche Option zur Vermeidung eines rechtsventrikulären Versagens dar und kann damit möglicherweise die Notwendigkeit eines konsekutiven Einsatzes einer biventrikulären Unterstützung verhindern.

Denault et al. untersuchten den Einfluß einer inhalativen Gabe von Milrinon und Prostazyklin bei Patienten mit präoperativer pulmonal-arterieller Hypertonie. Hierbei zeigte sich, dass die Gabe von Milrinon (50 bis $80 \mu\text{g/kg}$ über 5 Minuten p.inh.) und Prostazyklin ($60 \mu\text{g}$ über 5 Minuten p.inh.) vor dem kardiopulmonalen Bypass zu einer signifikanten Reduktion des PAP und einer begleitenden Steigerung des Herzzeitvolumens im Vergleich mit Placebo führte (108). Haraldsson et al. kamen bei Gabe in der postoperativen Phase zu vergleichbaren Ergebnissen im Hinblick auf die Senkung des PAP, konnten allerdings in dieser Situation keinen zusätzlichen Anstieg des HZV zeigen (193).

Gegenwärtig ist Milrinon nur zur intravenösen Gabe zugelassen. Verschiedene Arbeitsgruppe haben aber herausarbeiten können, dass diese Substanz auch inhalativ appliziert werden kann und dabei - insbesondere in Kombination mit inhalativ verabreichtem Prostazyklin – bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei postoperativer Gabe zu einer signifikanten Reduktion des pulmonal-arteriellen Druckes (193) und bei Applikation vor der EKZ auch zu einer begleitenden Steigerung des Herzzeitvolumens führt.

Die vorliegenden Studien lassen zwar zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine sicheren Aussagen im Hinblick auf Outcome-Effekte dieser Therapie zu, legen aber nahe, dass bei akuter

Rechtsherzinsuffizienz bzw. schwerer pulmonaler Hypertonie die inhalative Gabe von Milrinon als Alternative zu einer Therapie mit NO (in Kombination mit Prostazyklin) im Sinne eines Heilversuches sicher gerechtfertigt ist.

Zur Therapie einer Rechtsherzinsuffizienz sollte bei adäquatem koronaren Perfusionsdruck die Therapie mit Nitraten und/oder inhalativen Vasodilatoren (NO, Prostanoiden) erfolgen. Nach Konsensusmeinung des Expertengremiums entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine wird der Evidenz-Grad der zugrundeliegenden Literatur mit B bewertet. Die Empfehlung erhält einen GoR von B.

9.9 Alternative Substanzen

Eine weitere therapeutische Option zur Behandlung eines pulmonalen Hypertonus besteht in der Gabe von oralen PDE-V-Inhibitoren (Sildenafil), die den Abbau von cGMP verhindern und damit zu einer pulmonalen Gefäßdilatation führen. So erwies sich die Kombination einer inhalativen NO-Therapie zur Stimulation der Produktion von cGMP und einem PDE-V-Inhibitor zur Hemmung des Abbaus von cGMP als effektiver als die alleinige Gabe einer der beiden Substanzen zur Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes und des pulmonalvaskulären Widerstandes (292, 410) .

Auch die Kombination von Sildenafil und inhalativen Prostanoiden zeigte eine synergistische Wirkung bei internistischen Patienten mit pulmonalem Hypertonus.

Matamis et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass eine postoperative Co-Administration beider Substanzen nach kardiochirurgischen Eingriffen eine sichere Methode zur Senkung des pulmonal-arteriellen Druckes und pulmonalen Gefäßwiderstandes darstellt, ohne ein Ventilations-Perfusions-Mismatch oder eine systemische Hypotension hervorzurufen. Die Ergebnisse dieser randomisierten, prospektiven Studie an 20 Patienten erfolgte an Patienten nach Klappenersatz und/oder CABG (332).

Zur Behandlung eines pulmonalen Hypertonus in der Kardiochirurgie mit PDE-V-Inhibitoren liegen gegenwärtig nur einzelne Fallberichte vor.

Trachte et al. setzten Sildenafil bei 8 Patienten additiv zur konventionellen Therapie mit systemischen und inhalativen Vasodilatoren refraktärem pulmonalen Hypertonus nach Mitralklappeneingriffen oder Implantation eines linksventrikulären Assistsystems ein. Nach Sildenafil-Gabe in einer Dosierung von 25 bis 50 mg/d reduzierte sich der MPAP signifikant im Verlauf der ersten Stunde nach Behandlungsbeginn. Auch der durchschnittliche MAD

sank signifikant, allerdings nicht unter den Wert von 60 mmHg. Der PVRI wies ebenso eine deutliche signifikante Abnahme nach Therapiebeginn auf, während hingegen der systemische Gesamtwiderstand sich nicht signifikant veränderte. Innerhalb von 24 h nach Therapiebeginn konnten die Patienten von der konventionellen vasodilatativen Therapie entwöhnt werden. Die Sildenafil-Gabe wurde über die Krankenhausentlassung hinaus therapeutisch weitergeführt (508).

Madden et al. berichteten von einem Patienten der nach ACVB und Mitralklappenrekonstruktion nach Beendigung der HLM einen MPAD von 58 mmHg, einen PAOP von 32 mmHg und eine schwere Hypotension aufwies. Nach Gabe von 50 mg Sildenafil sank der MPAD innerhalb einer Stunde auf 29 mmHg und der PAOP auf 18 mmHg. Ein weiterer Patient mit schwerer Aorteninsuffizienz und vorbeschriebenem pulmonalem Hypertonus entwickelte nach Einleitung zum Aortenklappenersatz akut einen systolischen pulmonalarteriellen Druck von 90 mmHg und eine schwere Hypotension trotz Adrenalin- und Milrinon-Gabe. 30 Minuten nach der Gabe von 50 mg Sildenafil fiel der systolische pulmonalarterielle Druck auf 50 mmHg und der systemische systolische Druck stieg auf 100 mmHg (313).

Jiang et al. wiesen in ihrer Studie an Patienten mit prä-operativ bestehendem PH nach linksseitigen Klappeneingriffen einen positiven Effekt der Applikation von PDE-V-Inhibitoren nach. Die Dosis von 0,5mg/kg/KG verbesserte die Hämodynamik der Studienteilnehmer und reduzierte begleitend die Beatmungszeit, die Intensivverweildauer und die Krankenhausverweildauer. Zu beachten ist jedoch, dass nur die Dosierung von 0,5 mg/kg/KG in der Studiengruppe appliziert wurde. Eine Aussage über eine optimale, individuelle Dosis kann diesbezüglich nicht getroffen werden (238).

Klare Angaben hinsichtlich einer Dosierung bei alleiniger Gabe oder in Kombination mit inhalativen Vasodilatoren mit Sildenafil für kardiochirurgische Patienten können zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gegeben werden, da eine zu hohe Variabilität der Medikation bestand.

9.10 Zusammenfassung

Die Therapieempfehlungen zur Behandlung des Rechtsherzversagens basieren auf Konsensusmeinung des Expertengremiums und werden entsprechend den Kriterien des

Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit dem Evidenz-Grad D bewertet. Es werden analog zu den Empfehlungen folgende Therapieprinzipien vorgeschlagen:

- Im Falle eines niedrigen rechtsventrikulären Füllungsvolumens in der Echokardiographie oder eines Quotienten von PAOP zu ZVD > 1 sollte der vorsichtige Versuch einer Volumengabe erfolgen.
- Im Falle einer rechtsventrikulären Volumenbelastung mit echokardiographischen Zeichen einer rechtsventrikulären Dilatation oder eines Quotienten von PAOP zu ZVD < 1 respektive einem schnellen Anstieg dieses Quotienten sollte bei normotensiven Patienten mit einem MAD > 70 bis 80 mmHg zunächst eine Nachlastsenkung mit einem Vasodilatator wie Nitroglycerin oder eine Therapie mit einem Inodilatator (Levosimendan, PDE-III – Inhibitoren) in Erwägung gezogen werden.
- Bei niedrigem arteriellem Mitteldruck (MAD < 70 mmHg) und insbesondere bei Patienten mit hoher RV – Vorlast und konsekutiv erniedrigtem koronaren Perfusionsdruck (MAD – ZVD < 70 mmHg) sollte eine inotrope Therapie mit Dobutamin und/oder einem Inodilatator (Levosimendan oder PDE-III-Inhibitoren) in Kombination mit einem Vasopressor, erfolgen.
- Bei Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie und/oder eines therapierefraktären Rechtsherzversagens kann die inhalative Gabe eines Prostanoids oder von NO zusätzlich zu einer positiv inotropen Therapie in Erwägung gezogen werden. Behandlungsziel sollte nicht ein möglichst niedriger PAP oder PVR sein, sondern eine optimale Verminderung des Quotienten aus PVR und SVR, mit maximaler Unterstützung des rechten Ventrikels ohne signifikanten Abfall von O_2 -Zufuhr und Blutdruck (koronarer Perfusionsdruck: MAD-ZVD: > 60 mmHg). Bei einer insuffizienten hämodynamischen Stabilisierung und Ausschöpfung anderer Therapiemodalitäten (IABP) kann auch Adrenalin, abhängig vom peripheren Widerstand mit oder ohne zusätzliche Gabe von Nitroglycerin, appliziert werden.
- Bei erhöhtem pulmonalvaskulärem Widerstand können inhalative Prostanoid oder NO zum Einsatz kommen.
- Ziele sind die Sicherung eines adäquaten rechtsventrikulären Füllungsdruckes oder einer adäquaten Vorlast in Verbindung mit einem ausreichenden systemischen Perfusionsdruck, sowie eine Maximierung der RV-myokardialen Funktion (Inotropika,

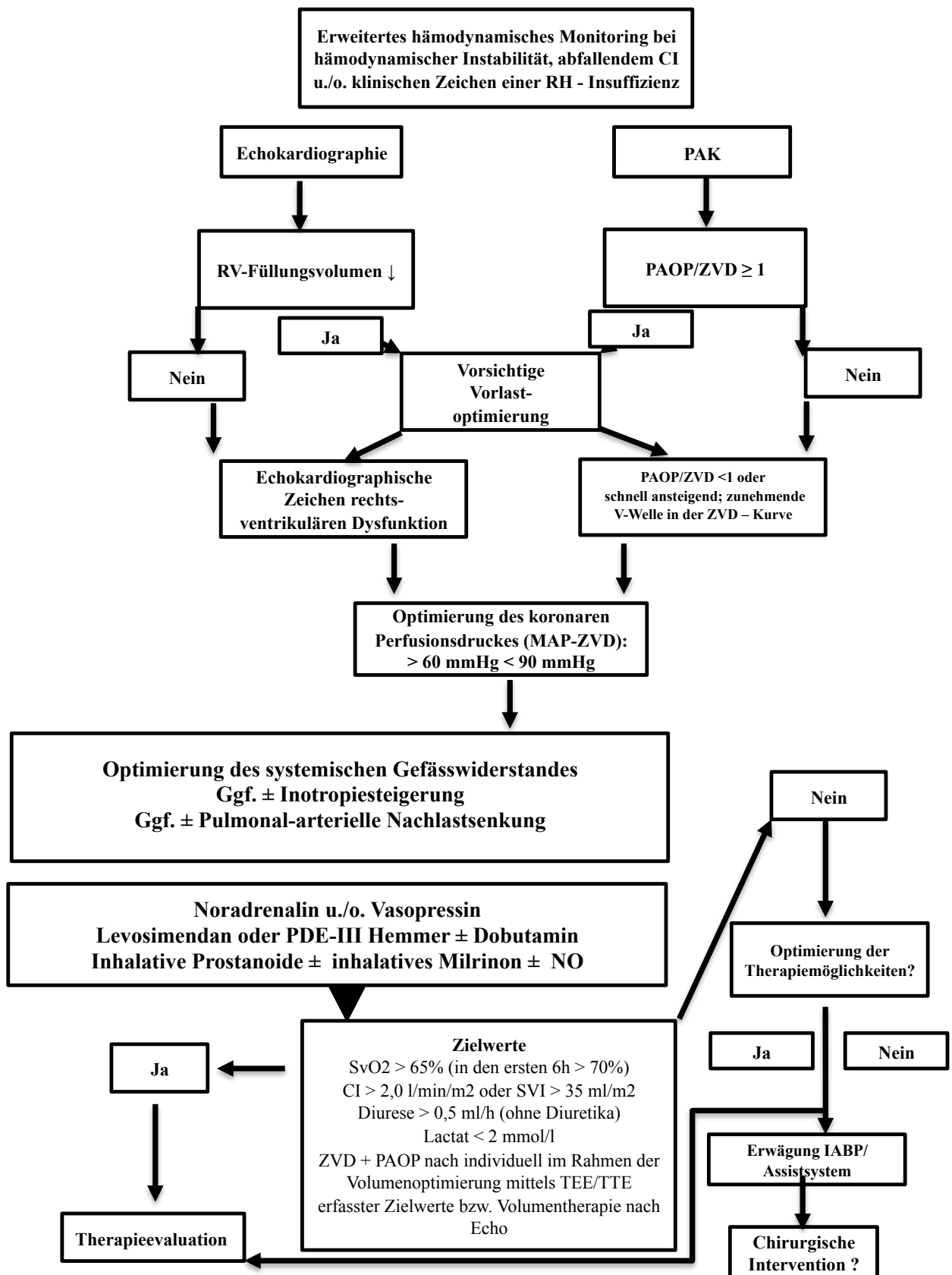
Frequenzoptimierung, atrioventrikuläre Synchronisierung, mechanisch supportive Maßnahmen)

- Als zusätzliche Massnahme ist die RV-angepasste Beatmung zur Sicherung einer adäquaten Oxygenierung und Vermeidung einer Hyperkapnie und Azidose unter Verwendung eines niedrigen Atemwegsmitteldruckes sowie vorsichtige PEEP-Titration zu nennen, letzteres auch, um die RV-Koronarperfusion nicht zu kompromittieren.

9.11 Evidenz-basierte Empfehlungen Rechtsherzinsuffizienz

<u>Kernempfehlungen Rechtsherzinsuffizienz</u>	<u>zugrundeliegende Literatur/ LoE</u>
Bei schwerer pulmonal-arterieller Hypertonie und drohendem Rechtsherzsagen kann Vasopressin zur Verbesserung des PVR/SVR Verhältnisses alternativ zum Noradrenalin eingesetzt werden. GoR 0	LoE D Expertenmeinung
Zur Therapie einer Rechtsherzinsuffizienz sollte bei adäquatem koronaren Perfusionsdruck die Therapie mit Nitraten und/oder inhalativen Vasodilatoren (NO, Prostanoiden) erfolgen. GoR B	(408) LL (33) 3b (502) 2b (134) 1b Gesamt LoE: B
Bei Bedarf für eine inotrope Therapie können Dobutamin, PDE-III-Hemmer oder Levosimendan eingesetzt werden. GoR 0	(408) LL (560) 1a (528) 3b (13) 5 Gesamt LoE: C
Bei unzureichendem Perfusionsdruck sollten Vasopressoren (Noradrenalin und/oder Vasopressin) eingesetzt werden. GoR B	(408) LL (567) 5 Gesamt LoE: C
Bei therapierefraktärer Rechtsherzinsuffizienz kann die Gabe von Adrenalin erwogen werden. GoR B	(408) LL LoE B

9.12 Algorithmus Rechtsherztherapie



10. Herzklappenchirurgie

Die postoperative Therapie von Patienten nach Herzklappen-Operationen wird im wesentlichen von folgenden Faktoren beeinflusst (505):

1. Der Art des Klappenerkrankung (Stenose oder Insuffizienz)
2. Dem Ort der Klappenerkrankung (Aortenklappe, Mitralklappe, Tricuspidalklappe)
3. Dem Ausmaß der Folgeschäden der Herzklappenerrkrankung (LV Hypertrophie, LV Dilatation, LVEF, Pulmonalisdruk)
4. Der Vollständigkeit der Korrektur (z.B. ist eine begleitende TI nach Korrektur einer MI mitoperiert oder nicht)

Daraus ergibt sich, dass die Therapiekonzepte fallbezogen differenziert sein müssen und sich in der Regel unterscheiden.

10.1 Frequenz- und Rhythmusoptimierung

Eine Störung der atrioventrikulären Überleitung stellt ein postoperativ häufig zu beobachtendes Problem nach Aortenklappen-Operationen dar, Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie beim Ersatz/Rekonstruktion der Mitralklappe. Überleitungsstörungen manifestieren sich nach Aortenklappeneingriffen zum Großteil innerhalb der ersten drei postoperativen Tage und können auf Nähten oder Ödemen im Bereich des Reizleitungssystems basieren. Viele Patienten sind daher auf eine vorübergehende Schrittmachertherapie angewiesen, ca. 2-7% müssen in der Folge, zumeist nach 5-7 Tagen, mit einem permanenten Schrittmachersystem versorgt werden (127, 333).

Postoperativ auftretende ventrikuläre Tachyarrhythmien nach Aortenklappeninterventionen sollten immer einen Ausschluss eines Verschlusses der koronaren Ostien nach sich ziehen.

Zur Erzielung einer stabilen hämodynamischen Kreislauftsituation ist eine koordinierte Herzaktion eine Grundvoraussetzung. Somit sollte eine Frequenz- und Rhythmusoptimierung beim postoperativen hämodynamischen Management nach kardialen Klappeneingriffen mit initialer Priorität erfolgen. Zur Therapie der supraventrikulären Tachyarrhythmien, insbesondere des Vorhofflimmerns erfolgt der Verweis auf eine bestehende Leitlinien der AATS (147).

Die Ergebnisse eines Cochrane Review aus dem Jahre 2013, in dem Interventionen (pharmakologisch, non-pharmakologisch) zur Prävention eines postoperativen Vorhofflimmerns und supraventrikulärer Tachykardien bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen untersucht wurden, wiesen einen präventiven Effekt bei allen in die Analyse einbezogenen Interventionen nach. Zu diesen zählten Amiodaron, Beta-Blocker, Sotalol, Magnesium, atriales Pacing und eine posteriore Pericardiotomie. Jede der Interventionen reduzierte das Risiko für postoperatives Vorhofflimmern signifikant. Die beschriebenen prophylaktischen Interventionen führten zu einer Reduktion der Krankenhausverweildauer, wie auch der Therapiekosten. Das Risiko eines postoperativen Schlaganfalls war ebenfalls reduziert, jedoch nicht signifikant (OR 0,69; 95% CI 0,47-1,01; $I^2 = 0\%$). Die Letalität wurde durch keine Intervention signifikant beeinflusst. Die Review erfolgte durch zwei Autoren nach Quellensuche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Ausgabe 8, 2011), MEDLINE (1946 bis Juli 2011), EMBASE (1974 bis July 2011) und CINAHL (1981 bis Juli 2011). 118 RCTs mit 138 Behandlungsgruppen und 17364 Patienten wurden eingeschlossen. 57 dieser Studien wurden in der Originalversion eingeschlossen, 61 hinzugefügt, eingeschlossen 27 Interventionen, die in der Originalarbeit nicht berücksichtigt wurden (17). Diese Studie wird entsprechend des Oxford Centre for Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad 1a bewertet.

Gilinov et al. untersuchten die Auswirkungen einer Frequenz- gegenüber einer Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern nach kardiochirurgischen Eingriffen. Patienten mit postoperativ neu aufgetretenem Vorhofflimmern wurden randomisiert in einen frequenz- und einen rhythmuskontrollierten Therapiearm. 695 (33%) der eingeschlossenen 2109 Patienten wiesen postoperativ neu aufgetretenes Vorhofflimmern auf. Von diesen wurden 523 erfolgreich randomisiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Sterblichkeit ($p=0,64$), oder dem Auftreten von schweren Komplikationen wie thromboembolische Ereignisse oder Blutungen (24,8/100 Patientenmonate in der Frequenzkontroll-Gruppe und 26,4/100 Patientenmonate in der Rhythmuskontroll-Gruppe, $p=0,61$). Etwa 25% der Patienten beider Therapiegruppen mussten ausgeschlossen werden, hauptsächlich aufgrund einer unzureichenden Therapieeffektivität (in der Frequenzkontroll-Gruppe), Nebenwirkungen des Amiodaron, oder anderen Medikamentenunverträglichkeiten (Rhythmuskontroll-Gruppe). 60-Tage nach dem Eingriff wiesen 93,8% der Frequenzkontroll-Gruppe und 97,9% der Rhythmuskontroll-Gruppe einen stabilen Herzrhythmus auf ohne

Vorhofflimmern in der vorausgehenden 30 Tagen ($p=0,02$). 84,2% (Frequenzkontroll-Gruppe) und 86,9% (Rhythmuskontroll-Gruppe) wiesen von ihrer Entlassung bis zum 60-Tag post-OP kein Vorhofflimmern auf (159).

Zusammengefasst muss die Auswahl der therapeutischen Intervention individuell und unter Berücksichtigung etwaiger Nebenwirkungen sowie in Kenntnis der Kosten-Nutzen-Relation getroffen werden.

10.2 Aortenklappenstenose postoperativ

Postoperativ kann sich die Hämodynamik von Patienten mit operativ oder interventionell korrigierter Aortenklappenstenose unterschiedlich verhalten. War der linke Ventrikel präoperativ in seinem Kontraktionsverhalten nicht wesentlich beeinträchtigt, die Kardioplegie für den Herzstillstand gut und die Aortenklammzeit kurz, so arbeitet das Herz postoperativ aufgrund der deutlich reduzierten Nachlast durch die Beseitigung der Stenose hyperdynam. In dieser Situation sollte eine Begrenzung der Herzfrequenz und damit eine Ökonomisierung der Herzarbeit angestrebt werden, da die Hyperdynamik bei der zunächst weiter bestehenden LV Hypertrophie zu subendokardialen Ischämien führen kann.

Hinsichtlich einer Obergrenze des systolischen Blutdruckes zur nützlichen und sinnvollen Vermeidung von postoperativen Komplikationen liegen wenige verwertbare Daten aus der Literatur vor (21). Nach herzchirurgischer Expertenmeinung kann es allerdings insbesondere bei einer dünnwandigen oder aneurymatisch veränderten Aorta ascendens sinnvoll sein, den systolischen Blutdruck zu kontrollieren, um den Scherstress auf die Gefäßwand bzw. die Naht zu limitieren. Die postoperative Dämpfung der Hyperdynamik des linken Ventrikels nach Klappenersatz kann mit einem β -Blocker erfolgen und gegebenenfalls mit einem Vasodilatator kombiniert werden .

War der linke Ventrikel präoperativ insuffizient, kommt es nach Klappenersatz zu keiner hyperdynamen Pumpfunktion, obwohl die erhöhte Nachlast mit der Klappenprothese und ihrer üblicherweise deutlich größeren Klappenöffnungsfläche wegfällt. Die myokardiale Insuffizienz kann sich je nach Dauer der Aortenklammzeit und der Güte der Kardioplegie postoperativ verstärken. Bevor eine positiv inotrope Substanz zur Verbesserung der Pumpfunktion nach Abgang von der HLM eingesetzt wird, sollte der Frank-Starling-Mechanismus mit einer Volume-Challenge ausgeschöpft werden. Erst nach vorsichtiger, fraktionierter Volumentherapie sollten unter Beachtung der individuellen Patientensituation Katecholamine gegeben. Der Einsatz eines PDE-III-Hemmers ist ein weiterer therapeutischer

Schritt, der erst nach Gabe eines Katecholamins erfolgen sollte, um die synergistisch inotrope Wirkung der Katecholamine und Phosphodiesterase-Hemmer zu nutzen. Ein weiterer positiver Effekt der PDE-Hemmer besteht in der positiv lusitropen Komponente, die zu einer verbesserten Relaxation und Compliance des linken Ventrikels führt (353). Im Hinblick auf die meistens zusätzlich bestehende diastolische Relaxationsstörung sollte der Gebrauch von Adrenalin zurückhaltend erfolgen (353).

Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie und begleitender Aortenstenose die über 24-Stunden eine Levosimendaninfusion ($0.2 \mu\text{g/kg/min}$) mit Beginn während der anaesthesiologischen Einleitung erhielten, wiesen nach Verschluss des Sternums eine im Vergleich zur Kontrollgruppe stabilere Ejektionsfraktion auf, die jedoch keine signifikante Differenz zwischen Studienarmen zeigte (236).

10.3 Aortenklappeninsuffizienz postoperativ

Die zumeist lange vorbestehende Aortenklappeninsuffizienz ist häufig assoziiert mit einer durch Volumenbelastung bedingten Myokarddilatation, mit einem großen linksventrikulären Volumen durch eine exzentrische Hypertrophie und beginnend eingeschränkter, aber zumeist noch erhaltener Kontraktilität.

Postoperativ kann der Einsatz von Adrenalin aufgrund der schlechten Kontraktilität zur Tonisierung des dilatierten Ventrikels indiziert sein (353). Die Gabe von einem PDE-III-Hemmer schon vor Abgang von der HLM kann hämodynamische Vorteile bringen. Häufig ist die Volumenbilanz nach der Herzlungenmaschine positiv, daher ist eine Optimierung der kardialen Vorlast mit Vorsicht zu titrieren. Eine Volumenüberladung kann zur Überdehnung des Vorhofs und des Ventrikels und damit zu einem LCOS, aber auch zu konsekutiven Rhythmusstörungen und/oder AV-Klappeninsuffizienzen führen.

10.4 Mitralklappeninsuffizienz postoperativ

Bei einer vorbestehenden Mitralklappeninsuffizienz liegt häufig eine Myokarddilatation mit einem großen linksventrikulären Volumen ohne Wandhypertrophie vor. Die Kontraktilität ist häufig durch eine gleichzeitig bestehende koronare Herzerkrankung zusätzlich eingeschränkt. Das Management von Patienten nach Mitralklappeneingriffen stellt den behandelnden Intensivmediziner vor eine komplexe Aufgabe, die aufgrund der postoperativ

deutlich veränderten kardialen Physiologie von der Möglichkeit eines rechts-, links- oder biventrikulären Versagens gekennzeichnet ist.

Ein präexistenter pulmonaler Hypertonus und damit eine erhöhte Nachlast für den rechten Ventrikel ist bei diesem Klappenvitium häufig. Eine Optimierung der Vorlast ist daher mit Vorsicht zu handhaben, da der große häufig unterfüllte linke Ventrikel zu einer leichtfertigen Volumengabe verleitet, um eine ausreichende Vorlast zu erreichen. Hier besteht besonders die Gefahr einer Rechtsherzdekompensation. Positiv inotrope Substanzen wie Dobutamin und Adrenalin sollten mit einem gut wirksamen Vasodilatator kombiniert werden. Dobutamin sollte hinsichtlich seiner pulmonal vasodilatativen Komponente bevorzugt zum Einsatz kommen. Zur positiv inotropen Unterstützung empfehlen sich bei dieser Konstellation auch PDE-III-Hemmer, um zusätzlich eine pulmonalarteriell und systemische Vasodilatation zu erreichen. Die Stabilisierung eines unzureichenden systemischen Widerstandes kann mit Noradrenalin erfolgen.

Der Calciumkanal-Sensitizer Levosimendan wurde von Gandham et al. mit Dobutamin bei Patienten mit Mitralklappenrekonstruktion/-ersatz bezüglich der hämodynamischen Effekte untersucht. Nach Randomisierung erfolgte der Einschluss in einen der beiden Studienarme mit Levosimendan 0.1 µg/kg/min oder Dobutamin 5 µg/kg/min während des Weanings von der HLM. Die Levosimendangruppe wies einen höheren Bedarf an Vasokonstriktoren und Inotropika unter der genannten Dosierung auf. Der SVRI, ZVD und MAD waren im Vergleich zur Dobutaminingruppe reduziert. Die Levosimendangruppe wies einen statistisch signifikanten Anstieg des CI auf, der auch 12 Stunden nach Beendigung der Zufuhr nachweisbar war (153).

Jenkins et al. untersuchten 20 Patienten nach Mitralklappenersatz und einem mittleren pulmonalarteriellen Druck > 30 mmHg in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie. Verglichen wurden die hämodynamischen Effekte von Dobutamin versus Amrinon. Die Patientengruppe, welche Amrinon erhielt, zeigte nach Bolusgabe zum Weaning und kontinuierlicher Infusion im Vergleich zur Dobutaminingruppe eine signifikante Verbesserung der rechtsventrikulären EF und eine ebenfalls signifikante Zunahme des Cardiac Index über den gesamten Studienzeitraum (180 min nach Weaning). Die Amrinon-Gruppe zeigte eine Abnahme der rechtsventrikulären Nachlast bedingt durch einen gesunkenen pulmonalarteriellen Druck (237).

Die Arbeitsgruppe von Hachenberg et al. untersuchte 20 Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz und einem MPAP > 25 mmHg, die sich einer Mitralklappenrekonstruktion oder einem Ersatz ihrer Mitralklappe unterzogen, in einer prospektiv randomisierten Studie. Die Patienten erhielten als Referenztherapie Dobutamin und Glyceroltrinitrat oder Enoximon vor der Herz-Lungenmaschine und zum Weaning. Beide Therapieregimes führten zu einem signifikanten Anstieg des CI und der Herzfrequenz. Enoximon senkte im Vergleich zur Kombination aus Dobutamin und Glyceroltrinitrat den pulmonalarteriellen Druck signifikant und führte zu einer Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes. Der MAD blieb in beiden Gruppen nahezu unverändert. Der systemische Widerstand sank in beiden Gruppen auf gleiches Niveau (182).

Hausen et al. untersuchten in einer randomisierten prospektiven klinischen Studie 27 Patienten nach Rekonstruktion oder Ersatz der Mitralklappe bei Stenose oder Insuffizienz. Untersucht wurden zwei Patientengruppen unmittelbar nach dem Klappeneingriff über 18 Stunden. Die Referenzgruppe erhielt Dopamin in Kombination mit Nitroglycerin, die andere Gruppe nur Enoximon als kreislaufwirksame Einzelmedikation. Für beide Gruppen war im Studienprotokoll im Falle eines persistierenden LCOS die zusätzliche Gabe von Adrenalin vorgesehen. Der Cardiac Index erwies sich in der mit Enoximon behandelten Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie mit Dopamin und Glyceroltrinitrat als signifikant höher. Der systemische Gesamtwiderstand war in der mit dem PDE-III-Hemmer behandelten Gruppe signifikant geringer. Der pulmonalvaskuläre Widerstand, der mittlere pulmonalarterielle Druck und der MAD differierte zwischen den Gruppen nicht signifikant, zeigte aber geringere Werte in der Enoximongruppe. Nur zwei Patienten in der Enoximongruppe im Vergleich zu sechs Patienten in der Referenzgruppe bedurften einer zusätzlichen Adrenalingabe nach initialer hämodynamischer Stabilisierung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf supraventrikuläre oder ventrikuläre Rhythmusstörungen, auch die Häufigkeit von ST-Streckenveränderungen unterschied sich nicht signifikant (199).

10.5 Mitralklappenstenose postoperativ

Bei langjähriger Mitralstenose ist der linke Ventrikel oft muskelschwach und in seiner Funktion gemindert. Nach erfolgreichem Ersatz der Mitralklappe wird der Ventrikel postoperativ mit normalen Füllungsdrücken konfrontiert, was eine akute linksventrikuläre Volumenbelastung zur Folge hat und eine Neigung zur Linksherzdekompensation mit sich

bringt. Hier ist der Einsatz von einem PDE-Hemmer in Kombination mit Adrenalin indiziert. Die Gabe von Volumen sollte äußerst vorsichtig erfolgen (353).

Zum Management eines bei diesem Vitium häufig bestehenden pulmonalen Hypertonus erfolgt der Verweis auf Kapitel 8.

11. Intraaortale Ballonpumpe

Die Indikation einer IABP sollte sich nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie zum Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe in der Herzchirurgie (aktueller Stand: Mai 2015) richten (400).

GoR A

12. Leitlinienverbreitung, Qualitätsmanagement und Ökonomie

Diese Leitlinie soll als systematisch entwickelte medizinische Entscheidungshilfe in spezifischen Situationen dienen. Damit dies erreicht werden kann, sollen die Inhalte der Leitlinie nach lokal spezifischer Adaption in Standard Operating Procedures (SOPs) und andere klinikinterne Therapiestandards integriert werden. Es gilt hierzu die existierenden Barrieren zur Implementierung zu identifizieren und zu überwinden. Neben Hürden zur Implementierung wie Unkenntnis über die Aktualisierung der Leitlinie gelten ökonomische Zwänge, fehlende Geräte und Material, sowie mangelnde Unterstützung im Behandlungsteam als wichtige Barrieren. Diese Faktoren gilt es gezielt zu adressieren u.a. durch Veranstaltungen auf wissenschaftlichen Tagungen und Kongressen der beteiligten Fachgesellschaften, sowie weiteren regionalen Kongressen, Bereitstellung von Informationsmaterial (Apps, Webinaren, Print-Produkten), sowie durch gezielte Team Trainingseinheiten unter Einbeziehung von klinischen Simulationsszenarien, die das gesamte pflegerische und ärztliche Personal schulen.

Für die vorliegende Leitlinie ist weiterhin eine Publikation in Form einer Kurzversion in mindestens einer medizinischen Fachzeitschrift geplant. Eine weitere Verbreitung erfolgt über Veranstaltungen internationaler Fachgesellschaften (EACTA, ESICM) durch die Autoren dieser Leitlinie. Als Ergänzung und Erweiterung dieser traditionellen Form der Disseminierung werden die Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften von der AWMF entweder im Volltext, in einer Kurzfassung oder als Algorithmus im World Wide Web des Internet elektronisch publiziert und kommen damit einer Grundforderung der Implementierungsstrategien, der allgemeinen Zugänglichkeit und leichten Verfügbarkeit, nach (<http://awmf.net/>).

Die weiterführende Verbreitung der Leitlinie durch Pressemitteilungen und kontinuierliche Fortbildungsveranstaltungen wird durch die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) und die Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste e. V., (DGF) unterstützt.

Durch die oben genannten Maßnahmen wird die Implementierung dieser Leitlinie durch einen abgestuften Prozess unterstützt und verstärkt.

12.1 Qualitätsmanagement und Ökonomie

Unter dem Aspekt der Kostenreduktion im Gesundheitssystem hat die Intensivmedizin eine besondere Bedeutung. In Krankenhäusern der Maximal-versorgung werden für die Intensivstationen annähernd 20% des Gesamtetats aufgewendet, obwohl nur ca. 5% aller Krankenhauspatienten in diesem Bereich behandelt werden (25). Somit gehören die Intensivstationen neben den Operationseinheiten zu den teuersten Abteilungen einer Klinik. Eine Befragung unter deutschen Intensivstationen zeigte, dass ein Behandlungstag abhängig von der Bettenzahl und der Versorgungsstufe der Klinik (ohne Einbeziehung der Abschreibung für die Investitionskosten der apparativen Ausstattung) ca. 791 (+/- 305 Euro) kostet. Die Kosten schwanken je nach Versorgungsstufe der Klinik und Erkrankung der Patienten zwischen 672-1090 Euro (350). Ähnliche Ergebnisse wurden von Jacobs et al. auch für britische Intensivstationen ermittelt (232).

In Anbetracht von 103.967 kardiochirurgischen Patienten im letzten Jahr in Deutschland (34), die in ca. 1.373 Intensivbetten in Deutschland pro Jahr behandelt werden, wird die ökonomische Dimension der kardiochirurgischen Intensivmedizin deutlich (217). 5%-10% dieser Patientenpopulation sind Problempatienten, die eine längere intensivmedizinische Versorgung benötigen und eine 30-Tage-Letalität von 30% bis 35% aufweisen (227, 264) und dabei 48% der Kosten der intensivmedizinischen Behandlung in der Kardiochirurgie verursachen (30).

Um die unter ökonomischem Aspekt angestrebte Reduktion der Therapiekosten sinnvoll zu erzielen, ist eine Kosten-Effektivitäts-Analyse unter besonderer Berücksichtigung Evidenz-basierter Therapieformen durchzuführen (461). Als generelle Zielsetzung gilt es dabei, eine optimale Behandlung zu angemessenen finanziellen Bedingungen zu fördern und unnötige oder gar schädliche Therapiemaßnahmen auszuschließen. Dies beinhaltet die Beantwortung der folgenden Fragestellungen:

- Was ist notwendig?
- Was ist in Einzelfällen nützlich?

- Was ist überflüssig?
- Was ist obsolet?

Sinnvoll ist es, Therapiekosten im Kontext mit Konzepten in der Prozesskette einer Behandlung zu analysieren. Eine Kostendiskussion ohne Erhebung von patientengruppenbezogenen Qualitätsdaten ist daher abzulehnen. Der Kerndatensatz Intensivmedizin (328) bietet hierfür die Grundlage. Eine Kosten-Effektivitäts-Analyse des hämodynamischen Monitorings und der Therapie mit inotropen und vasoaktiven Substanzen, sowie mit verschiedenen Volumenersatzlösungen muss sich messen lassen an Qualitätsmerkmalen wie der Morbidität, der Letalität, sowie Folgekosten im ambulanten Sektor z.B. aufgrund von Patienten, die nach intensivstationärer Behandlung nicht mehr nach Hause zurückkehren können, sondern in spezialisierten Pflegeeinrichtungen behandelt werden müssen.

Eine Kosten-Minimierungsanalyse würde bezogen auf das gleiche Outcome, z.B. bezogen auf die Gruppe der Überlebenden, die Therapiekosten oder in diesem Fall die Kosten des hämodynamische Monitoring und der pharmakologischen Therapie untersuchen. Geht man vom reinen Kostenminimierungsansatz aus, so wäre zunächst das Ziel, die Kosten für das hämodynamische Monitoring und die pharmakologischen Substanzen möglichst gering zu halten. Dies beinhaltet jedoch die Gefahr, dass man unter Umständen eine verlängerte intensivstationäre Behandlungsdauer auf Grund eines unzureichenden Monitorings oder dem Einsatz einer kostengünstigeren Therapiealternative ein schlechteres Patienten-Outcome in Kauf nimmt. Eine Kosten-Minimierungsanalyse ist nur dann sinnvoll, wenn bei den genannten Qualitätsmerkmalen keine Verschlechterung auftritt. Hierzu existieren jedoch keine belastbaren Daten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es keine abschließende und allgemeingültige finale Evidenzgrundlage für die Bevorzugung eines einzigen optimalen Konzeptes zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten in Bezug auf das hämodynamische Monitoring und die Herz-Kreislauf-Therapie in der heterogenen Population der intensivstationär Behandlungspflichtigen herzchirurgischen Patienten gibt.

Wichtig erscheint umso mehr die breite Anwendung der durch die Fachgesellschaften festgelegten Qualitätsindikatoren und die regelmäßige Schulung der pflegerischen und ärztlichen Behandlungsteams

Die konsequente Anwendung von Leitlinien bzw. deren Umsetzung in klinikinternen Standards/SOPs kann Kosten reduzieren. Klare Indikationsstellungen und Scoringsysteme sowie klinische Behandlungspfade vermitteln Hilfen zur Entscheidungsfindung nicht nur im Bezug auf das therapeutische Vorgehen, sondern auch im Hinblick auf eine kosteneffiziente Therapie mit möglichst großem Nutzen für den Patienten. Die endgültige Entscheidungsfindung erfolgt unabhängig davon grundsätzlich unter Berücksichtigung und im Interesse des individuellen Patienten, sollte bei Abweichungen von den Standardtherapien aber begründet und die Gründe sowie die Entscheidung dokumentiert werden.

Die Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Unter Berücksichtigung der regionalen Besonderheiten sollten sie in klinikinterne Behandlungspfade bzw. Standard Operating Procedures (SOPs) integriert werden (329). Der Notwendigkeit von Leitlinien bzw. Standards im Interesse der Therapiesicherheit für die Patienten und das medizinische Personal ist mittlerweile unumstrittener Konsens (441). Dabei ist es zunächst nicht so entscheidend, welches Konzept zur Anwendung kommt, sondern dass ein Konzept konsequent genutzt wird, und die sich daraus ergebenden Entscheidungs- und Handlungsabläufe klar und nachvollziehbar definiert sind (Payen et al. 1990). Die ökonomischen Vorteile der Anwendung von Leitlinien und Standards ohne Verschlechterung der Ergebnisqualität sind mittlerweile vielfach bestätigt.

Kern et al. wiesen nach Einführung von Standard Operating Procedures auf einer kardiochirurgischen Intensivstation eine Verbesserung der Qualität anhand einer Reduktion der standardisierten Letalitätsrate (SMR) und eine gesteigerte Effizienz der intensivmedizinischen Behandlung nach. Voraussetzung ist die konsequente Umsetzung der Leitlinien in der klinischen Praxis, die jedoch insbesondere in der Einführungsphase neben deren Verbreitung auch Schulungen zu deren Anwendung erforderlich macht (252). Pronovost et al. konnten zeigen, dass allein die Einhaltung und Kontrolle von

Therapiemaßnahmen zu einer Verbesserung der Qualität und zu ökonomischen Vorteilen führte (412).

Die Evidenz hierzu wird entsprechend den Kriterien des Oxford Centre of Evidence-based Medicine mit dem Evidenz-Grad A bewertet. Somit kann die Einführung von klinischen Standards zu einer Verbesserung der Qualität und zur Steigerung der Effizienz führen.

Im Rahmen des Qualitätsmanagements ist es erforderlich, sowohl die Umsetzung der Leitlinien als auch deren Aktualität zu überprüfen. Leitlinien müssen in definierten Zeitabständen an den jeweils aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand angepasst werden. Diese Empfehlung basiert auf Expertenmeinung und wird entsprechend dem Oxford Centre for Evidenced-based Medicine mit Evidenz-Grad D bewertet.