

Für Sie gelesen

Postoperative Herzinfarkte vermeiden

Hochsensitives Troponin T stellt Weichen



Größere Operationen induzieren einen Stresszustand – Ursache der häufigen kardiovaskulären Komplikationen postoperativ.

Orthopädische, abdominale und neurologische Operationen sind Beispiele nicht-kardialer chirurgischer Eingriffe. Jährlich unterziehen sich weltweit über 200 Millionen Erwachsene einer geplanten oder notfallmäßigen nicht-kardialen Operation und mehr als eine Million Erwachsene jährlich sterben daran innerhalb von 30 Tagen.¹ Zwar ist in diesen Fällen das Herz selbst nicht das Operationsgebiet, aber größere invasive Eingriffe induzieren einen Stresszustand mit verschiedenen entzündlichen Prozessen. Sie aktivieren das Blutgerinnungssystem und können zu Plaque-Rupturen und Gefäßverschlüssen führen.² Kardiovaskuläre Komplikationen sind daher häufig und Myokardinfarkte für viele postoperative Todesfälle verantwortlich. Als spezifische Stressmarker des Herzens haben sich die kardialen Troponine etabliert. Vor diesem Hintergrund untersuchte die kürzlich publizierte VISION*-Studie den Zusammenhang zwischen perioperativen** hs-TnT-Werten (hochsensitives Troponin T) und ihrer prognostischen Aussagekraft hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität nach nicht-kardialen Operationen.³ Die vielversprechenden Ergebnisse, die im Folgenden vorgestellt werden, könnten das postoperative kardiale Management deutlich verbessern.

Die VISION-Studie ist eine große, prospektive, multizentrische Observationsstudie mit insgesamt über 21 800 Patienten. Teilgenommen haben 23 Zentren aus 13 Ländern und sechs Kontinenten.

Zwei Spezifika schärfen die Aussagekraft der Untersuchung:

- Eingeschlossen waren nur Patienten ≥ 45 Jahre (MW: 63,1 Jahre; 49,1 % Frauen) mit größeren nicht-kardialen Operationen (elektiv, dringend oder notfallmäßig) unter lokaler Anästhesie bzw. Vollnarkose und mindestens einer stationären postoperativen Übernachtung. Für dieses (ältere) Kollektiv zeigen Observationsstudien eine 30-Tage-Mortalitätsrate von $> 1\%$, d. h. mehr als eine von hundert nicht-kardialen Operationen endet tödlich. Grund ist, dass diese Patienten häufiger bereits (asymptomatische) kardiale Vorschäden mitbringen (z. B. verengte Herzkranzgefäße). Da andererseits aber immer mehr ältere Menschen operiert werden, wäre die Möglichkeit eines verlässlichen kardialen Monitorings hier besonders relevant.

- Alle Studienzentren verwendeten einheitlich einen hochsensitiven Troponin-T-Test (Elecsys TnT-hs; 5. Gen), Interpretationsunsicherheiten wegen testabhängiger Ergebnisse sind somit ausgeschlossen.

Fragestellungen

Zwei Fragestellungen standen als primäre Outcomes im Fokus dieser Untersuchung:

- 1) Gibt es einen Zusammenhang zwischen perioperativen hs-TnT-Werten und der 30-Tage-Mortalität?
- 2) Könnte es mit hs-TnT gelingen, eine Ischämie-bedingte myokardiale Schädigung während oder nach nicht-kardialer Operation (MINS: myocardial injury after noncardiac surgery) zu diagnostizieren, die als unabhängiger Risikofaktor einer 30-Tage-Mortalität gilt und sich meist klinisch unauffällig präsentiert?

Sekundäre Outcomes waren folgende Fragestellungen:

- 1) Ist ein potentieller hs-TnT-Grenzwert (aus primärem Outcome) abhängig von der Nierenleistung („kalkulierte glomeruläre Filtrationsrate“ (eGFR) als Surrogatparameter) bzw. dem Geschlecht?

- 2) Welche Charakteristika kennzeichnen Patienten mit MINS und wie ist deren Outcome?
- 3) Wie hoch ist der Anteil an MINS, die ohne hs-TnT-Messung übersehen werden könnten?

Procedere

hs-TnT-Messungen erfolgten 6–12 Stunden postoperativ und anschließend täglich über drei Tage. In einer späteren Studienphase wurde eine präoperative hs-TnT-Bestimmung ergänzt, dies betrifft 40,4 % der Patienten.

Ein erhöhter Wert war (analog der Herstellerangabe) definiert als hs-TnT ≥ 14 ng/L. Alle Patienten oberhalb dieses Cut-off-Wertes wurden durch unabhängige Begutachter über mehrere Tage auf Ischämieanzeichen untersucht (Symptome, EKG). Anschließend ordneten die Experten die hs-TnT-Erhöhung nach ischämischer bzw. nicht-ischämischer Ätiologie und dokumentierten, dass es sich um eine intra- oder postoperative (und nicht um eine präoperativ bestehende) Schädigung handelt.

Basis der prognostischen Beurteilung von hs-TnT-Werten waren folgende a priori festgelegte Grenzwerte für ein klinisch relevantes, erhöhtes kardiales Risiko: 30-Tage-Mortalität $\geq 3\%$ und Hazard Rate (HR) ≥ 3 . Ausgehend davon wurden die hs-TnT-Verläufe der Patienten hinsichtlich verschiedener Konstellationen ausgewertet (s. u.).

Das Outcome der Patienten wurde nach 30 Tagen telefonisch abgeklärt. Dies gelang bei 96,4 % der Teilnehmer (n = 21 050).

Ergebnisse 30-Tage-Mortalität

- 266 Patienten (1,2 %) starben innerhalb von 30 Tagen postoperativ, diese Quote bestätigt frühere Beobachtungen (s. o.).
- Ein postoperativer **hs-TnT-Peak von ≥ 20 ng/L** war statistisch signifikant mit der a priori festgelegten 30-Tage-Mortalität von $\geq 3\%$ assoziiert. Die damit verbundene HR lag bei > 23 .

Dies war unabhängig von der eGFR und dem Geschlecht.

- Neben dem postoperativen Peakwert von ≥ 20 ng/L bestand auch ein signifikanter Zusammenhang mit erhöhtem 30-Tage-Mortalitätsrisiko, wenn sich der hs-TnT-Wert im Verlauf (d. h. bei zwei oder mehr hs-TnT-Messungen) **absolut um ≥ 5 ng/L** änderte. Dies galt sowohl für einen Verlauf mit prä- und postoperativen als auch mit ausschließlich postoperativen Messungen. Der exakte Zeitpunkt der perioperativen hs-TnT-Bestimmungen spielte somit eine untergeordnete Rolle. Die HR lagen in allen untersuchten Verlaufskonstellationen zwischen 4,5 und 5,2.
- Die prognostische Aussagekraft der absoluten hs-TnT-Veränderung von ≥ 5 ng/L galt nur für Patienten mit postoperativem TnT unterhalb 65 ng/L. Darüber liegende Werte kennzeichnen per se ein bedeutendes Mortalitätsrisiko.
- Abgeleitet aus diesen Erkenntnissen wurde ein hs-TnT-Algorithmus zur

Einschätzung des 30-Tage-Mortalitätsrisikos etabliert (Tab. 1).

- Ca. 20 % aller Patienten mit postoperativen bzw. prä- und postoperativen Messungen fielen in die Kategorie „erhöhte hs-TnT-Werte“ (Def. nach Tab. 1). TnT-Anstiege sind somit ein häufiges Phänomen bei nicht-kardialen Operationen.

Ergebnisse MINS-Kriterien

- Bei 89 % aller Patienten wurden die erhöhten postoperativen hs-TnT-Spiegel (Tab. 1) als ischämisch bedingte MINS und in nur 11 % ohne ischämische Ätiologie (z. B. durch Sepsis, Lungenembolie) gewertet (Abb. 1). Erhöhtes postoperatives hs-TnT reflektiert somit ganz überwiegend eine ischämisch bedingte, perioperative Herzmuskel-schädigung.
- Solchermaßen erhöhte postoperative hs-TnT-Werte waren immer mit einer höheren 30-Tage-Mortalität assoziiert, unabhängig davon, ob sich ischämische

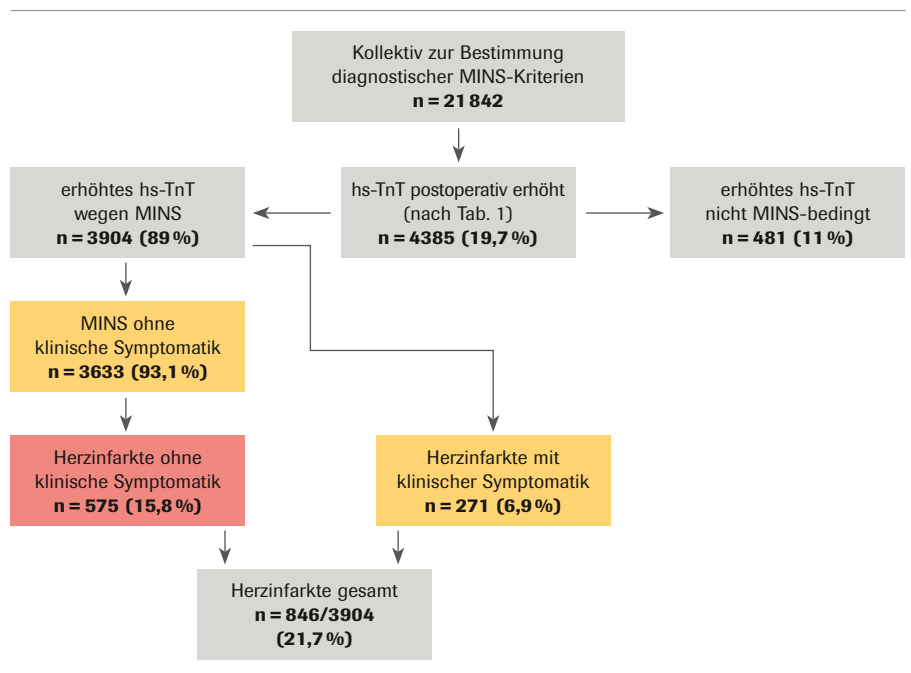


Abb. 1: Häufigkeit und Präsentation myokardialer Schädigungen/Ereignisse nach nicht-kardialen Operationen (MINS) in der VISION-Studie (mod. nach ³).

Merkmale feststellen ließen oder nicht. Daraus wurde als diagnostisches Kriterium für MINS abgeleitet: postoperativ erhöhtes hs-TnT, resultierend aus einer myokardialen Ischämie, ohne dass ischämische Symptome vorliegen müssten (Tab. 2).

- Eine so definierte MINS war mit erhöhter 30-Tage-Mortalität (7,3 %) und auch häufiger mit anderen kardiovaskulären Komplikationen assoziiert. Das Vorliegen eines präoperativen hs-TnT-Wertes war für diesen Zusammenhang nicht notwendig.
- VISION zeigt als zweite große Studie, dass MINS unabhängig von ischämischen Merkmalen vorliegen kann und sich als diagnostisches Kriterium allein ein erhöhter postoperativer TnT-Wert – klinisch eingestuft als Ergebnis einer myokardialen Ischämie – eignet.
- Des Weiteren lieferte die Analyse folgende Erkenntnisse: Ohne perioperatives hs-TnT-Monitoring könnten über 93 % aller MINS (n=3633/3904) und 68 % der Herzinfarkte (n=575/846) (Abb. 1) unerkannt bleiben, weil klinische Symptome fehlen.
- Über 94 % der MINS-Diagnosen erfolgten am 2. Tag nach Operation.



Bei nicht-kardialen Operationen reflektiert der hs-TnT-Anstieg eine perioperative Herzmuskelschädigung. Dies eignet sich als Kriterium für Art und Ausmaß des postoperativen kardialen Patientenmanagements.

Klinische Ableitung

Das perioperative hs-TnT-Monitoring (nach Tab. 1) ermöglicht eine Risikoabschätzung zur 30-Tage-Mortalität von Patienten ≥ 45 Jahre nach nicht-kardialen Operationen sowie die objektive Feststellung einer MINS. Diese trat im Kollektiv der VISION-Studie bei ca. 20 % aller operierten Patienten auf und präsentierte sich in den allermeisten Fällen klinisch unauffällig.

Das Risiko kardialer Komplikationen ist in den ersten 24 bis 36 Stunden nach einer Operation am größten, 94 % der Patienten erleiden MINS (Tab. 2) innerhalb von zwei Tagen nach Operation – einem Zeitpunkt wo analgetische Medikamente kardiale Symptome kaschieren können. Die meisten Patienten mit MINS erhalten derzeit keine Sekundärprävention mit kardiovaskulären Wirkstoffen (ASS, Statine). Die Ergebnisse von Observationsstudien jedoch zeigen, dass diese Medikamente die Mortalität und größere kardiale Komplikationen verhindern helfen.

Perioperative hs-TnT-Bestimmungen können diejenigen Patienten identifizieren, die in der postoperativen Phase ein intensives kardiales Monitoring und Management

benötigen. In Anbetracht der Relevanz von absoluten Veränderungen und der Tatsache, dass in der Studie über 13 % der Patienten mit erhöhten perioperativen hs-TnT-Spiegeln ihren Peakwert vor der Operation hatten, ist der präoperative Beginn der Verlaufsmessung sinnvoll.

* **VISION:** Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation

** **Perioperativ:** Im zeitlichen Umfeld eines chirurgischen Eingriffs. Der Begriff umfasst die Zeit vor (prä-), während (intra-) und nach einer Operation (postoperativ).

Literatur

- 1 VISION Study Investigators: JAMA (2012); 307 (21):2295–2304
- 2 Leitlinien der DGK (2011): http://leitlinien.dgk.org/files/2011_Pocket-Leitlinien_Risikoeinschaetzung_Management.pdf
- 3 Devreux PJ et al: “Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery”. JAMA (2017); 317 (16):1642–1561

Kriterien eines erhöhten 30-Tage-Mortalitätsrisikos

Innerhalb von drei Tagen nach Operation:

Postoperativer hs-TnT-Peak ≥ 20 ng/L bis < 65 ng/L **und** absolute perioperative hs-TnT-Veränderung ≥ 5 ng/L

oder

höchster postoperativer hs-TnT-Wert ≥ 65 ng/L

Tab. 1: **hs-TnT-Algorithmus für 30-Tage-Mortalitätsrisiko $\geq 3,0$ %** (aus ³⁾)

MINS-Kriterien

Erhöhte postoperative TnT-Werte (Tab. 1), die aus einer myokardialen Ischämie resultieren. Das Vorliegen ischämischer Symptome ist **nicht** notwendig.

Tab. 2: **Definition MINS** (aus ³⁾)



Dr. Aribert Stief
Director Medical und Scientific Affairs
0621 759-3046
aribert.stief@roche.com