

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck

Direktorin: Prof. Dr. med. C. Nau

*„Einfluss der Gabe von Levosimendan auf die Nierenfunktion
bei herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation“*

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von Maria Kleinebrahm
aus Hildesheim

Lübeck 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Heringlake

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Bode

Tag der mündlichen Prüfung: 9.10.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 9.10.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Einleitung	9
2.1 Herzchirurgie-assoziierte Nierenfunktionsstörungen	10
2.1.1 Inzidenz und Pathophysiologie	10
2.1.2 Klassifikation	11
2.2 Inotropika und Nierenfunktionsstörungen	12
2.2.1 Inotropika	13
2.2.2 Levosimendan in der Herzchirurgie	15
2.2.2.1 Molekulare Wirkung und Pharmakologie	15
2.2.2.2 Mechanismen der Kardioprotektion	16
2.2.2.3 Hämodynamische Effekte	20
2.2.2.4 Levosimendan und Outcome	21
2.2.2.4.1 Studien mit herzchirurgischen Patientenkollektiv	21
2.2.2.4.2 Studien mit kardiologischem Patientenkollektiv	22
2.2.2.5 Renale Effekte	24
2.2.2.6 Bedeutung des Zeitpunktes der Levosimendan-	
Applikation	25
2.3 Zielsetzung	26
3. Material und Methoden	27
3.1 Studiendesign	27
3.2 Datenerhebung	29
3.2.3 Demographische Daten	29
3.2.4 Variablen der Risikostratifizierung	30
3.2.5 Operative Daten	30
3.2.6 Kardiozirkulatorische Variablen	32
3.3 Levosimendan-Applikation	33
3.4 Postoperativer Verlauf und Outcome	33
3.4.1 Allgemeine Morbidität	33
3.4.2 Nierenfunktion	34

3.4.3 Mortalität	35
3.5 Statistik	35
4. Ergebnisse	37
4.1 Gesamtkollektiv	37
4.1.1 Demographische und klinische Charakteristika des Patientenkollektivs	37
4.2 Levosimendan-Studienkollektiv	37
4.2.1 Vergleich des klinischen Zustandes von Untersuchungs- und Kontrollgruppe	37
4.2.2 Outcome (LVS-vs.-Match-Studie)	39
4.2.2.1 Postoperative Behandlung	39
4.2.2.2 Outcome Niere: Postoperative Nierenfunktion	40
4.2.2.3 Mortalität	41
4.3 Analyse der Subgruppe (prOP-LVS-vs.-prOP-Match-Studie)	42
4.3.1 Beatmungszeit	42
4.3.2 Postoperative Behandlung	42
4.3.3 Postoperative Blut- und Volumensubstitution	42
4.3.4 Outcome Niere: Postoperative Nierenfunktion	43
4.3.4.1 Postoperative RRT-Dauer	44
5. Diskussion	45
5.1 Zielsetzung der Studie	45
5.2 Auswertung und Diskussion der Ergebnisse	45
5.2.1 Relation der Studiengruppe zu dem Gesamtkollektiv	45
5.2.2 Vergleichbarkeit von Kontroll- und Studiengruppe	46
5.2.3 Nephroprotektion	46
5.2.4 Mortalität/Morbidität	47
5.3 Limitationen	49
6. Zusammenfassung	50

7. Literaturverzeichnis	51
8. Anhang	59
8.1 Prä-, intra- und postoperative Datenerfassung	59
8.2 ASA-Klassifikation	61
8.3 Euroscore	65
8.4 Patientencharakteristika des LVS-vs.-Match-Studienkollektivs	68
8.4.1 Outcome des LVS-vs.-Match-Studienkollektivs	68
8.4.2 Outcome des prOP-LVS-vs.-prOP-Match-Studienkollektivs	70
8.5 Ethikvotum	72
9. Publikationen	73
10. Lebenslauf	74
11. Danksagung	75

1. Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ACVB	Aorto-Koronarer-Venen-Bypass
ADHF	Akut dekompensiertes Herzversagen
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANP	A-natriuretisches Peptid
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Aminosalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
β -Blockern	Betarezeptor-Blocker
BNP	B-natriuretisches Peptid
BMI	Body-Mass-Index
BQS-Datei	Qualitätssicherung
Ca ²⁺	Kalzium
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
cAMP	Zyklisches Adenosin-Mono-Phosphat
CASINO	Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure
CHF	Chronic Heart Failure
CI	Cardiac Index
CPI	Cardiac Power Index
CPB	Cardio-Pulmonary-Bypass
CRP	C-reaktives Protein
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
CSA-AKI	Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury
cTnC	Kardiales Troponin C
cTnI	Kardiales Troponin I
CVVHDF	Continuous Venovenous Haemodiafiltration
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie
dl	Deziliter
(e)GFR	(geschätzte) Glomeruläre-Filtrations-Rate
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	extrakorporale Zirkulation
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
GDF-15	Growth-Differentiation-Factor-15
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HCH	Herzchirurgie, herzchirurgisch
HDU	high dependency unit
HF	Herzfrequenz

hsTNT	hoch-sensitives Troponin T
HZV	Herz-Zeit-Volumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICU	Intensive Care Unit
i.v.	intravenös
IU	Internationale Einheit
K-ATP-Kanal	Adenosintriphosphatabhängiger Kalium-Kanal
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LCOS	low-cardiac-output-syndrom
LIDO	Levosimendan Infusion versus Dobutamin
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m ²	Quadratmeter
MaC-Score	Major Adverse Events and Complications Score
MAP	Mean Arterial Pressure – mittlerer arterieller Druck
µg	Mikrogramm
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
min	Minute/n
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µmol	Mikromol
NFS	Nierenfunktionsstörung
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NTproBNP	N-terminales pro Brain-Typ natriuretisches-Peptid
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PAP	Pulmonalarterieller Druck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDE-III-Hemmer	Phosphodiesterase-III-Hemmer
prOP-LVS	Präoperativ Levosimendan
prOP-Match	Präoperativ Match
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REVIVE	Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy
RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss-End Stage Renal Disease
RUSLAN	Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct
ScvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SIRS	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SpO ₂	partielle Sauerstoffsättigung
SURVIVE	Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need Of Intravenous Inotropic Support
SvO ₂	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen

SVRI	Systemischer Gefäßwiderstand-Index
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
SzO2	Zerebrale Sauerstoffsättigung, gemessen durch NIRS
TAA	Tachyarrhythmia Absoluta
TK	Thrombozytenkonzentrat
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
U-NAG	Urin N-acetyl- β -glucosaminidase
Vs.	Versus

2. Einleitung

Nierenfunktionsstörungen sind eine schwerwiegende Komplikation bei Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen müssen, und werden - je nach zugrunde gelegter Definition - bei 5 bis 30% aller herzchirurgischen Patienten beobachtet (Stafford-Smith et al., 2009). Aufgrund der hohen assoziierten Morbidität und Mortalität dieser Komplikation sind sie von großer Relevanz für das klinische Outcome herzchirurgischer Patienten (D'Onofrio et al., 2010; Lassnig et al., 2008,) und ein eigenständiger Mortalitätsfaktor (Chertow et al., 1998). Bereits geringfügige perioperative Veränderungen des Plasmakreatinins herzchirurgischer Patienten sind mit einer relevanten Zunahme der Mortalität verbunden (Lassnig et al., 2004; Lassnig et al., 2008).

Bedauerlicherweise fehlt es bislang an wirksamen Konzepten, das Auftreten dieser schwerwiegenden Komplikation zu reduzieren und die Prognose bei eingetretener Nierenfunktionsstörung (NFS) zu verbessern (Ronco et al., 2008; Heringlake et al., 2009). Aber wenn auch die Pathophysiologie dieser - nach Empfehlungen des „Acute-kidney-injury networks“ heute als kardiochirurgie-assoziierte akute Nierenschädigung (cardiac surgery associated acute kidney injury – CSA-AKI) bezeichneten Komplikation (Bellomo et al., 2008) multifaktoriell ist, lässt sich feststellen, dass insbesondere Patienten mit präoperativ eingeschränkter myokardialer Funktion sowie Patienten mit einem postoperativen Low-Cardiac Output Syndrom (LCOS) ein besonders hohes Risiko für Nierenfunktionsstörungen haben (Rafouli-Stergiou et al., 2012) .

Die gegenwärtig zur pharmakologischen Therapie einer Störung der myokardialen Pumpfunktion oder eines LCOS bei herzchirurgischen Patienten eingesetzten betamimetischen Substanzen Dobutamin und Adrenalin sind im Hinblick auf ihre renalen Effekte nur wenig untersucht. Aus zahlreichen Untersuchungen an Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz (ADHF) ist aber bekannt, dass die Gabe betamimetischer Inotropika ein unabhängiger Prediktor einer erhöhten Mortalität ist (Hampton et al.1997, Packer et al., 1991).

Der Kalziumsensitizer Levosimendan ist der Prototyp einer neuen Klasse von Inotropika, die unabhängig von Rezeptoren und intrazellulären Transduktionswegen des sympathischen Nervensystems eine Steigerung der myokardialen Kontraktilität und eine

Senkung der kardialen Nachlast vermitteln (Follath, 2003; Kaheinen et al., 2004). Darüber hinaus ist die Substanz geeignet, einen durch Ischämien induzierten Organschaden abzumildern, was deren Verwendung insbesondere im Kontext von Eingriffen unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation attraktiv erscheinen lässt. Nach aktuellen Metaanalysen ist die Gabe von Levosimendan bei Patienten mit ADHF sowie bei Patienten, die sich herzchirurgischen Eingriffen unterziehen müssen, mit einer geringeren Mortalität und Morbidität verbunden (Malliotakis et al., 2007; Follath et al., 2002). Bislang gibt es aber nur wenige Daten zu den Effekten einer Gabe von LVS auf die postoperative Nierenfunktion dieser Patienten.

2.1 Herzchirurgie-assoziierte Nierenfunktionsstörungen

2.1.1 Inzidenz und Pathophysiologie

Bislang liegen keine Daten zur Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen herzchirurgischer Patienten in Deutschland nach den AKIN-Kriterien vor (Heringlake M. et al., 2009). Nach Einteilung perioperativer NFS kardiochirurgischer Patienten gemäß den von der Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) als Vorläufer der AKIN-Klassifikation verwendeten RIFLE-Kriterien (Risk – Injury – Failure – Loss - End Stage Renal Disease) lag die Inzidenz einer CSA-AKI für das Jahr 2003 bei 15% (Heringlake M. et al., 2006). Nach Angaben der Bundesstelle für Qualitätssicherung (BQS) erfüllten im Jahr 2008 für isolierte Koronareingriffe 14,7% sowie für Kombinationseingriffe 21,9% der Patienten die Kriterien einer modifizierten RIFLE-Klassifikation (Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung, 2008).

Die pathophysiologische Entstehung einer CSA-AKI wird seitens der ADQI durch die folgenden Mechanismen der Funktionsstörung erklärt (Bellomo et al., 2008):

1. Exo- und endogene Toxine

Dazu zählen einerseits nephrotoxische Medikamente wie bestimmte Antibiotika, NSAR und die Gabe von Kontrastmittel sowie andererseits vermehrt anfallende endogene Stoffe wie Hämoglobin und Myoglobin.

2. Metabolische Faktoren

Es besteht eine positive Assoziation zwischen dem Auftreten von CSA-AKI und Hypoperfusion, Schock, Laktatazidämie und Hyperglykämien. Insbesondere Blutzuckerwerte über 200mg/dl, die im Rahmen eines Diabetes mellitus auftreten, erhöhen das Risiko für eine CSA-AKI.

3. Ischämie und Reperfusion

Arterielle Hypotonie, reduzierter systemischer Blutfluss (durch low-cardiac-output-syndrom (LCOS), chronisches Herzversagen (CHF)) sowie embolische Ereignisse sind verantwortlich für Störungen der renalen Perfusion. Die daraus resultierende Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führen zu einem Nierenversagen.

4. Neurohumorale Aktivierung

Die Aktivierung von Sympathikus, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) sowie die Freisetzung von b-natriuretischem Peptid (BNP) und weiterer Hormone führen zu einer Abnahme des renalen Blutflusses und somit zu einer Abnahme der Urinausscheidung.

5. Entzündung

Die im Rahmen einer Entzündungsreaktion anfallenden Zytokine können ebenfalls zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen.

2.1.2 Klassifikation

Zur Einteilung und Beschreibung von Nierenfunktionsstörungen hat es bisher viele verschiedene Definitionen gegeben. Wie in der Einleitung beschrieben, handelt es sich bei der AKI um eine komplexe Störung der Nierenfunktion, die durch Verwendung der AKIN-Klassifikation standardisiert in drei Stadien der akuten Nierenschädigung unterteilt werden kann (Mehta et al., 2007).

Dabei wird das gesamte Spektrum des akuten Nierenversagens und der akuten Nierenschädigung durch Verwendung der Änderung des Serumkreatinin-Wertes sowie der Urinproduktion als diagnostische Kriterien dargestellt.

Die folgende *Tabelle 1* stellt die Einteilung in die Grade 1-3 anhand der Urin- und Kreatininkriterien der von Mehta et al. ausgearbeiteten AKIN-Klassifikation dar.

Tabelle 1: AKIN-Klassifikation nach Mehta et al. (2007)

AKIN – Klassifikation		
AKIN-Stadium	Serumkreatinin-Kriterien	Diurese-Kriterien
1	Anstieg des Serumkreatinins $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ μ mol/l) oder $\geq 150\%$ - 200% des Ausgangswerts	$< 0,5$ ml/kg pro Stunde für > 6 Stunden
2	Anstieg des Serumkreatinins $\geq 200\%$ - 300% des Ausgangswerts	$< 0,5$ ml/kg pro Stunde für > 12 Stunden
3	Anstieg des Serumkreatinins $\geq 300\%$ des Ausgangswerts oder $\geq 4,0$ mg/dl (≥ 354 μ mol/l) einhergehend mit akutem Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl (≥ 44 μ mol/l)	$< 0,3$ ml/kg pro Stunde für > 24 Stunden oder Anurie für > 12 Stunden

Diese Klassifikation dient der Graduierung von Patienten mit akuter Nierenschädigung. Um einer der drei Gruppen zugeordnet zu werden, muss lediglich eines der in der Tabelle gelisteten Kriterien, entweder ein entsprechender Anstieg des Serumkreatinin-Wertes oder eine Abnahme der Urinproduktion, erfüllt werden. Patienten, die ein Nierenersatzverfahren benötigen, werden automatisch der Gruppe 3 zugeordnet.

2.2 Inotropika und Nierenfunktionsstörungen

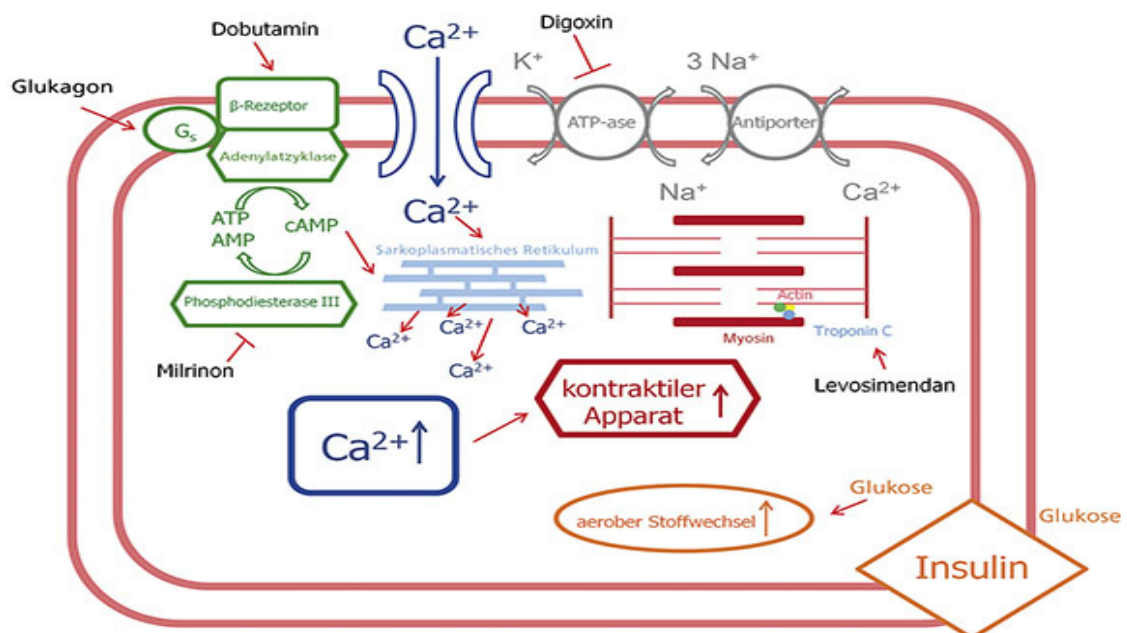
Die Gabe von Adrenalin ist mit negativen Outcome-Effekten verbunden (Hagihara et al., 2012). Dazu zählen neben einer höheren Mortalität das postoperative Auftreten von Hyperkaliämie und Lactatazidose sowie ein schlechteres funktionelles und neurologisches Outcome. In randomisierten Studien wurde beobachtet, dass die Gabe von Adrenalin das Überleben von Patienten nach einem Myokardinfarkt verglichen mit einem Placebo nicht verbessern konnte (Jacobs et al., 2011).

Darüber hinaus führt Adrenalin zu einem gehäuften Auftreten von Hyperglykämien bei kardiochirurgischen Patienten, woraus eine gesteigerte inflammatorische Reaktion resultieren kann (Heringlake et al., 2007). Hyperglykämien und insbesondere Blutzuckerwerte >200 mg/dl erhöhen das Risiko für eine CSA-AKI (Heringlake et al., 2009). Die Datenlage zeigt die Grenzen einer Therapie mit Inotropika aufgrund negativer Auswirkungen durch kardiotoxische und proarrhythmische Eigenschaften, insbesondere im Rahmen einer Langzeittherapie mit diesen Substanzen, auf (Felker et al., 2001; Teerlink et al. 2009).

Am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Lübeck (UKSH) kommt Dobutamin als klassisches Inotropikum bei kardiochirurgischen Operationen zum Einsatz. In Deutschland sind Adrenalin (41,8%) und Dobutamin (30,9%) auf Intensivstationen die meist verwendeten Inotropika bei der Behandlung von Patienten mit LCOS, gefolgt von Phosphodiesterase-Hemmern (14,5%) (Kastrup et al., 2007). Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit klassischen Inotropika behandelt werden, zeigten eine schlechtere Prognose bezüglich des Langzeitüberlebens (Nieminen M. et al., 2005). Diese Art der Therapie erweist sich also nur vorübergehend durch Abschwächen der Symptome als suffizient und ist limitiert durch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Nieminen M. et al., 2005).

2.2.1 Inotropika

Reichen im Rahmen der klassischen Therapie eines akuten Herzversagens Diuretika und Vasodilatoren nicht aus um eine ausreichende Perfusion der Organe sicherzustellen, und ist eine Steigerung der Kontraktilität des Myokards erforderlich, beinhaltet der nächste Schritt den Einsatz von Inotropika (Dickstein et al., 2008; McMurray et al., 2012).



Grafik 1: Wirkmechanismen der Inotropika an der Herzmuskelzelle (Furrer und Giambarba, 2012)

Zur Inotropiesteigerung am Herzen stehen seit dem Ende der 80er Jahre die β -Rezeptor-Aktivatoren Dobutamin und Dopamin sowie die PDE-III-Hemmer (Phosphodiesterase-III-Hemmer) Milrinon und Enoximon zur Verfügung (Pollesello et al., 1994). Letztere erhöhen über die Steigerung des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) den Kalzium-Spiegel in der Zelle, was zu einer stärkeren Kontraktion der Herzmuskelzelle führt und somit insgesamt die Inotropie des Herzens steigert.

Der Preis für diese ausgeprägte Zunahme der Inotropie ist die Steigerung gleich mehrerer Risiken. Zum einen steigt der myokardiale Sauerstoffverbrauch, zum anderen schwächen die Inotropika die Wirkung von β -Blockern, welche zu einer Standardmedikation herzinsuffizienter Patienten zählen. Ebenso begünstigt der erzielte hohe intrazelluläre Kalzium-Spiegel das Auftreten von Arrhythmien (Dickstein et al., 2008). Die vermehrte Herzarbeit führt über „Remodeling“ der Myokardzellen bis hin zu Apoptose (Cohn 1995).

Dobutamin stimuliert kardiale β_1 -Rezeptoren und wirkt dosisabhängig positiv inotrop und chronotrop über eine intrazelluläre cAMP-Erhöhung mit konsekutivem Anstieg der Kalziumkonzentration in den Myozyten (Dickstein et al. 2008), woraus eine Steigerung des Schlagvolumens (SV) und des Herz-Zeit-Volumens (HZV) resultiert.

Das Sympathomimetikum Noradrenalin wirkt durch Agonismus an α -Rezeptoren über die intrazellulären Transmitter Inositoltriphosphat (IP3) und Diacylglycerin (DAG) mit anschließender intrazellulärer Kalzium-Erhöhung ($\text{Ca}^{2+}\uparrow$) gefäßverengend und steigert dadurch den systemischen Gefäßwiderstand (SVRI) und den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP). Positiv inotrope und chronotrope Effekte dieses Wirkstoffes entstehen durch Agonismus am β_1 -Rezeptor und gehen ebenfalls mit einer Konzentrationserhöhung des intrazellulären Kalzium-Spiegels einher.

Tabelle 2: Übersicht Inotropika

Medikament	Wirkmechanismus	Indikation	Effekt
Dobutamin	β_1 -Rezeptoragonist $\rightarrow$ cAMP $\uparrow$ $\text{Ca}^{2+}\uparrow$	Linksherzversagen, kardiale Dekompensation	positiv inotrop/chronotrop $\rightarrow$ SV $\uparrow$ /HZV $\uparrow$

Noradrenalin	Agonist am α -Rezeptor $\rightarrow$ Phospholipase C $\rightarrow$ IP ₃ $\uparrow$ + DAG $\uparrow$ $\rightarrow$ Ca ²⁺ $\uparrow$ β_1 -Rezeptoragonist $\rightarrow$ cAMP $\uparrow$ $\rightarrow$ Ca ²⁺ $\uparrow$	Kardiogener Schock	Vasokonstriktion $\rightarrow$ MAP $\uparrow$, SVRI $\uparrow$ positiv inotrop + chronotrop $\rightarrow$ SV $\uparrow$ /HZV $\uparrow$
PDE-III-Hemmer	Hemmung der PDE-III $\rightarrow$ cAMP $\uparrow$ $\rightarrow$ Ca ²⁺ $\uparrow$	Refraktärer Schock, kardiale Dekompensation	positiv inotrop/lusitrop Vasodilatation
Levosimendan	Kalziumkanalsensitizer $\rightarrow$ Bindung an cTnC $\rightarrow$ $\uparrow$ Kalziumsensitivität des kontraktilen Apparates Öffnung K _{ATP} -Kanälen $\rightarrow$ Vasodilatation	Akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz	positiv inotrop Vasodilatation Organoprotektion

2.2.2 Levosimendan in der Herzchirurgie

Der Kalziumkanalsensitizer Levosimendan erhöht weder die intrazelluläre Calciumkonzentration noch den myokardialen Sauerstoff, um die Inotropie des Herzens zu steigern, und wird gemäß den ESC-Guidelines bei Patienten mit akuter Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz mit Erfolg als Bestandteil der Therapie eingesetzt (McMurray et al., 2012).

2.2.2.1 Molekulare Wirkung und Pharmakologie

Eine calciumabhängige Bindung an das kardiale Troponin c (cTnC) sowie die Öffnung kaliumabhängiger Adenosintriphosphat-Kanäle (K_{ATP}-Kanälen) in der Membran glatter Gefäßmuskelzellen und kardialer Mitochondrien sind verantwortlich für die positiv inotropen, vasodilatierenden und organoprotektiven Effekte von Levosimendan (Pollesello et al., 1994, Nieminen et al., 2013).

Levosimendan bindet selektiv an das kardiale, mit Kalzium gesättigte Troponin C und verstärkt dadurch die Kontraktion des kontraktilen Apparates, ohne die intrazelluläre

Kalziumkonzentration zu erhöhen. Dieser Wirkmechanismus wurde in zahlreichen in vivo, ex vivo und in vitro Modellen studiert (Pollesello et al., 1994).

Studien an demembranisierten Kardiomyozyten, der lediglich die Proteine des kontraktile Apparates enthielt, ergaben, dass eine Steigerung der Kontraktion durch Levosimendan, jedoch nicht durch Enoximon, bewirkt werden konnte (Szilagyi et al., 2005). An einem intakten Kardiomyozyten konnte demonstriert werden, dass Levosimendan eine Verkürzung der Zellen bewirkt, ohne die intrazelluläre Kalziumkonzentration zu erhöhen. Milrinon hingegen führte zu einem deutlichen Anstieg des Kalziums in den Herzmuskelzellen (Lancaster und Cook, 1997).

Der Transport des Kalziums in das Sarkoplasmatische Retikulum hinein und aus diesem in das Zytoplasma der Kardiomyozyten verbraucht viel Energie und führt zu einem gesteigerten Sauerstoffbedarf der Zellen. Unter Gabe von Milrinon werden im Zuge jeder Kontraktion während der Systole enorme Mengen an Kalzium verschoben und es lässt sich eine deutliche Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs nachweisen. Bei Steigerung der Kontraktion unter Levosimendan findet diese Zunahme des Sauerstoffverbrauchs jedoch nicht statt (Kaheinen et al., 2004).

Levosimendan weist einen synergistischen Effekt zu β -Blockern auf. Dieser ist zurückzuführen auf den Phosphorylierungsgrad der Proteine des kontraktile Apparates während der β -Blockade und eine dadurch modifizierte Bindung des Levosimendans (Haikala et al., 1997).

Durch Öffnung des ATP-abhängigen Kaliumkanals auf glatten Gefäßmuskelzellen der Koronararterien bewirkt Levosimendan eine Vasodilatation. Die daraus resultierende Erhöhung des Blutflusses in den Koronarien während der Diastole führt zu einer besseren Sauerstoffversorgung des Herzens (Kaheinen et al., 2001).

2.2.2.2 Mechanismen der Kardioprotektion

Hier lassen sich verschiedene Mechanismen der kurzfristigen (Präkonditionierung, Postkonditionierung, Anti-Stunning) und der länger anhaltenden Kardioprotektion (anti-ischämisch, anti-remodeling, anti-apoptotisch, anti-inflammatorisch) unterscheiden.

1. Präkonditionierung:

Durch das Induzieren mehrerer kleiner und kurzer Ischämien unmittelbar vor dem Auftreten einer langen Ischämiephase lässt sich die Größe eines Infarktareals reduzieren und die Funktionalität des Herzens schützen (McCully und Levitsky, 2003). Der K_{ATP}-Kanal der Mitochondrien spielt bei dem Vorgang der Modulation des Infarktareals in Folge von Ischämie und Reperfusion eine übergeordnete Rolle (McCully und Levitsky, 2003). Da Levosimendan die Öffnung dieser ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Mitochondrien innerhalb der Kardiomyozyten bewirkt, ergab sich die Schlussfolgerung, dass Levosimendan, über denselben Mechanismus wirkend, gleichwertig zum ischämischen Präkonditionieren verwendet werden kann. In diesem Zusammenhang konnte beobachtet werden, dass die Applikation von Levosimendan vor einer Ischämiephase zu einer Reduktion der Infarktgröße um 95% führte (Du Toit et al., 2008). Im Tierversuch ließ sich eine Reduktion der Mortalität um 60% durch Präkonditionierung mit Levosimendan verzeichnen, wohingegen sich unter Milrinon-Gabe kein signifikanter Effekt zeigte (Papp et al., 2006).

Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie nach einmaliger Levosimendan-Applikation im Sinne einer Präkonditionierung vor Aorto-Coronarem-Venen-Bypass (ACVB) untersucht wurden, wiesen eine deutliche Verringerung der Troponin-I-Ausschüttung im Blut auf (Tritapepe et al., 2009).

2. Postkonditionierung:

Der Mechanismus der Postkonditionierung ähnelt dem der Präkonditionierung. Durch Applikation mehrerer kurzer, aufeinander folgender Ischämien unmittelbar zum Zeitpunkt der einsetzenden Reperfusion nach der operationsbedingten, länger andauernden Ischämie wird eine Reduktion der myokardialen Nekrose und eine Verbesserung der Funktionalität des Herzens bewirkt (Granfeldt et al., 2009).

Es konnte in diesem Zusammenhang in Studien gezeigt werden, dass Levosimendan einen ebenso ausgeprägten Effekt auf die Reduktion des Nekroseareals besitzt wie die Applikation von Ischämien während der Reperfusion. Dieser Effekt lag bei einer Reduktion des nekrotisierten Areals um 50% (Du Toit et al., 2008) und konnte im Tierversuch mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden (Hönisch et al., 2009).

3. Anti-Stunning:

Der Begriff „Stunning“ beschreibt den Zustand, in dem sich das Myokard nach einer akuten myokardialen Ischämie befindet. Es handelt sich um eine myokardiale Dysfunktion, die für mehrere Stunden bestehen und sich anschließend vollkommen zurückbilden kann. Das „stunned“ Myokard ist in dieser Zeitspanne zwar perfundiert, jedoch akinetisch. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung können wiederholte Ischämien zu einem kumulativen Stunning des Myokards führen, was die Entstehung einer chronischen postischämischen linksventrikulären Dysfunktion begünstigen könnte (Camici et al., 2008).

Anhand von Patienten, die an einem akuten Koronarsyndrom litten, konnte in einer klinischen Studie gezeigt werden, dass eine Levosimendan-Gabe die Anzahl hypokinetischer Myokardsegmente signifikant reduzierte ($p=0,015$) (Sonntag et al., 2004).

4. Anti-Ischämie:

Ischämie des Myokards führt zu einer höheren Apoptoserate der Kardiomyozyten, was wiederum das Entstehen eines Herzversagens begünstigt, beziehungsweise eine Verschlechterung der Herzfunktion zur Folge hat. Zudem verursacht eine Ischämie der Herzmuskelzellen eine Fibrose, welche ebenfalls eine myokardiale Dysfunktion bewirken kann (Levijoki et al., 2001).

Durch Erhöhung der Geschwindigkeit des koronaren Blutflusses während der Diastole schützt Levosimendan vor Ischämien. Dieser Effekt lässt sich zurückführen auf die mitochondriale Wirkung des Levosimendans sowie auf die dadurch induzierte koronare Dilatation. Beide Mechanismen erhöhen den Sauerstoffanteil, der den Kardiomyozyten zur Verfügung steht (Kaheinen et al., 2001; Kersten et al., 2000).

5. Anti-Remodeling:

Remodeling bezeichnet einen Vorgang molekularer, zellulärer und interstitieller Umbauprozesse des Myokards im Zuge eines Herzversagens. Klinische Manifestationen sind dabei die Veränderungen in Größe, Form und Funktion des Herzens als Resultat der Schädigung des Myokards und der kardialen Überlastung

(Cohn 1995). Die dadurch entstehenden Schäden am Myokard, wie die Nekrose und die Fibrose von Kardiomyozyten, stellen einen nicht-reversiblen Vorgang dar und gehen mit einer verminderten Pumpfunktion des Herzens und einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch einher (Cohn 1995; Mann et al., 2005).

6. Anti-Apoptose:

Dem Herzversagen geht der zuvor beschriebene Prozess des kardialen Remodelings voraus, der mit einer progredienten Vergrößerung der Herzkammern und einer Verschlechterung der kontraktilen Funktion des Herzens einhergeht. Bei der Apoptose der Kardiomyozyten handelt es sich um einen essentiellen Vorgang im Rahmen der Progression eines Herzversagens. Denn im Gegensatz zur Nekrose stellt die Apoptose einen systematisch geregelten Prozess dar und lässt sich somit bei frühzeitiger Intervention als potentiell Ziel einer pharmakologischen Therapie ansehen (Van Empel et al., 2005).

Eine Forschungsgruppe der Universität Boston zeigte, dass Levosimendan bereits in therapeutischen Dosen die Apoptose von Kardiomyozyten reduzieren konnte (Maytin und Colucci, 2005). In einem Tierversuch an Ratten konnte beobachtet werden, dass die Mortalität der Ratten durch Levosimendan auf Grund der Abnahme von Apoptose der Kardiomyozyten deutlich reduziert werden konnte (Louhelainen et al., 2007).

7. Anti-Inflammation:

Während eines Herzversagens wird ein breites Spektrum an neurohormonalen und inflammatorischen Mediatoren ausgeschüttet. In einer Vielzahl von Studien wurde gezeigt, dass die Gabe von Levosimendan in therapeutischen Dosen die Plasmakonzentrationen von b-natriuretischem Peptid (BNP), Interleukin 6, Endothelin-I, a-natriuretischem Peptid (ANP) und Renin senkt und den Anstieg von Noradrenalin und Adrenalin verringert (Moertl et al., 2005; Parissis et al., 2005; Avgeropoulou et al., 2005; Kyrzopoulos et al., 2005; Nicklas et al., 1999; Nieminen et al., 2000; Sundberg et al., 1995).

2.2.2.3 Hämodynamische Effekte

Laut aktueller Studienlage werden dem Wirkstoff LVS positive Effekte auf die Hämodynamik zugeschrieben, ohne dabei den Sauerstoffbedarf der Kardiomyozyten zu erhöhen.

In einer Studie an Patienten, die vor einer kardiochirurgischen Bypass-Operation einen Levosimendan-Bolus mit 24µg/kg über 10 Minuten erhielten, wurden die hämodynamischen Effekte des Wirkstoffes hinsichtlich der Parameter MAP, Cardiac Index (CI), Cardiac Power Index (CPI) und systemischer Gefäßwiderstand Index (SVRI) untersucht. Dabei wiesen Patienten, denen das Medikament verabreicht wurde, signifikant höhere postoperative MAP-, CI- und CPI- Werte ($p < 0,007$) und einen geringeren SVRI ($p = 0,005$) verglichen mit der Placebo-Gruppe auf (Tritapepe et al., 2009).

In weiteren Studien sind ebenfalls eine Steigerung des kardialen Outputs durch Levosimendan im Vergleich zum Placebo (Lilleberg et al., 1998) sowie auch verglichen mit Milrinon ($p < 0,05$) (De Hert et al., 2007) beschrieben worden.

Dieser Effekt auf die Erhöhung des Schlagvolumens konnte durch die präoperative Gabe im Vergleich zu der intraoperativen Gabe im Rahmen einer koronaren Bypass-Operation noch weiter gesteigert werden (De Hert et al., 2008).

Weitere Studien verglichen die Effekte von Dobutamin und Levosimendan hinsichtlich hämodynamischer Effekte und zeigten eine höhere gemischt-venöse Sättigung (SvO_2) (Levin et al., 2008) einen höheren CI-Wert (Eriksson et al., 2009; Levin et al., 2008) und niedrigere Laktat-Werte (Eriksson et al., 2009) in der LVS-Gruppe.

Levosimendan stellt eine neue therapeutische Alternative zur Behandlung des postoperativen LCOS dar, wobei es sich in Studien einer Therapie mit Milrinon überlegen zeigte (Al-Shawaf et al., 2006). Diesbezüglich stellte sich die unter LVS-Therapie beobachtete Einsparung von Inotropika und Vasopressoren (Noradrenalin und Adrenalin) als Vorteil dar ($p < 0,01$) (De Hert et al., 2007). Dieser Effekt der Einsparung an herzwirksamen Medikamenten ließ sich in Studien sowohl bei früher als auch bei später Levosimendan-Applikation feststellen ($p < 0,01$) (De Hert et al., 2007). Levosimendan erwies sich als effektive Therapie des LCOS kardiochirurgischer

Patienten, mit postoperativer Dobutamin resistenter myokardialer Dysfunktion (Malliotakis et al. 2007).

In der LIDO-Studie (Levosimendan Infusion versus Dobutamin) konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Levosimendan mit einem β -Blocker eine Steigerung des HZV um 30% und eine Reduktion des pulmonal-kapillären Drucks um 25% bewirkte. Im Gegensatz dazu war eine gegensätzliche Entwicklung beider Parameter unter Dobutamin-Gabe zu beobachten (Follath et al., 2002, 2003).

2.2.2.4 Levosimendan und Outcome

2.2.2.4.1 Studien mit herzchirurgischem Patientenkollektiv

Das kardiale Troponin-I (cTnI) dient als herzspezifischer prädiktiver Marker der Mortalität bei akutem Koronarsyndrom. In Studien konnte beobachtet werden, dass der transiente Troponin-I-Anstieg bei Patienten, die sich einer Aorto-Koronarer-Venen-Bypass-Operation (ACVB) unterziehen mussten, unter präoperativer LVS-Therapie im Vergleich zu Patienten einer Placebo-Gruppe signifikant geringer ausfiel ($p < 0,0001$) (Tritapepe et al., 2009). Unter LVS-Gabe ließen sich zu den Zeitpunkten 24 sowie 48 Stunden postoperativ in einer weiteren herzchirurgischen Studie ebenfalls signifikant geringere Trop-I-Werte nachweisen ($p = 0,037$) (Eriksson et al., 2009).

In einer weiteren klinischen Studie konnte im Vergleich zu einer Milrinon-Therapie kein signifikanter Unterschied des Troponin-I-Spiegels (ng/ml) im Blut der Patienten beobachtet werden, wobei sich jedoch eine kürzere Intubationszeit der mit LVS behandelten Patienten darstellte ($p = 0,008$) (De Hert et al., 2008).

Durch eine Metanalyse der Studien von Barisin, Husedzinovic, Al-Shawaf, Tritapepe und De Hert wurde unter LVS-Therapie eine signifikante Reduktion der postoperativen Troponin-I-Ausschüttung beschrieben ($p = 0,0003$) (Zangrillo et al., 2009). Levosimendan verfügt demnach über kardioprotektive Effekte, die mittels Troponin-I-Bestimmung ermittelt werden können.

In einer doppelblinden Studie an kardiochirurgischen Patienten, die sich einer elektiven, koronaren Bypass-Operation unterzogen, ließ sich eine Verkürzung der postoperativen

Beatmungszeit ($p=0,02$) sowie des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation ($p=0,002$) unter einer präoperativen LVS-Therapie beobachten (Tritapepe et al., 2009).

In der bereits angesprochenen Studie von Eriksson et al. zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen bezüglich der Verweildauer auf der Intensivstation und des Extubationszeitpunktes. Jedoch wurde Levosimendan in dieser Studie nicht präoperativ, sondern nach der Anästhesieeinleitung im Operationssaal als $12\mu\text{g/kg}$ -Bolus, gefolgt von einer $0,2\mu\text{g/kg/min}$ -24-Stunden-Infusion, verabreicht. Das Weaning von der EKZ stellte sich bei den Patienten der LVS-Gruppe jedoch signifikant leichter dar ($p=0,002$) (Eriksson et al., 2009).

Patienten, die an einem LCOS leiden, zeigten in Studien eine geringere Morbidität und Mortalität ($p<0,05$) sowie einen kürzeren postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation ($p<0,05$) unter Levosimendan-Therapie im Vergleich zu Dobutamin (Levin et al., 2008). Zudem benötigten weniger Patienten der LVS-Gruppe ein zusätzliches Inotropikum, einen Vasopressor oder eine intraaortale Ballonpumpe und wiesen seltener ein akutes Nierenversagen ($p<0,05$), perioperative Infarkte ($p<0,05$), Vasoplegien ($p<0,05$), ventrikuläre Arrhythmien ($p<0,05$), ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) ($p<0,05$) sowie eine Sepsis ($p<0,05$) auf (Levin et al., 2008). Auch die postoperative Beatmungszeit stellte sich bei den LVS-Patienten deutlich kürzer dar ($p<0,05$) (Levin et al., 2008).

Eine Metanalyse der Studien von Alvarez et al. (2005, 2006), Al-Shawaf et al. (2006), Barisin et al. (2004), Tritapepe et al. (2009), De Hert et al. (2007, 2008), Husedzinovic et al. (2005), Levin et al. (2008) und Järvelä et al. (2008) ergab eine signifikante Reduktion der Mortalität während des Aufenthaltes im Krankenhaus ($p=0,003$) sowie des postoperativen Auftretens eines akuten Myokardinfarktes ($p=0,04$), Nierenversagens ($p=0,002$) und Vorhofflimmerns ($p=0,003$) unter LVS-Therapie (Landoni et al., 2009).

2.2.2.4.2 Studien mit kardiologischem Patientenkollektiv

In der SURVIVE-Studie (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) ließ sich in der LVS-Studiengruppe eine geringere

Mortalität verglichen mit der Dobutamin-Gruppe feststellen (nach 5 und 14 Tagen), woraus sich die Schlussfolgerung ergab, dass sich Levosimendan bei Patienten mit chronischem Herzversagen in der Vorgeschichte besser zu einer Therapie akuter Dekompensationen eignet als Dobutamin. Das primäre Ziel der SURVIVE-Studie, die Mortalität in der LVS-Gruppe nach 6 Monaten um 25% senken zu können, wurde allerdings nicht erreicht (Mebazaa et al. 2007, 2009).

In der unter Punkt 2.2.2.3 *Hämodynamische Effekte* bereits erwähnten LIDO-Studie wurde beschrieben, dass die Patienten in der LVS-Gruppe verglichen mit der Dobutamin-Gruppe eine geringere Mortalität aufwiesen. 180 Tage nach der Operation waren 27 (26%) der Levosimendan-Patienten gegenüber 38 (38%) der mit Dobutamin behandelten Patienten verstorben (Follath et al., 2002).

Anhand der RUSSLAN-Studie (Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct) konnte gezeigt werden, dass Levosimendan die 14-Tage-Mortalität der behandelten Patienten signifikant verringerte, wobei dieser Effekt bis zum Zeitpunkt von 180 Tagen nach der Operation nachweisbar war. In diese klinische Studie wurden 504 Patienten, die nach einem Myokardinfarkt ein Herzversagen entwickelten, eingeschlossen (Moiseyev et al., 2002).

In der REVIVE-II-Studie (second Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) wurde der Vergleich einer Standardtherapie von ADHF allein mit einer LVS-Gabe zusätzlich zu der Standardtherapie, welche aus Diuretika, Vasodilatoren und Inotropika bestand, angestellt. Es wurden eine kürzere Krankenhausverweildauer und ein besseres klinisches Outcome bei den Patienten, die additiv LVS erhalten hatten, ermittelt (Packer, 2005).

In der 2004 durchgeführten CASINO-Studie (Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure) wurde beobachtet, dass die Gabe von LVS die Mortalität der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit dekompensiertem Linksherzversagen, signifikant verringerte, sowohl verglichen mit Dobutamin als auch mit einem Placebo (Zairis et al. 2004).

2.2.2.5 Renale Effekte

In den vorliegenden Studien, die sich mit den Auswirkungen einer LVS-Therapie auf die Nierenfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz auseinander setzen, wurden die GFR, das Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance als Nierenfunktionsparameter gewählt. In diesem Zusammenhang wurden in einer placebokontrollierten Studie die Effekte von Levosimendan auf die Kreatinin-Clearance und das Serumkreatinin von Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz untersucht, wobei sich eine signifikante Verbesserung dieser Nierenfunktionsparameter verzeichnen ließ (Zemljic et al., 2007).

In einer weiteren Studie wurde beschrieben, dass Levosimendan die Nierenfunktion bei inotropikapflichtigen Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz deutlich verbesserte, verglichen mit einer Dobutamin-Therapie. Patienten, die mit Levosimendan behandelt wurden, wiesen dabei signifikant höhere GFR-Werte nach 24 und 72 Stunden auf (Yilmaz et al., 2007).

Im Rahmen einer tierexperimentiellen Studie zu den organoprotektiven Effekten von LVS wiesen Schweine, die mit LVS behandelt wurden, bei der Untersuchung histologischer Veränderungen des Nierengewebes geringere Apoptose-Marker in den histologischen Biopsaten auf. Die Funktion der Niere stellte sich als besser erhalten dar, was sich in einer höheren Überlebensrate der Zellen und einem aktiveren antioxidativen System zeigte (Grossini et al., 2012).

Bei Patienten mit akutem Linksherzversagen und sich verschlechternder Nierenfunktion wurde für Levosimendan ein die Nierenfunktion fördernder Effekt beschrieben (Zorlu et al., 2012). Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie, die sich mit dem Effekt einer Kurzzeit-Therapie mit Levosimendan auf den oxidativen Stress im Nierengewebe von Ratten befasste. Diesbezüglich wurde geschlussfolgert, dass LVS über die Vermeidung der Lipidperoxidation, die Erhöhung protektiver antioxidativer Enzym Spiegel sowie die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies den oxidativen Stress im Nierengewebe der Ratten reduzierte (Gecit et al., 2012).

Im Rahmen einer prospektiven Studie an Patienten mit dekompensiertem Herzversagen zur Untersuchung eines Effekts von LVS auf die GFR wurden eine Verbesserung der renalen Dysfunktion und eine Reduktion des BNP-Serumspiegels beobachtet (Hou et al., 2013).

In einer placebokontrollierten Studie an kardiochirurgischen Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion, die sich einer koronararteriellen Bypass-Operation unterzogen, wurden zur Evaluation der Effekte einer LVS-Behandlung auf die Nierenfunktion die spezifischen Parameter Cystatin C, Plasma-Kreatinin, Urin N-acetyl- β -glucosaminidase (U-NAG) sowie die Berechnung der „estimated-Glomerular-Filtration-Rate (eGFR) gewählt. Dabei zeigte sich kein signifikanter Einfluss einer LVS-Therapie auf diese spezifischen Nierenfunktionsparameter (Ristikankare et al., 2012).

2.2.2.6 Bedeutung des Zeitpunktes der Levosimendan-Applikation

Derzeit wird Levosimendan zu verschiedenen Zeitpunkten eingesetzt. Es stellt sich also die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der Levosimendan-Gabe unter Berücksichtigung des klinischen Zustands des jeweiligen kardiochirurgischen Patienten. Tasouli et al. untersuchten Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $<35\%$ (LVEF) und einem New-York-Heart-Association-Stadium III-IV (NYHA), die sich einer Operation am offenen Herzen unterzogen und im Rahmen einer randomisierten Studie $0,1\mu\text{g/kg/min}$ Levosimendan über 24 bis 48 Stunden, entweder intraoperativ oder postoperativ auf der Intensivstation, erhielten. Dabei wurde unter intraoperativer Levosimendan-Therapie ein wesentlich kürzerer Aufenthalt auf der Intensivstation ($p=0,002$) sowie im Krankenhaus insgesamt ($p=0,001$) beobachtet. Auch die Bestimmung des Entzündungsparameters C-reaktives Protein (CRP) der intraoperativ mit Levosimendan behandelten Patienten zeigte deutlich niedrigere Werte als bei den postoperativ behandelten Patienten ($p=0,021$). Keine signifikanten Ergebnisse wurden im Hinblick auf die Beatmungsdauer, den maximalen CRP-Wert, den maximalen Kreatinin-Wert und die Hämofiltration erhoben (Tasouli et al., 2007). Insbesondere die Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und der Trend zu einem besseren klinischen Outcome stellen demnach überzeugende Argumente für den intraoperativen Einsatz von Levosimendan in der Praxis dar (Tasouli et al., 2007).

2.3 Zielsetzung

Primäre Zielsetzung dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie ist es zu untersuchen, ob die Gabe von Levosimendan unter klinischen Bedingungen die Rate an Nierenfunktionsstörungen kardiochirurgischer Patienten, die sich einem operativen Eingriff mit EKZ unterziehen müssen, verringert.

Als sekundäre Fragestellung wurde in dieser Arbeit untersucht, welche Rolle diesbezüglich der Zeitpunkt der Levosimendan-Gabe spielt. Daher wurden in einer zweiten statistischen Analyse die Patienten herausgegriffen, die das Medikament bereits präoperativ erhielten, und mit ihren jeweiligen Match-Partnern verglichen.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

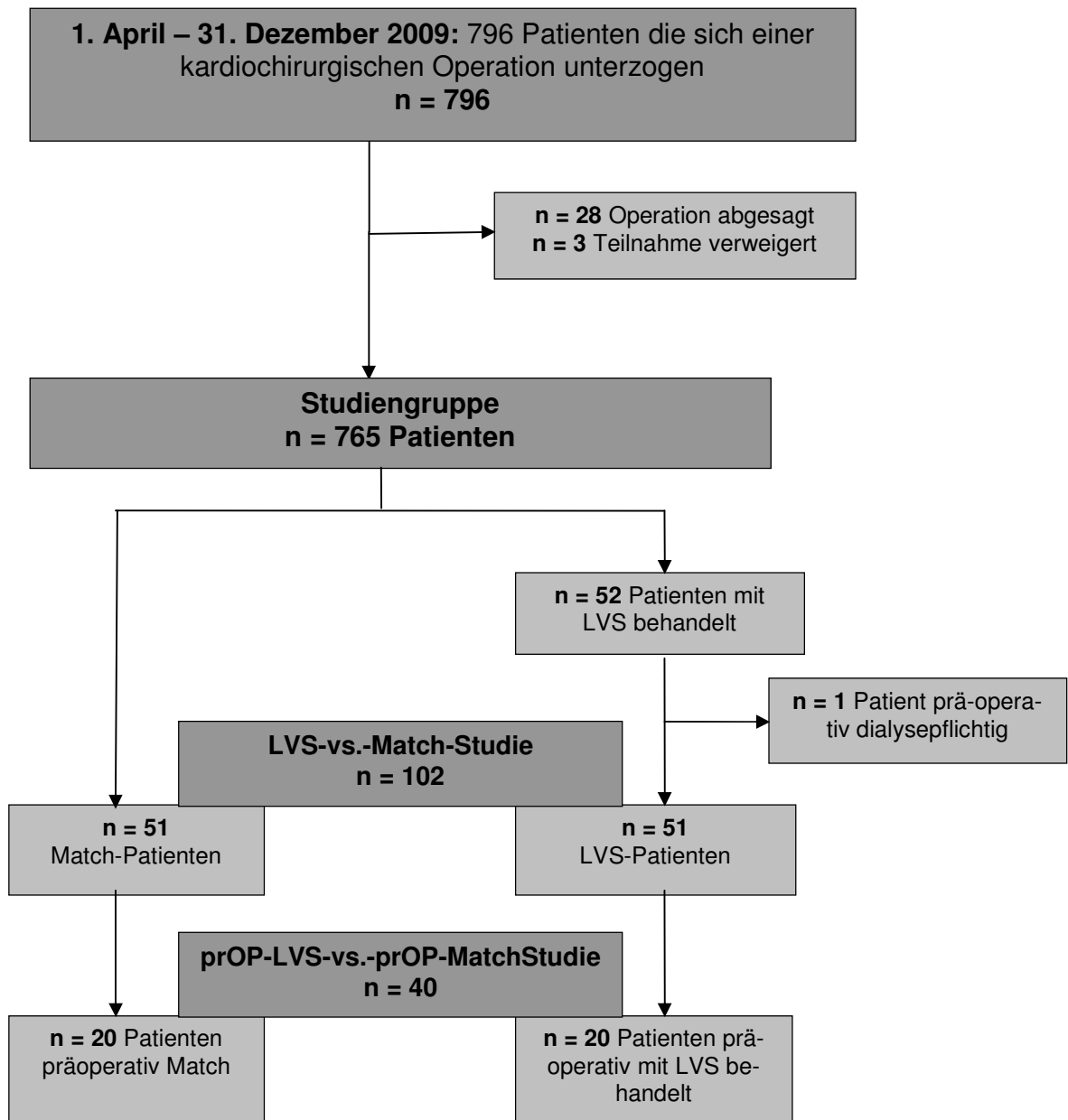
Im Zeitraum vom 1. April bis 31. Dezember 2009 wurde ein Großteil der in der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, versorgten Patienten in einer prospektiven Observationsstudie zum Einfluss der präoperativen zerebralen Sauerstoffsättigung auf postoperative Organdysfunktionen untersucht. Im Rahmen dieser prospektiven Observationsstudie führten wir die hier vorliegende Studie als retrospektive Analyse der Daten zum Einfluss der Levosimendan-Gabe auf die Nierenfunktion herzchirurgischer Patienten durch.

Aus diesem Kollektiv von insgesamt 765 Patienten wurden 52 Patienten mit Levosimendan behandelt, wobei ein Patient ausgeschlossen wurde, da dieser bereits präoperativ dialysepflichtig war. Die verbleibenden 51 Patienten stellten somit die Observationskohorte dar. Ihnen wurden durch Matchen anhand der Parameter Alter, Geschlecht, Euroscore, Kreatinin, Kreatinin-Clearance und Operationsverfahren 51 Patienten mit vergleichbarer Krankheitsschwere aus dem verbleibenden Pool zugeordnet.

Nach Genehmigung der Durchführung durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich einem herzchirurgischen Eingriff im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck innerhalb des genannten Zeitraums unterzogen haben. Die Ergänzung der prospektiven Observationsstudie „Die prognostische Relevanz von NTproBNP, cerebraler Sauerstoffsättigung und präoperativer Kreatininclearance bei herzchirurgischen Patienten“ um das Amendment 5 „Der Einfluss der kardialen Funktion, des operativen Vorgehens, der perioperativen Behandlung mit Inotropika und Vasopressoren und der Art des Volumenersatzes auf die postoperative Organdysfunktion und den klinischen Verlauf nach herzchirurgischen Eingriffen“ wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (*siehe Punkt 8.5 Ethikvotum*).

Die allgemeinen Einschlusskriterien wurden ursprünglich von 796 potentiellen Teilnehmern der Studie erfüllt. Davon lehnten 3 Patienten die Teilnahme ohne Angabe von Gründen ab und bei weiteren 28 Patienten wurde die Operation abgesagt.

Grafik 2: Flussdiagramm zur Auswahl der Patienten, inklusive Subgruppenanalyse



Zunächst wurde die Gesamtgruppe von 765 Patienten bezüglich präoperativ und intraoperativ erhobener Parameter charakterisiert.

Das Outcome wurde über die Erhebung der 30-Tage-Mortalität, 1-Jahres-Mortalität sowie durch die Ermittlung der Morbidität (definiert als Mac-Score (Major adverse events and Complications Score) ≥ 1 , HDU (high dependency unit) ≥ 10 Tage) beschrieben.

Diese Berechnungen dienten der Charakterisierung und Analyse des Gesamtkollektivs. Die darauffolgenden statistischen Analysen bezogen sich ausschließlich auf das für die „LVS-vs.-Match-Studie“ ausgewählte Patientenkollektiv von 102 Patienten. Wobei dieses sich aus den 51 Patienten, die mit Levosimendan behandelt wurden, und ihren entsprechenden 51 Korrelaten, welche durch Matchen an Hand der oben genannten Parameter ausgewählt wurden, zusammensetzte. Durch dieses Match-Verfahren erhielten wir eine Interventionskohorte mit 51 Levosimendan-Patienten und eine Kontrollgruppe mit 51 Patienten annähernd gleicher Krankheitsschwere, welche in die „LVS-vs.-Match-Studie“ eingeschlossen wurden.

Es erfolgte eine vergleichende, deskriptive Analyse und Darstellung der Charakteristika von Kontroll- und Observationskohorte (*Tabelle A8 im Anhang*).

Dieser Vergleich von präoperativen und intraoperativen Parametern diene primär der Erfassung möglichst vieler Einflussfaktoren auf das postoperative Outcome der Patienten und zudem als Kontrolle bezüglich der Validität des Match-Verfahrens. Um mögliche Effekte des Levosimendans auf das Outcome der Patienten erfassen zu können, wurden beide Gruppen anhand postoperativer Parameter untersucht und statistisch analysiert (*Tabelle A9 im Anhang*).

Da auch der Einfluss des Zeitpunktes der Levosimendan-Gabe untersucht werden sollte, wurde eine weitere Unterteilung des Studienkollektivs durchgeführt. Diese Gruppe umfasste 40 Patienten, von denen 20 bereits präoperativ Levosimendan erhalten hatten und die entsprechenden 20 Match-Partner („prOP-LVS-vs.-prOP-Match-Studie“). Beide Untergruppen wurden anhand der im Anhang unter Punkt 8.1 *Prä-, intra- und postoperative Datenerfassung* gelisteten Outcome-Parameter miteinander verglichen (*Tabellen A1, A2 im Anhang*). Die gesamten Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind der *Tabelle A10* im Anhang zu entnehmen.

3.2 Datenerhebung

3.2.3 Demographische Daten

Anhand eines Aufnahmebogens wurden vor der Operation von jedem Patienten die studienrelevanten Daten erhoben.

Des Weiteren wurden eine Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung (NIRS), eine Pulsoxymetrie zur Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung und eine Puls- und Blutdruckbestimmung nach Riva-Rocci durchgeführt.

Die detaillierte Auswertung der Messergebnisse für die zerebrale Sauerstoffsättigung mittels Nahinfrarotspektroskopie ist Gegenstand anderer Arbeiten.

Ergänzend wurden präoperative Untersuchungsergebnisse, Laborwerte, Vorerkrankungen sowie Indikationsstellungen anhand der Patientenakten retrospektiv erhoben.

3.2.4 Variablen der Risikostratifizierung

Die Blutproben zur Bestimmung der Hormone Growth-Differentiation-Factor-15 (GDF-15), hoch-sensitives Troponin-T (hsTNT) und N-terminales Brain-natriuretisches-Peptid (NTproBNP) wurden am Tag der Operation unmittelbar vor der Narkoseeinleitung entnommen.

Aus den Anästhesie-Protokollen der herzchirurgischen Operationen, den OP-Berichten, den Intensiv-Verlaufskurven, Konsilen und Patientenakten sowie aus der Datei der Qualitätssicherung der Klinik für Herzchirurgie des UKSH (BQS-Datei) wurden die im Anhang in der Tabelle *A1 Prä- und intraoperative Daten* aufgeführten, für die statistische Analyse relevanten Parameter gewonnen.

3.2.5 Operative Daten

Operationsart

Um sicherzustellen, dass die Patienten der Match-Gruppe ein geeignetes Vergleichskollektiv darstellen, wurde bei dem unter Punkt *3.1 Studiendesign* beschriebenen Match-Verfahren zusätzlich zu den Parametern Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und Euroscore auch der durchgeführte kardiochirurgische Eingriff berücksichtigt. Die *Tabelle 3: Operationsart* stellt die Verteilung der Operationsverfahren beider Gruppen dar und zeigt, dass diesbezüglich keine relevanten Unterschiede bestehen.

Tabelle 3: Operationsart

Operationsart	Match	LVS
Koronare Bypass-Operationen (gesamt)	36	38
Koronare Bypass-Operationen	17	16
Koronare Bypass-Operationen + Herzklappen-Operationen	15	18
Koronare Bypass-Operationen + Andere*	4	4
Nicht-Bypass-Operationen (gesamt)	15	13
Herzklappen-Operationen	6	7
Herzklappen-Operationen + Andere*	7	5
Andere*	2	1

*Andere: Abweichende Operationsverfahren: Aorta-ascendens-Raffung, Endoan-eurysmorrhaphie, suprakommissuraler Ascendensersatz, Thrombektomie, ASD-Verschluss, Kryoablation, Reduktionsplastik, Event-Recorder-Implantation.

Die Eingriffe an den Herzklappen umfassen den Ersatz sowie die Rekonstruktion von Aortenklappe, Mitralklappe und Trikuspidalklappe mit biologischer oder künstlicher Prothese.

OP-Dauer, Bypasszeit, Aortenklemmzeit

Tabelle 4: OP-Dauer, Bypasszeit, Aortenklemmzeit des LVS-vs.-Match-Studienkollektivs

Intraoperative Parameter	Gesamt	Levosimendan	Matching	P-Wert
Anzahl Patienten (n)	102	51	51	
OP-Dauer (min)	297 (252/365)	297 (257/375)	297 (243/347)	P = 0,620
Bypasszeit (min)	145 (106/189)	146 (105/208)	144 (110/165)	P = 0,554
Aortenklemmzeit (min)	103 (72/132)	92 (71/128)	108 (74/134)	P = 0,563

Extrakorporale Zirkulation (EKZ)

Alle in diese Studie eingeschlossenen Operationen wurden unter Verwendung der EKZ in moderater oder tiefer Hypothermie (32° - 34° nasopharyngeale Temperatur) durchgeführt.

Dabei richtete sich der Grad der Hypothermie sowohl nach der Art der Operation als auch nach den Präferenzen des jeweiligen Operateurs.

Die Patienten erhielten vor Anschluss an die EKZ Heparin in einer standardisierten Dosis von 400 IU/kg/Körpergewicht.

Der kardioplegische Herzstillstand wurde mittels Blutkardioplegie nach Buckberg bei abgeklemmter Aorta erreicht. Dabei wird der physiologische Blutkreislauf umgangen und das Herz mittels wiederholter Kardioplegie im Abstand von 20 Minuten in arretiertem Zustand gehalten.

Während der EKZ wurde eine nicht-pulsatile Perfusion durchgeführt, wobei die Pumpleistung, die Sauerstoffzufuhr und der MAP jeweils so eingestellt wurden, dass eine zerebrale Sauerstoffsättigung > 50% gewährleistet war.

3.2.6 Kardiozirkulatorische Variablen

Neben den allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Body-Mass-Index (BMI) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) wurden weitere Variablen erhoben, die als spezielle kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten. Dazu zählen der Grad einer bestehenden Herzinsuffizienz, klassifiziert nach NYHA, die LVEF, der CI, der Euroscore, der ASA-Score sowie der MaC-Score. In den Abschnitten *8.2 ASA-Klassifikation* und *8.3 Euroscore* im Anhang werden diese Scores definiert und ihre Verwendung erläutert.

Die Bestimmung der LVEF wurde präoperativ mittels Levokardiographie oder Echokardiographie durchgeführt. Die Klassifikation der LVEF erfolgte in normal (>50%), mittelgradig eingeschränkt (30-49%) und hochgradig eingeschränkt (<30%) gemäß der Einteilung der American Society of Echocardiography.

Die Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der NYHA richtet sich nach der Belastbarkeit des Patienten, wobei NYHA I eine Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bedeutet und bei NYHA IV bereits Beschwerden in Ruhe vorliegen. Im Stadium II nach der NYHA liegt eine leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit vor und im Stadium III besteht eine höhergradige Einschränkung.

3.3 Levosimendan-Applikation

In unserer Klinik wurde Levosimendan in einer standardisierten Dosis von 12,5 mg über einen Zeitraum von 24 Stunden i.v. als kontinuierliche Infusion appliziert.

Patienten, die präoperativ mit Levosimendan behandelt wurden, erhielten bereits am Vortag der Operation oder vor Anschluss an die EKZ 12,5mg Levosimendan über 24 Stunden als kontinuierliche intravenöse Infusion in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie.

Die intraoperative Levosimendan-Gabe erfolgte im Operationssaal nach der Narkoseeinleitung und ebenfalls in der Dosis 12,5 mg über einen Zeitraum von 24 Stunden als fortlaufende intravenöse Infusion.

Postoperativ erhielten Patienten mit einem LCOS zusätzlich zu der Standardtherapie Levosimendan, entweder nach Beendigung der EKZ noch im Operationssaal oder anschließend auf der Intensivstation (ICU), ebenso in der oben genannten standardisierten Dosis.

3.4 Postoperativer Verlauf und Outcome

3.4.1 Allgemeine Morbidität

Zur Erfassung postoperativer Komplikationen der Patienten hat sich am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck seit einigen Jahren der MaC-Score etabliert. Dabei wird bei Vorliegen eines der vier möglichen Ereignisse Reintubation, Low-Output-Syndrom, zerebraler Insult sowie postoperativer Einsatz eines Nierenersatzverfahrens jeweils ein Punkt vergeben. Der maximal erreichbare Punktwert des MaC-Scores liegt demnach bei vier und ergibt sich durch Addition der Einzelpunkte. Die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung setzt sich aus der Verweildauer der Patienten auf einer Intermediate- (IMC) und Intensive-Care-Station (ICU) zusammen und wird als HDU-Zeit (high-dependency-unit) bezeichnet.

Die Morbidität definierten wir als kombinierten Endpunkt, bestehend aus einer HDU-Zeit ≥ 10 Tage und einem MaC-Score ≥ 1 .

3.4.2 Nierenfunktion

Vorgehen bei der AKI-Einteilung

Wir verwendeten die in der Einleitung unter Punkt 2.1.2 *Klassifikation* dargestellte AKIN-Einteilung, um die Nierenfunktion der kardiochirurgischen Patienten erfassen zu können. Die Patienten wurden den Stadien AKIN1-3 anhand der Serumkreatinin-Kriterien sowie der Diurese-Kriterien zugeordnet, wobei es ausreichte lediglich eines der Kriterien zu erfüllen. Wir berechneten den Anstieg des höchsten gemessenen Serum-Kreatinins als Abweichung vom Ausgangswert (Baseline) in Prozent und ermittelten die Diurese-Leistung anhand der vorliegenden Dokumentation der Urinproduktion innerhalb der ersten 24h nach der Operation in den Intensiv-Protokollen der Patienten. Anschließend erfolgte die Zuordnung der Patienten zu den entsprechenden AKIN-Stadien 1-3. Um einer der drei Gruppen zugeordnet zu werden, musste lediglich eines der in der *Tabelle 1: AKIN-Klassifikation nach Mehta et al., (2007)* gelisteten Kriterien, entweder ein entsprechender Anstieg des Serumkreatinin-Wertes oder eine Abnahme der Urinproduktion, erfüllt werden. Patienten, die ein Nierenersatzverfahren benötigen, wurden gemäß den Vorgaben der Klassifikation automatisch der Gruppe 3 zugeordnet. Für unsere statistische Auswertung erstellten wir zusätzlich die Gruppe „AKIN-gesamt“. Dabei wurden in diese Gruppe alle Patienten eingeschlossen, die einen AKIN-Wert zwischen 1 und 3 aufweisen. Dadurch erhielten wir eine Gruppe von Patienten, die eine postoperative Störung der Nierenfunktion zeigten.

MDRD-Formel

Die MDRD-Formel („Modification of Diet in Renal Disease“-Formel) wurde verwendet, um aus den postoperativen Serumkreatinin-Werten die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zu berechnen und mögliche Effekte einer LVS-Therapie auf diesen Nierenfunktions-Parameter ermitteln zu können (Levey et al., 1999; 2007).

eGFR (ml/min/1,73m²) =

$$186 \times (S_{\text{Kreatinin}} [\text{mg/dl}])^{-1,154} \times (\text{Alter} [\text{in Jahren}])^{-0,203} \times 0,742 (\text{Frauen}) \times 1,212 (\text{schwarze Hautfarbe})$$

Die von Levey et al. entwickelte Formel bildet die GFR über einen weiten Bereich gut ab und ist bezüglich der Genauigkeit anderen Verfahren, wie beispielsweise der Cockcroft-Formel, überlegen. Die Formel ist jedoch nicht evaluiert für Kinder, ein Patientenalter >70 Jahre, extreme Abweichungen von der durchschnittlichen Körperoberfläche, Vegetarier und Patienten mit einem extrem hohen Muskelanteil, da sie die eGFR für eine standardisierte Körperoberfläche von 1,73m² angibt. Die Berechnung der GFR fand unter Zuhilfenahme eines Kalkulators, der von der Internetseite www.nephron.com zur Verfügung gestellt wird, statt.

Nierenersatztherapie

Bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Hämodiafiltration (CVVHDF - continuous venovenous haemodiafiltration) eingesetzt.

3.4.3 Mortalität

Bei der Mortalitätserfassung wählten wir die Zeitpunkte 30 Tage sowie 1 Jahr nach erfolgter Operation, wobei der Status nach 30 Tagen der Qualitätssicherungsdatei des UKSH entnommen werden konnte und die 1-Jahres-Mortaliätsrate durch telefonische Nachfrage bei Hausarzt, Angehörigen oder dem Patienten selbst ermittelt wurde.

3.4 Statistik

Zur Erfassung der Daten wurde Microsoft Excel verwendet und die statistische Analyse wurde mittels MedCalc 12.1.4. (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) durchgeführt. Bei der Darstellung der Patientencharakteristika wurden bei kategorischen Variablen die

absolute Anzahl mit prozentualem Anteil pro Gruppe und bei kontinuierlichen Variablen der Median (mit 25./75. Quartilen) gewählt.

Die weitere Analyse der Daten erfolgte anhand parametrischer und nicht-parametrischer Tests.

Die Berechnung der univariablen Prädiktoren postoperative Mortalität und Morbidität wurde für dichotome Variablen mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test und bei Vorliegen kontinuierlicher, nicht-parametrischer Variablen mittels des Kruskal-Wallis-Test, eines Äquivalents des Mann-Whitney-U-Tests, berechnet.

Ein p-Wert $<0,05$ wurde als Indikator für Signifikanz festgelegt.

Wie im Anhang unter Punkt 8.3 *Euroscore* beschrieben, wurden die Punktwerte des additiven Euroscores nach den Kriterien von Roques et al. errechnet und als ordinalskalierte Variablen gemäß den in der Literatur üblichen Verfahren als kontinuierliche Variablen ausgewertet.

Zur Quantifizierung der postoperativen Nierenfunktionsstörung wurde die durch das Acute-Kidney-Injury-Network empfohlene AKIN-Klassifikation verwendet (siehe Punkt 3.4.2 *Nierenfunktion*).

Das beschriebene statistische Vorgehen wurde für die Gesamtgruppe von 765 Patienten, die Studiengruppe LVS-vs.-Match sowie für die Subgruppe prOP-LVS-vs.-prOP-Match nach demselben Ablauf durchgeführt. Für das Gesamtkollektiv von 765 Patienten erfolgte die Charakterisierung der Patienten anhand der Kriterien 30-Tage-Mortalität, 1-Jahres-Mortalität und Morbidität. In den Studiengruppen und in den Subgruppen wurden darüber hinaus vergleichende Analysen bezüglich der im Anhang unter Punkt 8.1 *Prä-, intra- und postoperative Datenerhebung* in der Tabelle A1 gelisteten Parameter angefertigt.

Diagramme und Tabellen wurden mittels Microsoft Word erstellt.

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

4.1.1 Demographische und perioperative Charakteristika des Patientenkollektivs

Die 765 untersuchten Patienten des Gesamtkollektivs waren im Durchschnitt 69 Jahre alt, wiesen einen Eurscore von 5 auf und hatten einen durchschnittlichen BMI von 27. Bei den untersuchten kardiochirurgischen Patienten handelte es sich um 502 (65,6 %) Männer und 263 (34,4 %) Frauen. Die Diagnose Diabetes mellitus bestand bei 220 (28,6%) der Patienten, eine Hypertonie bei 633 (82,7%). Bei 315 (41,8%) der Patienten lag der kardiovaskuläre Risikofaktor Rauchen vor. Es wurden 620 (81%) der Patienten elektiv operiert und bei 145 (19%) bestand eine Notfallindikation. Die 1-Jahres-Mortalität des Gesamtkollektivs betrug 8,4 %.

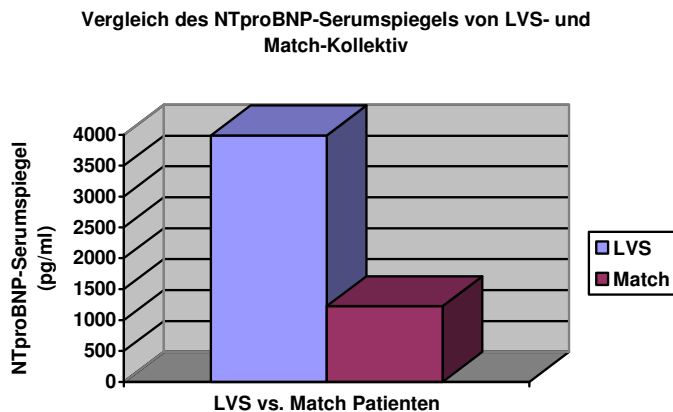
4.2 Levosimendan-Studienkollektiv („LVS-vs.-Match-Studie“)

4.2.1 Vergleich des klinischen Zustandes von Untersuchungs- und Kontrollgruppe

Die Kollektive der Untersuchungsgruppe (LVS) und der Kontrollgruppe (Match) unterschieden sich weder bezüglich demographischer Parameter, kardiovaskulärer Vorerkrankungen, präoperativer Medikation, OP-Art und Dringlichkeit noch betreffend initialer Hämodynamik-Parameter. Bei der präoperativen Risikostratifizierung wies die LVS-Gruppe eine höhere Anzahl von Patienten mit einer LVEF < 30% auf (41,2% LVEF < 30% in der LVS-Gruppe gegenüber 11,8% mit einer LVEF < 30% in der Kontrollgruppe ($p = 0,0017$)). Bei den Patienten der Match-Gruppe wurde ein häufigeres Vorliegen eines Myokardinfarktes in der Vorgeschichte nachgewiesen. Ein Zustand nach Myokardinfarkt bestand bei 13 Patienten (25,5%) in der LVS-Gruppe gegenüber 26 Patienten (51%) in der Match-Gruppe ($p=0,011$).

Weitere signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten diesbezüglich nicht ermittelt werden.

Auch die präoperativen Laborparameter beider Gruppen zeigten keine Differenzen, mit einziger Ausnahme des NTproBNP-Serumspiegels, der in der LVS-Gruppe bei 3810 pg/ml (2430-5526) und in der Kontrollgruppe bei 1353 pg/ml (528-2295) lag ($p=0,0005$).



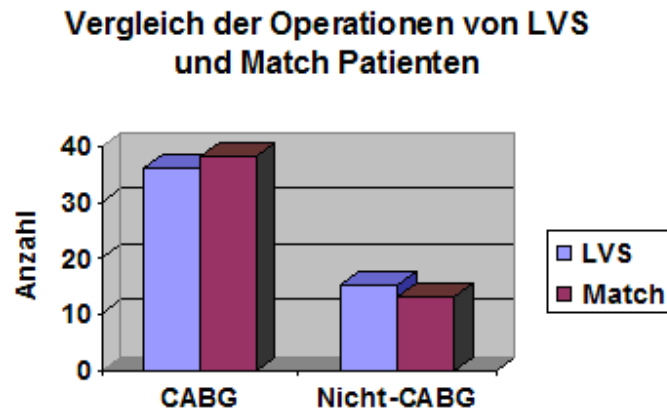
Grafik 3: Vergleich des NTproBNP-Serumspiegels von LVS- und Match-Kollektiv

Die intraoperativen Parameter beider Gruppen glichen sich in allen erhobenen Punkten (siehe Anhang *Tabelle A1: Prä- und intraoperative Daten* unter Punkt 8.1 *Prä-, intra- und postoperative Datenerfassung*), abgesehen von der intraoperativen Medikation. Hierbei erhielten Patienten der LVS-Gruppe häufiger Vasopressin, wobei es sich dabei um eine niedrige Dosierung handelte (Vasopressin 60,8% in der LVS-Gruppe, gegenüber 23,5% in der Kontrollgruppe ($p=0,0003$)).

Betrachtet man die Dobutamin-Gabe, ohne die verschiedenen Dosierungen mit einzubeziehen, so zeigten sich auch diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Durch eine genauere Analyse konnte festgestellt werden, dass die Patienten in der LVS-Gruppe häufiger Dobutamin in einer hohen Dosierung während der Operation erhielten als die in die Match-Gruppe eingeschlossenen Patienten (39,2% intraoperative, hochdosierte Dobutamin-Gabe in der LVS-Gruppe gegenüber 17,5% in der Match-Gruppe ($p=0,028$)). Des Weiteren erhielten die mit Levosimendan behandelten Patienten intraoperativ signifikant weniger PDE-III-Hemmer, verglichen mit denen der Kontrollgruppe (31,4% PDE-III-Hemmer in der LVS-Gruppe gegenüber 74,5% in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$)).

Diese Ergebnisse sind der *Tabelle A8: Patientencharakteristika LVS-vs.Match-Studie, n=102* aus dem Anhang zu entnehmen.

Die Anteile an Bypass- und Herzklappen-Operationen sind in beiden Gruppen vergleichbar und weisen auch bei detaillierter Analyse keine bedeutsamen Unterschiede auf (siehe Tabelle 3: Operationsart unter Punkt 3.2.5 Operative Daten).



Grafik 4: Vergleich der Operationen von LVS und Match Patienten.

4.2.2 Outcome (LVS-Gruppe vs. Match-Gruppe)

4.2.2.1 Postoperative Behandlung

Die untersuchten Patientenkollektive zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der postoperativen MAP-, ZVD-, PAP-, ScvO₂-und CI-Werte innerhalb des postoperativen Untersuchungszeitraumes auf der IMC/ICU.

Signifikante Unterschiede bestanden bei der postoperativen Therapie mit Vasopressin und PDE-III-Hemmern.

Tabelle 5: Postoperative Medikamente

Patientengruppe	n (gesamt)	Levosimendan	Matching	p-Wert
Anzahl Patienten (n)	102	51	51	
PDEIII-Gabe	62 (60,8%)	23 (45,1%)	39 (76,5%)	P = 0,002
Hochdosiert	13 (12,8%)	6 (11,8%)	7 (13,7%)	P = 1,000
Mäßig dosiert	39 (38,2%)	12 (23,5%)	27 (52,9%)	P = 0,004
Niedrig dosiert	10 (9,8%)	5 (9,8%)	5 (9,8%)	P = 0,739
Vasopressin	52 (51%)	35 (68,6%)	17 (33,3%)	P = 0,0008

Patienten der LVS-Gruppe benötigten postoperativ insgesamt signifikant seltener PDE-III-Hemmer (45,1% der LVS-Gruppe vs. 76,5% der Match-Gruppe ($p = 0,002$)).

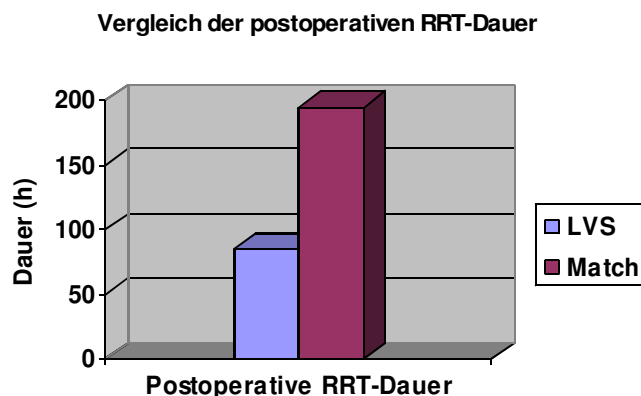
Dahingegen wurde Vasopressin postoperativ häufiger in der LVS-Gruppe appliziert (68,6% in der LVS-Gruppe vs. 33,3% in der Match-Gruppe ($p = 0,0008$)).

4.2.2.2 Outcome Niere: Postoperative Nierenfunktion

Tabelle 6: Postoperative Nierenfunktion

Patientengruppe	n (gesamt)	Levosimendan	Matching	p-Wert
Anzahl Patienten (n)	102	51	51	
AKIN 1	12 (11,8%)	3 (5,9%)	9 (17,7%)	$P = 0,124$
AKIN 2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	$P =$
AKIN 3	44 (43,1%)	20 (39,2%)	24 (47,1%)	$P = 0,549$
AKIN gesamt	56 (54,9%)	23 (45,1%)	33 (64,7%)	$P = 0,07$
Diurese kum. (ml)	2410 (1693/3293)	2440 (1873/3515)	2200 (1568/2830)	$P = 0,145$
Nierenersatztherapie	39 (38,2%)	18 (35,3%)	21 (41,2%)	$P = 0,684$
Nierenersatztherapie-Dauer (h)	144 (69/215)	85 (66/177)	195 (93/383)	$P = 0,05$

Es waren tendenziell weniger Patienten der Levosimendan-Gruppe von einem postoperativen Nierenversagen betroffen als Patienten in der Kontrollgruppe. Nur 3 (5,9%) der 52 LVS-Patienten wiesen ein AKIN-Stadium 1 auf gegenüber 9 (17,7%) der Match-Patienten. Insgesamt ließen sich 23 (45,1%) Patienten aus der LVS-Gruppe einem der 3 AKIN-Stadien zuordnen, wohingegen es in der Kontrollgruppe 33 (64,7%) waren.



Grafik 5: Vergleich der postoperativen RRT-Dauer von LVS und Match-Gruppe - dargestellt mittels Median.

Die postoperative Nierenersatztherapie-Dauer war bei den LVS-Patienten mit 85 Stunden (66/177) kürzer gegenüber 195 Stunden (93/383) in der Match-Gruppe ($p=0,05$).

Der Verlauf der postoperativen GFR und des Kreatinin-Serumspiegels zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Diese Ergebnisse sind in der *Tabelle A9: Outcome LVS.-vs.-Match, n=102* im Anhang gelistet.

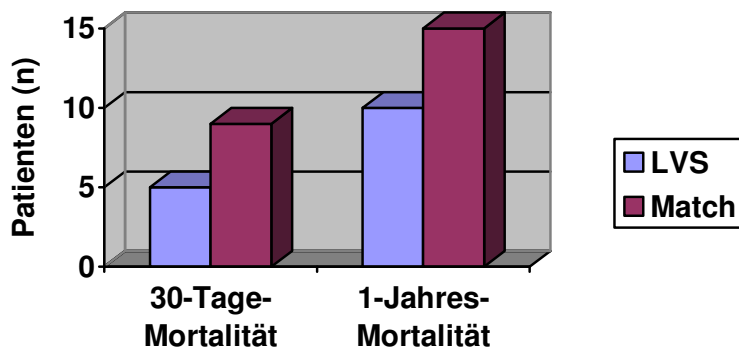
4.2.2.3 Mortalität

Das Studienkollektiv mit 102 Patienten wies eine 1-Jahres-Mortalität von 24,5% auf. Die Mortalität der Levosimendan-Patienten lag bei 19,6%. Dahingegen ergab sich für die Kontrollgruppe ein Wert von 29,4% 1-Jahres-Mortalität.

Tabelle 7: 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität

Patientengruppe	n (gesamt)	Levosimendan	Matching	p-Wert
Anzahl Patienten (n)	102	51	51	
30-Tage-Mortalität	14 (13,7%)	5 (9,8%)	9 (17,7%)	P = 0,325
1-Jahres-Mortalität	25 (24,5%)	10 (19,6%)	15 (29,4%)	P = 0,513

**Vergleich der LVS und Match-Gruppe
bezüglich 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität**



Grafik 6: Vergleich der LVS und Match-Gruppe bezüglich 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität

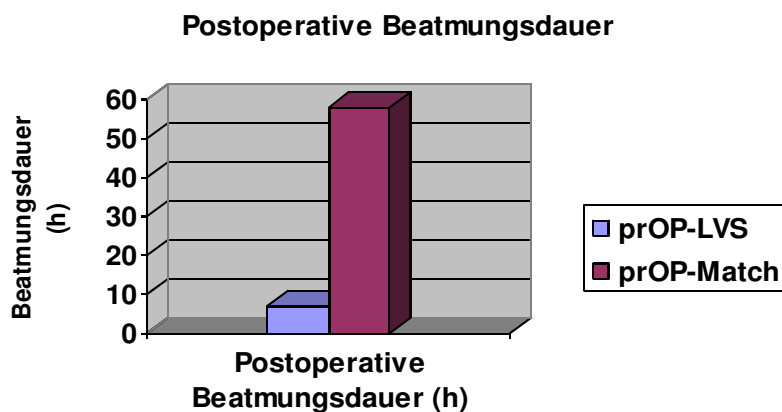
30 Tage nach der Operation waren 5 (9,8%) Patienten aus der Levosimendan-Gruppe gegenüber 9 (17,7%) Patienten aus der Kontrollgruppe verstorben. Die 30-Tage-Mortalität lag bei insgesamt 13,7% für das Studienkollektiv von 102 Patienten.

Von den 25 (24,5%) Patienten des Studienkollektivs, welche nach einem Jahr nicht mehr am Leben waren, zählten 10 (19,6%) Patienten zu der LVS-Gruppe, gegenüber 15 (29,4%) Patienten aus der Kontrollgruppe. Diese numerischen Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant.

4.3 Analyse der Subgruppe (prOP-LVS-vs.-prOP-Match-Studie)

4.3.1 Beatmungszeit

Die Patienten der präoperativen LVS-Gruppe wiesen mit 7 Stunden (5/9) eine signifikant kürzere postoperative Beatmungszeit auf, gegenüber 58 Stunden (9/351) in der Match-Gruppe ($p=0,016$).

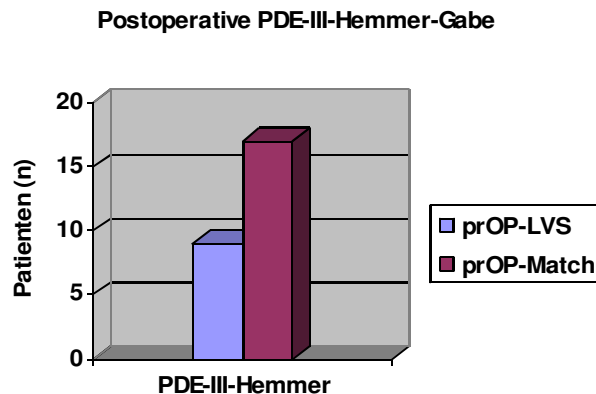


Grafik 7: Vergleich der postoperativen Beatmungsdauer von prOP-LVS und prOP-Match-Gruppe.

4.3.2 Postoperative Behandlung

In der prOP-LVS-Gruppe lag eine geringere postoperative PDE-III-Hemmer-Verwendung von 40% (8 Patienten) vor, verglichen mit 80% (16 Patienten) in der Kontrollgruppe ($p = 0,024$).

Bei der postoperativen Vasopressin-Gabe bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,112$).



Grafik 8: Vergleich der postoperativen PDE-III-Hemmer-Gabe von prOP-LVS- und prOP-Match-Gruppe.

4.3.4 Outcome Niere: Postoperative Nierenfunktion

Der Verlauf der postoperativen GFR und des Kreatinin-Serumspiegels zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Diese Ergebnisse sind in der *Tabelle A10: Outcome prOP-LVS.-vs.-prOPMatch*, $n=40$ im Anhang gelistet.

Tabelle 8: Postoperative Nierenfunktion (PrOP-LVS vs. PrOP-Match)

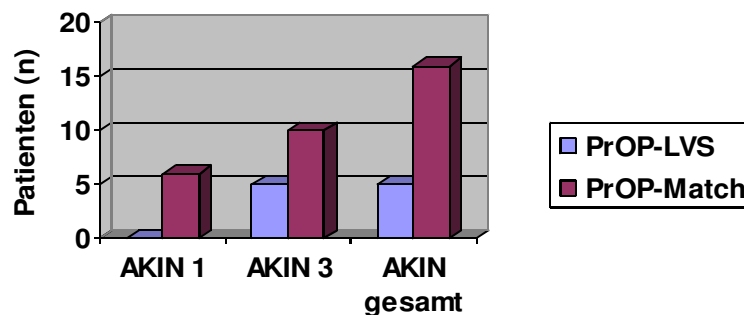
Patientengruppe	n (gesamt)	Präoperativ Levosimendan	Präoperativ Matching	p-Wert
Anzahl Patienten (n)	40	20	20	
AKIN 1	5 (12,5%)	0 (0%)	5 (25 %)	$p = 0,054$
AKIN 2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	$P =$
AKIN 3	15 (37,5%)	5 (25%)	10 (50%)	$p = 0,191$
AKIN gesamt	20 (50%)	5 (25%)	15 (75%)	$p = 0,004$
Diurese kum. (ml)	2440 (1933/2928)	2440 (2178/3488)	2335 (1710/2730)	$p = 0,222$
Nierenersatztherapie	12 (30%)	4 (20%)	8 (40%)	$p = 0,301$
Nierenersatztherapie-Dauer (h)	197 (95/240)	74 (65/139)	214 (170/244)	$p = 0,027$

Allerdings waren nach den AKIN-Kriterien numerisch weniger Patienten der präoperativen Levosimendan-Gruppe von einem postoperativen Nierenversagen betroffen als in der Kontrollgruppe. Keiner der 21 präoperativ mit LVS behandelten Patienten wies ein AKIN-Stadium 1 auf, gegenüber 5 (25%) der Match-Patienten. Der

AKIN-Kategorie 3 ließen sich 5 (25%) Patienten der Untersuchungsgruppe zuordnen, gegenüber 10 (50%) der Kontrollgruppe.

Bei dem Vergleich, wie viele Patienten insgesamt eines der 3 AKIN-Stadien erfüllten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Aus der präoperativen Levosimendan-Gruppe zählten 5 (25%) Patienten dazu, gegenüber 15 (75%) in der Match-Gruppe ($p=0,004$). Durch diese Gesamtanalyse konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz postoperativer NFS in der präoperativ mit LVS behandelten Patientengruppe signifikant geringer war.

Vergleich des postoperativen Auftretens von AKI

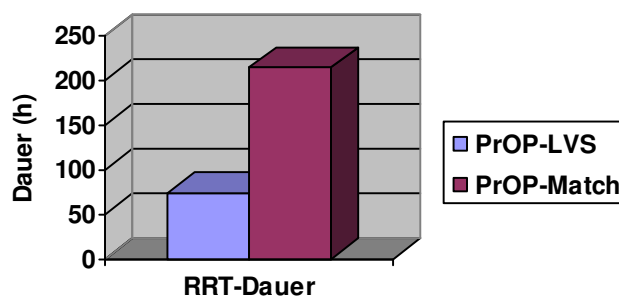


Grafik 9: Vergleich des postoperativen Auftretens von AKI von prOP-LVS- und prOP-Match-Gruppe

3.3.4.1 Postoperative RRT-Dauer

Die postoperative Nierenersatztherapie-Dauer war bei den präoperativen LVS-Patienten mit 74 Stunden (65/139) signifikant kürzer, gegenüber 214 Stunden (170/244) in der Match-Gruppe ($p=0,027$)

Vergleich der postoperativen RRT-Dauer



Grafik 10: Vergleich der postoperativen RRT-Dauer von prOP-LVS und prOP-Match-Gruppe

5. Diskussion

5.1 Zielsetzung der Studie

In dieser Fall-Kontroll-Studie an 102 herzchirurgischen Patienten wurde untersucht, ob die Gabe des Kalziumkanalsensitizers Levosimendan einen Einfluss auf die Inzidenz postoperativer Nierenfunktionsstörungen und das klinische Outcome der Patienten hat. Das Auftreten einer CSA-AKI stellt aufgrund der damit einhergehenden hohen Morbidität und Mortalität eine schwere Komplikation nach kardiochirurgischen Operationen dar (D'Onofrio et al., 2010; Lassnig et al., 2008; Chertow et al., 1998). Da aktuell keine wirksamen Konzepte zur Verbesserung der Nierenfunktion für diese Patientengruppe existieren, die zum Zeitpunkt der vorliegenden Auswertung in der Literatur zu den nephroprotektiven Effekte des Kalziumkanalsensitizers Levosimendan publizierten Daten unklar waren und zudem nur wenige Daten zu den Effekten von Levosimendan auf die Nierenfunktion herzchirurgischer Patienten vorlagen, untersuchten wir in einer retrospektiven Matched-Pairs-Analyse potentielle Effekte dieses Wirkstoffes auf die Nierenfunktion kardiochirurgischer Patienten.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Relation der Studiengruppe zu dem Gesamtkollektiv

Die durchgeführte Analyse des Gesamtkollektives von 765 Patienten diente der Charakterisierung und Untersuchung des allgemeinen Patientengutes der Klinik für Herzchirurgie des UKSH, Schleswig-Holstein, in der unsere Studie durchgeführt wurde. Offensichtlich handelte es sich bei dem Levosimendan-Studienkollektiv um ein sehr krankes selektives Patienten-Kollektiv mit einer durchschnittlichen 1-Jahres-Mortalität von 24,5%. Die durchschnittliche 1-Jahres-Mortalität des Gesamtkollektivs von 765 herzchirurgischen Patienten lag bei lediglich 8,4%.

5.2.2 Vergleichbarkeit von Kontroll- und Studiengruppe

Die vergleichende Analyse der Charakteristika von Kontroll- und Observationskohorte bezüglich prä- und perioperativer Parameter zeigte, dass durch das Match-Verfahren eine Kontrollgruppe geschaffen wurde, deren Patienten eine mit der Levosimendan-Gruppe vergleichbare Krankheitsschwere aufwiesen. Dennoch stellten wir fest, dass die Levosimendan-Patienten trotz Übereinstimmung in den Bereichen demographische Daten, präoperative Risikofaktoren, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, präoperative Medikation, OP-Art, initiale Hämodynamik-Parameter, Dringlichkeit des durchgeführten Eingriffs und präoperative Laborparameter einen deutlich höheren präoperativen NTproBNP-Serumspiegel aufwiesen. Die präoperativ gemessene starke Erhöhung dieses Markers der kardialen Dysfunktion deckt sich mit dem in der Levosimendan-Gruppe höheren Anteil an Patienten mit einer LVEF <30% und kann folglich dahingehend interpretiert werden, dass dieses Patientenkollektiv präoperativ über eine schlechtere kardiale Funktion verfügte, trotz der verzeichneten höheren Rate an Myokardinfarkten in der Anamnese der Match-Patienten.

In der Levosimendan-Gruppe erhielten die Patienten intraoperativ deutlich häufiger Vasopressin als in der Match-Gruppe. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein zusätzlicher Einfluss dieses Peptidhormons auf das klinische Outcome der Patienten in der Levosimendan-Gruppe größer ist als in der Kontrollgruppe. Die Effekte der intraoperativen Vasopressin-Gabe sind Gegenstand anderer Arbeiten. Bei einer präoperativen Levosimendan-Gabe bestand jedoch kein Unterschied bezüglich der intraoperativen Vasopressin-Gabe zwischen den beiden Gruppen.

5.2.3. Nephroprotektion

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen nahe, dass die Gabe von Levosimendan geeignet ist, die Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen bei herzchirurgischen Patienten zu reduzieren. Zwar wurde in der gesamten Kohorte die statistische Signifikanz knapp verfehlt ($p=0,07$), in der Gruppe der bereits präoperativ mit LVS behandelten Patienten zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion von AKI

und darüber hinaus eine kürzere Dauer einer Nierenersatztherapie bei den wenigen Patienten, bei denen eine solche erforderlich war.

Diese Ergebnisse sprechen für einen nephroprotektiven Effekt von LVS bei chirurgischen Risikopatienten, insbesondere wenn die Gabe vor Einsatz der EKZ erfolgt. Zwischenzeitlich wurde in verschiedenen klinischen Studien – die nach der Planung unserer Studie publiziert wurden – gezeigt, dass die Gabe von Levosimendan bei kardiochirurgischen (Bragadottir et al., 2013; Niu et al., 2013; Baysal et al., 2014) und kardiologischen (Zorlu et al., 2012; Fedele et al., 2013; Hou et al., 2013; Yilmaz et al., 2013) Patienten tatsächlich nephroprotektiv wirkt.

Pathophysiologisch können diese potentiellen nephroprotektiven Effekte, die in einem gesteigerten renalen Blutfluss und einer Steigerung der GFR resultieren, durch die Öffnung von K_{ATP} -Kanälen in den afferenten Arteriolen der Niere erklärt werden und diese sind nicht allein auf eine gesteigerte Auswurfleistung des Herzens zurückzuführen (Bragadottir et al., 2013; Yilmaz et al. 2013). Die unter LVS-Therapie beobachtete Reduktion des zentralen Venendrucks wirkt sich über eine Abnahme des renalen Perfusionsdrucks ebenfalls positiv auf die Funktion und Hämodynamik des Organs aus (Parissis et al., 2007). Dafür, dass sich eine LVS-Therapie auch positiv auf die Dauer einer Nierenersatztherapie bei Patienten mit ANV auszuwirken scheint, könnten darüber hinaus weitere potentiell organoprotektive Mechanismen innerhalb der Niere (Präkonditionierung, anti-apoptotische und -inflammatorische Effekte), die durch LVS vermittelt werden, verantwortlich sein (Papp et al. 2012).

Letzteres ist insofern ein potentiell wichtiges Ergebnis, weil die Erholungsdauer der Nierenfunktion, die sog. „renal recovery“, nach einem akuten, dialysepflichtigen Nierenversagen für die langfristige Prognose der Patienten von großer Bedeutung ist (Manns et al., 2003; Srisawat et al., 2011).

5.2.4 Mortalität/Morbidität

In der gesamten Kohorte zeigten sich ebenfalls numerische Unterschiede der beiden Gruppen bezüglich Mortalität, welche aber – am ehesten als Ausdruck der Stichprobengröße – keine statistische Signifikanz erreichten.

Vasopressin wurde postoperativ häufiger in der LVS-Gruppe verabreicht. Daher konnten wir nicht ausschließen, dass die Gabe dieses Peptidhormons das klinische Outcome der Patienten in der LVS-Gruppe beeinflusst haben könnte. Verschiedene Studien bei herzchirurgischen Patienten (Albright et al., 2002; Tayama et al., 2007; Steinlechner et al., 2011) sowie eine aktuelle Meta-Analyse bei kritisch kranken Patienten (Serpa Neto et al., 2012) legen nahe, dass die Gabe von Vasopressin positiven Einfluss auf den postoperativen Verlauf herzchirurgischer Patienten nimmt. Daher lässt sich nicht ausschließen, dass die geringere Rate an insbesondere renalen Komplikationen bei den mit LVS behandelten Patienten auch auf die häufigere Gabe des Vasokonstriktors Vasopressin zurückzuführen sein könnte. Dies bedarf aber der Aufarbeitung in prospektiv randomisierten Untersuchungen.

In der Subgruppenanalyse der Patienten, die bereits präoperativ mit Levosimendan behandelt worden waren, zeigte sich, dass die Patienten der präoperativen LVS-Gruppe mit 7 Stunden (5/9) eine signifikant kürzere postoperative Beatmungszeit aufwiesen als die der Kontrollgruppe mit einer postoperativen Beatmungszeit von 58 Stunden (9/351) ($p=0,016$). Ähnliche Ergebnisse betreffend einer Reduktion der postoperativen Beatmungsdauer unter präoperativer LVS-Therapie ($p=0,02$) sind in klinischen Studien an herzchirurgischen Patienten bereits beschrieben worden (Tritapepe et al., 2009).

Wie auch bei dem Vergleich der LVS-vs.-Match-Gruppen zeigte sich bei der Untersuchung der Subgruppen eine geringere postoperative PDE-III-Hemmer-Gabe bei Patienten, die präoperativ mit Levosimendan behandelt wurden ($p=0,024$). Auch dies deckt sich mit den Beobachtungen anderer Untersucher, die in klinischen Studien bei Patienten mit einem postoperativen LCOS ebenfalls eine Reduktion der Notwendigkeit der Behandlung mit anderen Inotropika unter LVS-Therapie beobachtet haben. ($p<0,01$) (De Hert et al., 2007).

5.3 Limitationen:

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um einen retrospektiven Paarvergleich (Matched-Pairs-Analysis), wobei es nicht möglich war, im Voraus eine Poweranalyse der Daten durchzuführen. Aufgrund der Limitationen des Studiendesigns als Fall-Kontroll-Studie muss die Schlussfolgerung, dass eine präoperative Levosimendan-Behandlung kardiochirurgischer Hoch-Risiko-Patienten das Auftreten postoperativer Nierenfunktionsstörungen verringern kann, als deskriptiv betrachtet und in einer konfirmatorischen Untersuchung an einer größeren Stichprobe statistisch geprüft werden.

Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf potentielle Störfaktoren, die im Rahmen der Datenanalyse nicht abgebildet wurden. So wurde die Entscheidung, welcher Patient LVS erhielt, durch den behandelnden Anästhesisten abhängig vom klinischen Zustand des Patienten getroffen. Die Studienpatienten erhielten zudem weitere hämodynamisch relevante Medikamente (Dobutamin, PDE-III-Hemmer, Vasopressin) sowie Kolloide. Die potentiellen Effekte, welche diese Therapie-Maßnahmen auf das klinische Outcome der Patienten gehabt haben könnten, lassen sich weder explizit nachweisen noch mögliche Interaktionen mit dem Wirkstoff LVS herausfiltern. Darüber hinaus könnten die fehlenden negativen Auswirkungen einer Behandlung mit synthetischen Kolloiden (Bayer et al., 2013), welche in der LVS-Gruppe in geringerem Maße angewendet wurden, die geringere Häufigkeit von Nierenfunktionsstörungen in dieser Gruppe, verglichen mit der Match-Gruppe, begründen.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, ob die Gabe des Kalziumsensitizers Levosimendan (LVS) unter klinischen Routinebedingungen einen Einfluss auf die Inzidenz postoperativer Nierenfunktionsstörungen hat, die eine schwerwiegende Komplikation kardiochirurgischer Operationen darstellen und für die es bislang keine wirksamen Konzepte zur Prophylaxe oder Therapie gibt.

Wir untersuchten im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie 102 Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation unterziehen mussten, wobei ein Kollektiv herzchirurgischer Hoch-Risiko-Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit LVS behandelt wurden, mit einem zweiten Patientenkollektiv annähernd gleicher Krankheitsschwere verglichen wurde, die dieses Inotropikum nicht erhalten hatten. Zusätzlich führten wir eine Subgruppenanalyse mit 40 Patienten durch, in die jene Patienten, die das Medikament bereits präoperativ erhalten hatten, sowie die zugehörigen Match-Patienten der Kontrollgruppe eingeschlossen wurden (prOP-LVS-vs.-prOP-Match-Studie).

Die Inzidenz postoperativer Nierenfunktionsstörungen wurde anhand der AKIN-Klassifikation graduiert. Darüber hinaus wurden die Notwendigkeit und Dauer einer Nierenersatztherapie, die postoperative Beatmungsdauer, die allgemeine Morbidität und die Mortalität ein Jahr nach der Operation erfasst.

Die Ergebnisse der Untersuchung lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass in der gesamten untersuchten Kohorte ein Trend im Hinblick auf eine Verbesserung der Nierenfunktion beobachtet wurde. In der Subgruppe der Patienten, die bereits präoperativ mit LVS behandelt worden waren, zeigte sich neben einer signifikanten Reduktion der Inzidenz postoperativer Nierenfunktionsstörungen eine Reduktion der postoperativen Beatmungs- und Nierenersatztherapie-Dauer bei den Patienten, die ein dialysepflichtes akutes Nierenversagen entwickelt hatten.

Unter Berücksichtigung der Limitationen des retrospektiven Ansatzes und der Analyse mittels „Matched-pairs“ Technik legen die vorliegenden Ergebnisse nahe, dass die präoperative Gabe von Levosimendan, verglichen mit einer Standardtherapie, das Risiko einer postoperativen kardiochirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörung verringern kann.

6. Literaturverzeichnis

1. **Al-Shawaf** E, Ayed A, Vislocky I, Radomir B, Dehrab N, Tarazi R (2006) "Levosimendan or Milrinone in the Type 2 Diabetic Patient With Low Ejection Fraction Undergoing Elective Coronary Artery Surgery." J Cardiothor Vasc Anesth **20**:353-357.
2. **Albright** TN, Zimmermann MA, Selzman CH (2002) "Vasopressin in the Cardiac Surgery Intensive Care Unit" Am J Crit Care **11**:326-330.
3. **Avgeropoulou** C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, Demopoulou M, Missovoulos P, Androulakis A, Kallikazaros I (2005). "The Ca^{2+} -sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine." Eur J Heart Fail **7**:882-7.
4. **Bayer** O, Schwarzkopf D, Doenst T, Cook D, Kabisch B, Schelenz C, Bauer M, Riedemann NC, Sakr Y, Kohl M, Reinhart K, Hartog CS (2013). "Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery--a prospective sequential analysis." Crit Care Med **41**:2532-42.
5. **Baysal** A, Yanartas M, Dogukan M, Gundogus N, Kocak T, Koksai C (2014) "Levosimendan Improves Renal Outcome in Cardiac Surgery: A Randomized Trial." J Cardiothorac Vasc Anesth 18 Januar 2014 (Online-Publikation).
6. **Bellomo** R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, Ricci Z, Shaw A, Ronco C; (2008) "The pathophysiology of cardiac surgery-associated kidney injury (CSA-AKI)." Int J Artif Organs **31**:166-178.
7. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (www.BQS-online.org) Ergebnisse der Qualitätssicherung Herzchirurgie.
8. **Bragadottir** G, Redfors B, Ricksten SE (2013). "Effects of Levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study." Crit Care Med **41**:2328-35.
9. **Camici** PG, Prasad SK, Rimoldi OE (2008) "Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability." Circulation **117**:103-114.
10. **Carl** M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Goepfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller AR, Heringlake M, Kastrup M, Kroener A, Loer SA, Marggraf G, Markewitz A, Reuter D, Schmitt DV, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C (2010) "S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system." Ger Med Sci **8**: 10. Juni 2010 (Online-Publikation).
11. **Chertow** GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J (1998) "Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery." Am J Med **104**:343-348.
12. **Cohn** JN (1995) "Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition." Circulation **91**:2504-7.
13. **De Hert** SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ (2007) "The Effect of Levosimendan in Cardiac Surgery Patients with Poor Left Ventricular Function". Anesthesia & Analgesia **104**:766-773.

14. **De Hert** SG, Lorsomradee S, vanden Eede H, Cromheecke S, Van der Linden PJ (2008) "A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac surgery patients with myocardial dysfunction." J Cardiothorac Vasc Anesth **22**:699-705.
15. **Dickstein** K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2008) "ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)." Eur J Heart Fail **10**:933-89.
16. **D'Onofrio** A, Cruz D, Bolgan I, Auriemma S, Cresce GD, Fabbri A, Ronco C (2010). "RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcomes." Congest Heart Fail; **1**:32-6.
17. **Du Toit** EF, Genis A, Opie LH, Pollesello P, Lochner A (2008) "A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart." Br J Pharmacol **154**:41-50.
18. **Eriksson** HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, Kivikko M, Laine M, Leino KA, Kuitunen AH, Kuttala KT, Peräkylä TK, Sarapohja T, Suojäranta-Ylinen RT, Valtonen M, Salmenperä MT (2009). "Levosimendan Facilitates Weaning From Cardiopulmonary Bypass In Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Impaired Left Ventricular Function." The Annals of Thoracic Surgery **87**: 448-454.
19. **Fedele** F, Bruno N, Brasolin B, Caira C, D'Ambrosi A, Mancone M (2013) „Levosimendan improves renal function in acute decompensated heart failure: possible underlying mechanisms." Eur J Heart Fail. 11. Dezember 2013 (Online-Publikation).
20. **Felker** GM und O'Connor CM (2001) „Inotropic therapy for heart failure: an evidence based approach." Am Heart J **142**:393-401.
21. **Follath** F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study (2002) "Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial." Lancet **360**:196-202.
22. **Follath** F (2003). "Levosimendan in patients with low-output heart failure: lessons from the LIDO trial." Ital Heart J 2003 May; **4** Suppl 2 34-38.
23. **Furrer** F und Giambarda C (2012) „The Choked Heart". Praxis **101**:919-922.
24. **Gecit** I, Kavak S, Yuksel MB, Basel H, Bektas H, Gumrukcuoglu HA, Meral I, Demir H (2012) "Effect of short-term treatment with levosimendan on oxidative stress in renal tissues of rats." Toxicol Ind Health 21 Juni 2012 (Online Publikation).
25. **Granfeldt** A., Lefer D, Vinten-Johansen J (2009) "Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning." Cardiovasc Res **83**:234-246.
26. **Grimm** M., Czerny M, Haider D, Kilo J, Wolner E, Zimpfer D (2002) "Stellenwert der Herz-Lungen-Maschine in der modernen Bypasschirurgie." Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology **9**:25-29.
27. **Grossini** E, Molinari C, Pollesello P, Bellomo G, Valente G, Mary D, Vacca G, Caimmi P (2012) "Levosimendan protection against kidney ischaemia/reperfusion injuries in anesthetized pigs." J Pharmacol Exp Ther **342**:376-388.

28. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, Nagata T, Wakata Y, Miyazaki S (2012) "Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest." JAMA **307**:1161-1168.
29. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Lindén IB (1997) "The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan." Cardiovasc Res **34**:536-546.
30. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P, Cortina A, Cserhalmi L, Follath F, Jensen G, Kayanakis J, Lie KI, Mancía G, Skene AM (1997) "Randomised study of the effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure: Second prospective randomised study of ibopamine on mortality and efficacy (PRIMEII)." Lancet **349**:971-77.
31. Heringlake M, Knappe M, Vargas Hein O, Lufft H, Kindgen-Milles D, Böttiger BW, Weigand MR, Klaus S, Schirmer U (2006) "Renal dysfunction according to the ADQI-RIFLE system and clinical practice patterns after cardiac surgery in Germany." Minerva Anesthesiol **72**:645-654.
32. Heringlake M, Wernerus M, Grünefeld J, Klaus S, Heinze H, Bechtel M, Bahlmann L, Poeling J, Schön J. (2007) "The metabolic and renal effects of adrenaline and milrinone in patients with myocardial dysfunction after coronary artery bypass grafting." Crit Care **11**:R51.
33. Heringlake M, Kindgen-Milles D, Hackmann F, Haake N, Kielstein J, Lance M, Lufft H, Just S, Trabold B, Scherlitz A, Schirmer U, Schmitt D, Vargas-Hein O, Markewitz A (2009) „Pathophysiologie, Prophylaxe und Therapie von Herzchirurgie-assoziierten Nierenfunktionsstörungen - Eine Stellungnahme der Arbeitsgruppe Niere des gemeinschaftlichen Arbeitskreises Intensivmedizin von DGAI und DGTHG unter Berücksichtigung der Konsensus-Empfehlungen der Acute Dialysis Quality Initiative.“ Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie **6**:349-373.
34. Hönisch A, Theuring N, Ebner B, Wagner C, Strasser RH, Weinbrenner C (2010) "Postconditioning with levosimendan reduces the infarct size involving the PI3K pathway and KATP-channel activation but is independent of PDE-III inhibition." Basic Res Cardiol **105**:155-67.
35. Hou ZQ, Sun ZX, Su CY, Tan H, Zhong X, Hu B, Zhou Y, Shang DY (2013) "Effect of Levosimendan on Estimated Glomerular Filtration Rate in Hospitalized Patients with Decompensated Heart Failure and Renal Dysfunction." Cardiovasc Ther **31**:108-14.
36. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL (2011) "Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial." Resuscitation **82**:1138-43.
37. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H (2001) "Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels." J Cardiovasc Pharmacol **37**:367-74.
38. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H (2004) "Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart." J Cardiovasc Pharmacol **43**:555-61.
39. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U (2007) "Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey." Acta Anaesthesiol Scand **51**:347-58.
40. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC (2000) "Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels." Anesth Analg **90**:5-11.
41. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris N (2004) "Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria." Biochem Pharmacol **68**:807-12.

42. **Kyrzopoulos S**, Adamopoulos S, Parissis JT, Rassias J, Kostakis G, Iliodromitis E, Degiannis D, Kremastinos DT (2005) "Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe heart failure patients." Int J Cardiol **99**:409-13.
43. **Lahtinen P**, Pitkänen O, Pölönen P, Turpeinen A, Kiviniemi V, Uusaro A (2011) "Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled trial." Crit Care Med **39**:2263-70.
44. **Lancaster MK** und Cook SJ (1997) "The effects of levosimendan on [Ca²⁺] in guinea-pig isolated ventricular myocytes." Eur J Pharmacol **339**:97-100.
45. **Landoni G**, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bruno G, Bignami E, Corno L, Zambon M, Gerli C, Zangrillo A (2010) "Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials." J Cardiothorac Vasc Anesth **24**:51-7.
46. **Landoni G**, Augoustides J G, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, Rodseth RN, Biondi-Zoccai G, Silvay G, Salvi L, Camporesi E, Comis M, Conte M, Bevilacqua S, Cabrini L, Cariello C, Caramelli F, De Santis V, Del Sarto P, Dini D, Forti A, Galdieri N, Giordano G, Gottin L, Greco M, Maglioni E, Mantovani L, Manzato A, Meli M, Paternoster G, Pittarello D, Rana KN, Ruggeri L, Salandin V, Sangalli F, Zambon M, Zucchetti M, Bignami E, Alfieri O, Zangrillo A (2011) "Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference." Acta Anaesthesiol Scand **55**:259–266.
47. **Landoni G**, Rodseth RN, Santini F, Ponschab M, Ruggeri L, Szekely A Pasero D, Augoustides JG, Del Sarto PA, Krzych LJ, Corcione A, Slullitel A, Cabrini L, Le Manach Y, Almeida RM, Bignami E, Biondi-Zoccai G, Bove T, Caramelli F, Cariello C, Carpanese A, Clarizia L, Comis M, Conte M, Covello RD, De Santis V, Feltracco P, Giordano G, Pittarello D, Gottin L, Guarracino F, Morelli A, Musu M, Pala G, Pasin L, Pezzoli I, Paternoster G, Remedi R, Roasio A, Zucchetti M, Petrini F, Finco G, Ranieri M, Zangrillo A (2012) "Randomized evidence for reduction of perioperative mortality." J Cardiothorac Vasc Anesth **26**:764–772.
48. **Lassnigg A**, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M (2004) "Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study." J Am Soc Nephrol **15**:1597-1605.
49. **Lassnigg A**, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D (2008) "Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: Do we have to revise current definitions of acute renal failure?." Crit. Care Med **36**:1129–1137.
50. **Levey AS**, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999) "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation." Ann Intern Med **130**:461-470.
51. **Levey AS**, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F (2007) "Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values." Clin Chem **53**:766-72.
52. **Levin LR**, Degrange MA, Porcile R, Salvagio F, Blanco N, Botbol AL, Tanus E, Del Mazo CD (2008) "The Calcium Sensitizer Levosimendan Gives Superior Results to Dobutamine in Postoperative Low Cardiac Output Syndrome." Revista Española de Cardiología (Englische Ausgabe) **61**:471-479.
53. **Levijoki J**, Pollesello P, Kaheinen P, Haikala H (2001) "Improved survival with simendan after experimental myocardial infarction in rats." Eur J Pharmacol **419**:243-248.
54. **J. Lilleberg**, M. S. Nieminen, J. Akkila, L. Heikkilä, A. Kuitunen, L. Lehtonen, K. Verkkala, S. Mattila, M. Salmenperä (1998) "Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics,

coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting." Eur Heart J **19**:660-668.

55. **Louhelainen M**, Vahatola E, Forsten H, Kaheinen P, Leskinen H, Merasto S, Kytö V, Finckenberg P, Colucci WS, Levijoki J, Pollesello P, Haikala H, Mervaala EM (2007) "Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats." Br J Pharmacol **150**:851-61.
56. **Malliotakis P**, Xenikakis T, Linardakis M, Hassoulas J (2007) "Haemodynamic effects of levosimendan for low cardiac output after cardiac surgery: a case series." Hellenic J Cardiol **48**:80-8.
57. **Mann DL** und **Bristow MR** (2005) "Mechanisms and Models in Heart Failure: The Biomechanical Model and Beyond." Circulation **111**:2837-49.
58. **Manns B**, Doig CJ, Lee H, Dean S, Tonelli M, Johnson D, Donaldson C. (2003) „Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery". Crit Care Med **31**:449-55.
59. **Maytin M** und **Colucci WS** (2005) "Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes." Am J Cardiol **96**:26-31.
60. **McCully JD** und **Levitsky S** (2003) "Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in surgical cardioprotection." Arch Biochem Biophys **420**:237-45.
61. **McMurray JJ**, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P; ESC Committee for Practice Guidelines (2012) "ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." Eur J Heart Fail **14**:803-69.
62. **Mebazaa A**, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A (2009) "Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE." Eur J Heart Fail **11**:304-11.
63. **Mebazaa A.**, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M, SURVIVE Investigators (2007) "Levosimendan vs. dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial." JAMA **297**:1883-1891.
64. **Mehta RL**, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A (2007) "Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury." Critical Care **11**:R31.
65. **Michel P**, Roques F, Nashef SA (2003) "Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients?" Eur J Cardiothorac Surg **23**:684-7.
66. **Moertl D**, Berger R, Huelsmann M, Bojic A, Pacher R (2005) "Short-term effects of levosimendan and prostaglandin E1 on hemodynamic parameters and B-type natriuretic peptide levels in patients with decompensated chronic heart failure." Eur J Heart Fail **7**:1156-63.

67. **Moiseyev** VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI; RUSSLAN Study Investigators Pöder P (2002) "Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN)." European Heart Journal **23**:1422–1432.
68. **Nicklas** JM, Monsur JC, Bleske BE (1999) "Effects of intravenous levosimendan on plasma neurohormone levels in patients with heart failure: relation to hemodynamic response." Am J Cardiol **83**:12–15.
69. **Nieminen** MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K; ESC Committee for Practice Guideline (CPG) (2005) „Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology.“ Eur Heart J **26**:384-416.
70. **Nieminen** MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, Nyquist O, Remme (2000) "Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure." J Am Coll Cardiol **36**:1903-12.
71. **Nieminen** MS, Fruhwald S, Heuks LM, Suominen PK, Gordon AC, Kivikko M, Pollesello P (2013) „Levosimendan: current data, clinical use and future development.“ Heart Lung Vessel **5**:227-245.
72. **Niu** ZZ, Wu SM, Sun WY, Hou WM, Chi YF (2013) „Perioperative Levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis.“ J Cardiovasc Pharmacol **63**:107-112.
73. **Packer** M Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML (1991) "Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure: the PROMISE study research group." N Engl J Med **325**:1468-75.
74. **Packer** M (2005) "REVIVE II: Multicenter Placebo-Controlled Trial of Levosimendan on Clinical Status in Acutely Decompensated Heart Failure." American Heart Association Scientific Sessions Dallas, Nov 2005.
75. **Papp** JG, Pollesello P, Varro AF, Vegh AS (2006) "Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in dog." J Cardiovasc Pharmacol Ther **11**:129–35.
76. **Parissis** JT, Panou F, Farmakis D, Adamopoulos S, Filippatos G, Paraskevaidis I, Venetsanou K, Lekakis J, Kremastinos DT (2005) "Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure." Am J Cardiol **96**:423-6.
77. **Pollesello** P, Ovaska M, Kaivola J, Tilgmann C, Lundström K, Kalkkinen N, Ulmanen I, Nissinen E, Taskinen J. (1994) "Binding of a new Ca²⁺ sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. J Biol Chem **269**:28584-90.

78. Pollesello P und Papp Z (2007) "The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence" J Cardiovasc Pharmacol **50**:257-63.
79. Rafouli-Stergiou P, Parissis JT, Anastasiou-Nana M (2012) "Inotropes for the management of acute heart failure patients with renal dysfunction. Still an option?" Expert Opin Pharmacother **13**:2637-47.
80. Ristikankare A, Pöyhiä R, Eriksson H, Valtonen M, Leino K, Salmenperä M (2012) "Effects of levosimendan on renal function in patients undergoing coronary artery surgery." J Cardiothorac Vasc Anesth **26**:591-5.
81. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R (2008) "Cardiac surgery-associated acute kidney injury." Int J Artif Organs **31**:156–157.
82. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. (2003) „The logistic EuroSCORE." Eur Heart J **24**:881-2.
83. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L (1999) "Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients." Eur J Cardiothorac Surg **15**:816-22.
84. Saklad M (1941) "Grading of patients for surgical procedures." Anesthesiology **2**:281-4.
85. Sergeant P, de Worm E, Meyns B (2001) "Single centre, single domain validation of the EuroSCORE on a consecutive sample of primary and repeat CABG" European Journal of Cardio-thoracic Surgery **20**:1176–1182.
86. Shaw A, Swaminathan M, Stafford-Smith M. (2008) "Cardiac surgery-associated acute kidney injury: putting together the pieces of the puzzle." Nephron Physiol **109**:55-60.
87. Srisawat N, Wen X, Lee MJ, Kong L, Elder M, Carter M, Unruh M, Finkel K, Vijayan A, Ramkumar M, Paganini E, Singbartl K, Palevsky PM, Kellum JA (2011) "Urinary Biomarkers and Renal Recovery in Critically Ill Patients with Renal Support". Clin J Am Soc Nephrol **6**:1815–1823.
88. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX (2004) "The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia" J Am Coll Cardiol **43**:2177-82.
89. Stafford-Smith M, Shaw A, Swaminathan M (2009) "Cardiac surgery and acute kidney injury: emerging concepts." Curr Opin Crit Care **15**:498-502.
90. Steinlechner B, Zeidler P, Base E, Birkenberg B, Ankersmit HJ, Spannagl M, Quehenberger P, Hiesmayr M, Jilma B (2011) "Patients with severe aortic valve stenosis and impaired platelet function benefit from preoperative desmopressin infusion." Ann Thorac Surg **91**:1420-6.
91. Sundberg S, Lilleberg J, Nieminen MS, Lehtonen L (1995) "Hemodynamic and neurohumoral effects of levosimendan, a new calcium sensitizer, at rest and during exercise in healthy men." Am J Cardiol **75**:1061-6.
92. Szilagyi S, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H, Bak I, Tosaki A, Borbély A, Edes I, Papp Z (2005) "Two inotropes with different mechanisms of action: contractile, PDE-inhibitory and direct myofibrillar effects of levosimendan and enoximone." J Cardiovasc Pharmacol **46**:369–376.
93. Tasouli A, Papadopoulos K, Antonioub T, Kriarasa I, Stavridisc G, Degiannis D, Geroulanos A (2007) "Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan patients with compromised cardiac function undergoing open heart-surgery: importance of early use" European Journal of Cardio-Thoracic Surgery **32**:629-633.

94. **Tayama E** Ueda T, Shojima T, Akasu K, Oda T, Fukunaga S, Akashi H, Aoyagi S (2007) , "Arginine vasopressin is an ideal drug after cardiac surgery for the management of low systemic vascular resistant hypotension concomitant with pulmonary hypertension" Interact CardioVasc Thorac Surg **6**:715-719.
95. **Teerlink JR**, Metra M, Zaca V, Sabbah HN, Cotter G, Gheorghiade M, Cas LD (2009) "Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndroms." Heart Fail Rev **14**:243-53.
96. **Tritapepe L**, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P, Singer M (2009) "Levosimendan pre-treatment improves outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery" Br J Anaesth **102**:198-204.
97. **Van Empel VP**, Bertrand AT, Hofstra L, Crijns HJ, Doevendans PA, De Windt LJ (2005) "Myocyte apoptosis in heart failure." Cardiovasc Res **67**:21-9.
98. **Yilmaz MB**, Yalta K, Yontar C, Karadas F, Erdem A, Turgut OO, Yilmaz A, Tandogan I (2007) "Levosimendan Improves Renal Function in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: Comparison with Dobutamine." Cardiovasc Drugs Ther **21**:431-5.
99. **Yilmaz MB**, Grossini E, Silva Cardoso JC, Édes I, Fedele F, Pollesello P, Kivikko M, Harjola VP, Hasslachner J, Mebazaa A, Morelli A, le Noble J, Oldner A, Erroz IO, Parissis JT, Parkhomenko A, Poelzl G, Rehberg S, Ricksten SE, Rodríguez Fernández LM, Salmenperä M, Singer M, Treskatsch S, Vrtovec B, Wikström G (2013) „Renal Effects of Levosimendan: A Consensus Report." Cardiovasc Drugs Ther **27**:581–590.
100. **Zangrillo A**, Biondie-Zoccai, Mizzi A, Bruno G (2009) "Levosimendan Reduces Cardiac Troponin Release After Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Studies." Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia **23**:474-478.
101. **Zairis MN**, Apostolatos C, Anastasiadis P, Mytas D, Katsaris C, Kouris N, Grassos H, Karidis K, Adamopoulou, E., Argyrakis, S, Prekates A, Foussas S (2004) "The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: Results from the calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure study (CASINO)." J Am Coll Cardiol **43**:206-207.
102. **Zemljic G**, Bunc M, Yazdanbakhsh AP, Vrtovec B (2007) "Clinical Trial - Levosimendan Improves Renal Function in Patients With Advanced Chronic Heart Failure Awaiting Cardiac Transplantation." Journal of Cardiac Failure **13**:417-21.
103. **Zorlu A**, Yücel H, Yontar OC, Karahan O, Tandogan I, Katrancioğlu N, Yilmaz MB (2012) "Effect of levosimendan in patients with severe systolic heart failure and worsening renal function." Arq Bras Cardiol **98**:537-43.

8. Anhang

8.1 Prä-, intra- und postoperative Datenerfassung

Tabelle A1: Prä- und intraoperative Daten:

Demographische Daten	Weiblich	Intraoperative Parameter	OP-Dauer (min)
	Männlich		Bypasszeit (min)
	Alter (Jahre)		Aortenklammzeit (min)
	Gewicht (kg)		Kreislaufstillstand (min)
	Größe (cm)		Laktat (max)
	BMI (kg/m ²)		Hämoglobin (min)
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Raucher*		Diurese (ml)
	Hyperlipidämie		Blutprodukte-Gabe
	Hypertonie		EK (Anzahl)
	Diabetes mellitus		TK (Anzahl)
	Karotisstenose		FFP (Anzahl)
	pAVK		Noradrenalin-Gabe
	Aortenaneurysma		Hochdosiert
	Apoplex**		Mäßig dosiert
	Vorhofflimmern		Niedrig dosiert
	COPD		Dobutamin-Gabe
Präoperative Medikation	Betablocker		Hochdosiert
	RAAS Antagonisten		Mäßig dosiert
	Diuretika		Niedrig dosiert
	Calcium-Antagonisten		PDEIII-Gabe
	Direkte Vasodilatoren		Hochdosiert
	Nitrate i.v.		Mäßig dosiert
	Nitrate p.o.		Niedrig dosiert
	Amiodaron		Vasopressin-Gabe
	Digitalis		Hochdosiert
	Antiarrhythmika		Mäßig dosiert
	ASS		Niedrig dosiert
	Clopidogrel		Bikarbonat
	Marcumar		Volumengabe
	Heparin i.v.		Kristalloide
	Statine		Kolloide
	Insulin		Hämodynamik
	Levosimendan		MAP 0 (mmHg)
Präoperative Risiko-Stratifizierung	Antibiose		MAP 3 (mmHg)
	NYHA I/II	Laborparameter	ZVD 0 (mmHg)
	NYHA III/IV		ZVD 3 (mmHg)
	LVEF < 30%		PAP 0 (mmHg)
	LVEF < 50%		PAP 3 (mmHg)
	ASA		CI 0
	Additiver Euroscore		CI 3
	Logistischer Euroscore		SvO ₂ 0
	Z.n.Myokardinfarkt		SvO ₂ 3
	Z.n.herzchirurgischem Eingriff		NTproBNP (pg/ml)
	Hauptstammstenose		hsTnT (ng/ml)
	Aktive Endokarditis		GDF15 (ng/ml)
Initiale Hämodynamik-Parameter	Kreislaufunterstützung***		Creatinin (mg/dl)
	Angina pectoris		Kreatinin Clearance ****(ml/min/1,73m ²)
	MAP (mmHg)	OP-Art	Bypasschirurgie
	Herzfrequenz (1/min)	Dringlichkeit	Nicht-Bypasschirurgie
	SaO ₂ (%)		Elektiv
	ScO₂ ohne Sauerstoff		< 12 h und Notfall
	Rechts (%)		
	Links (%)		
	Minimalwert Re/Li (%)		
	ScO₂ mit Sauerstoff		

	Rechts (%)
	Links (%)
	Minimalwert Re/Li (%)

* Aktive und ehemalige Raucher zusammengefasst; ** Apoplex ist definiert als symptomatischer zerebraler Infarkt/Blutung in der Anamnese mit einem Wert >1 auf der Rankin-Skala; *** Kreislaufunterstützung umfasst Inotropika, Vasopressoren und IABP; **** die Kreatinin-Clearance wurde mit der MDRD-Formel errechnet.

Tabelle A2: Postoperative Outcome Daten:

Allgemein Outcome	ICU-Dauer (h)	Postoperative Nierenfunktion	Kreatinin 1
	IMC-Dauer (h)		Kreatinin 2
	Beatmungszeit (h)		Kreatinin 3
	Reintubation (Anzahl)		Kreatinin 4
	Tracheotomie		GFR 1
	Reanimation		GFR 2
	Re-Operation (Anzahl)		GFR 3
	Tachyarrhythmia absoluta		GFR 4
	MAC-Score		AKIN 1
	30-Tage-Mortalität		AKIN 2
	1-Jahres-Mortalität		AKIN 3
	Morbidität		Diuretika-Gabe
Postoperative Hämodynamik	MAP 0		Furosemid (mg)
	MAP 8		Torasemid (mg)
	ZVD 0		HCT (mg)
	ZVD 8		Sonstige Diuretika (mg)
	PAP 0		Diurese kum. (ml)
	PAP 8		Nierenersatztherapie
	SvO ₂ 0		Nierenersatztherapie-Dauer (h)
	SvO ₂ 8		AKIN max. gesamt
	CI 0	(MAP 0, ZVD 0, PAP 0 SvO ₂ 0, CI 0 (Zeitpunkt 0): OP-Beginn; MAP 8, ZVD 8, PAP 8 SvO ₂ 8, CI 8 (Zeitpunkt 8): Wert vor Verlegung von der ICU; Kreatinin 1, GFR1: Serum-Kreatininwert nach OP und entsprechende GFR; Kreatinin 2, GFR2: Serum-Kreatininwert 24h postoperativ und entsprechende GFR; Kreatinin 3, GFR3: maximaler Serum-Kreatininwert und entsprechende GFR; Kreatinin 4, GFR4 Serum-Kreatinin-Wert bei Entlassung und entsprechende GFR)	
	CI 8		
	Noradrenalin		
	Hochdosiert		
	Mäßig dosiert		
	Niedrig dosiert		
	Dobutamin		
	Hochdosiert		
	Mäßig dosiert		
	Niedrig dosiert		
	PDEIII-Gabe		
	Hochdosiert		
	Mäßig dosiert		
	Niedrig dosiert		
	Vasopressin		
Postoperative Blut- und Volumen-substitution	EK (Anzahl)		
	FFP (Anzahl)		
	TK (Anzahl)		
	Drainageverlust (ml)		
	Kolloide kum. (ml)		
	Kristalloide kum. (ml)		

8.2 ASA-Klassifikation

Neben weiteren Parametern wurde der ASA-Score zur präoperativen Risikostratifizierung der Patienten verwendet. Bei dieser Klassifikation werden Patienten gemäß ihres klinischen Zustandes in sechs Gruppen eingeteilt. Dieser Score dient als eine allgemeine Einschätzung des präoperativen klinischen Zustands des Patienten und wird durch die Subjektivität der Beurteilung durch den jeweiligen Anästhesisten in seiner Aussagekraft bezüglich des Operationsrisikos begrenzt. Die ASA-Klassifikation geht auf Empfehlungen der American Society of Anaesthesiologists aus dem Jahr 1941 zurück (Saklad, 1941).

Tabelle A3: ASA-Klassifikation Saklad, 1941

ASA 1	gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter systemischer Erkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA 4	Patient mit lebensbedrohlicher systemischer Erkrankung
ASA 5	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA 6	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

8.3 Euroscore

Zur Berechnung des Euroscores wurden die entsprechenden Daten aus der Dokumentation für die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung sowie aus den Patientenakten retrospektiv erhoben. Der Score setzt sich aus den in *Tabelle A4: Variablen des additiven Euroscores* dargestellten 17 Risikofaktoren zusammen, welche signifikant mit der Mortalität korrelieren. Diesen Zusammenhang ermittelten Roques et al. 1999 in einer retrospektiven, univarianten Analyse an 19030 Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff mit EKZ unterzogen hatten (Roques et al., 1999).

Tabelle A4: Variablen des additiven Euroscores

Risikofaktor	Punktwert	Definition
Alter	1	Pro 5 Jahre über dem Alter von 60 Jahren
Geschlecht	1	Weiblich
Chronische Lungenerkrankung	1	Längerer Gebrauch von Bronchodilatoren oder Steroiden
Periphere Arteriosklerose	2	Claudicatio, Karotis-Stenose > 50% oder Verschluss, geplante Gefäßeingriffe
Neurologische Erkrankungen	2	jede schwere Bewegungseinschränkung oder Bewegungseinschränkung im Alltag
Voroperation am Herzen	3	Jede frühere Perikarderöffnung
Serumkreatinin	2	> 200 µmol/l präoperativ
Aktive Endokarditis	3	Patient zum Zeitpunkt der OP noch unter Antibiotika
Kritischer präoperativer Zustand	3	Einer oder mehrere der folgenden Punkte: Ventrikuläre Tachykardie oder Flimmern, präoperative Herzdruckmassage oder Beatmung oder Katecholamine, intraaortale Ballonpumpe oder präoperativ akutes Nierenversagen mit Oligurie < 10ml/h oder Anurie
Instabile Angina pectoris	2	Nitrate intravenös bis zur Operation
Linksventrikuläre Funktion	1	Auswurffraktion 30-50%
	3	Auswurffraktion < 30%
Vorangegangener Myokardinfarkt	2	Vor weniger als 90 Tagen
Pulmonalarterieller Hochdruck	2	> 60 mmHg
Notfall-Operation	2	Operation vor Beginn des nächsten Arbeitstages nach Aufnahme im Krankenhaus
Eingriffe außer isolierter Bypass-Operation	2	Wesentlicher anderer Eingriff am Herzen alleine oder in Kombination mit Bypass
Eingriffe an der thorakalen Aorta	3	Aorta ascendens, Aortenbogen oder Aorta descendens
Septumruptur nach Myokardinfarkt	4	

Bei der Berechnung des additiven Euroscores wird jedem der in Tabelle A4 gelisteten Risikofaktoren ein bestimmter Punktwert zugeordnet und durch anschließende Addition der Punkte ein Gesamtpunktwert ermittelt. Anhand dieses Wertes können die Patienten

den drei in *Tabelle A5: Euroscore Risikogruppen* nach Punktwert aufgelisteten Risikogruppen zugeteilt werden, woraus sich dann die entsprechenden Prognosen bezüglich der 30-Tage-Mortalitätsrate und des Operationsrisikos ergeben.

Tabelle A5: Euroscore Risikogruppen nach Punktwert

Punktwert	Risikogruppe	Erwartete Mortalität (%)
0-2	Niedriges Risiko	0,56 - 1,1
3-5	Mäßiges Risiko	2,62 - 3,51
≥ 6	Hohes Risiko	10,25 - 12,16

Da der logistische Euroscore zur Risikostratifizierung von Hochrisikopatienten jedoch genauere Vorhersagen bezüglich Mortalität und Operationsrisiko hervorbrachte als der additive Euroscore (Michel et al., 2003), empfahl es sich insbesondere für unser Patientenkollektiv, diesen ebenfalls zu berechnen.

Diesbezüglich fanden Sergeant et al. heraus, dass der additive Euroscore einerseits dazu neigt das Risiko von Hochrisikopatienten zu unterschätzen und andererseits bei Patienten mit geringem Risiko zu negative Prognosen zu liefern (Sergeant et al. 2001).

Bei der logistischen Regressionsanalyse des Euroscores wird jedem der 17 Risikofaktoren ein Beta-Koeffizient zugeordnet, woraus sich mit der Formel

$e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)} / (1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)})$ direkt das Mortalitätsrisiko in Prozent berechnen lässt. Somit gilt laut Roques et al. (2003) die folgende Tabelle A6:

Tabelle A6: Berechnung des logistischen Euroscores

1. e ist der natürliche Logarithmus = 2,718281828
2. β_0 ist die Konstante der logarithmischen Beziehungsgleichung = -4,789594
3. β_i ist der Koeffizient der Variablen X_i
4. $X_i=1$ bei Vorliegen eines Risikofaktors
5. $X_i=0$ bei Nichtvorliegen eines Risikofaktors

In der folgenden Tabelle werden die Beta-Koeffizienten, welche jedem Risikofaktor zugeordnet wurden, dargestellt.

Tabelle A7: Risikoadjustierung mittels logistischem Euroscore nach Roques 2003

Logistischer Euroscore	
Risikofaktor	Beta-Koeffizient ($\beta_i X_i$)
Alter	0,0666354
Weibliches Geschlecht	0,3304052
Chronische Lungenerkrankung	0,4931341
Periphere Arteriosklerose	0,6558917
Neurologische Erkrankungen	0,841626
Voroperation am Herzen	1,002625
Serumkreatinin > 2,2 mg/dl	0,6521653
Aktive Endokarditis	1,101265
Kritischer präoperativer Zustand	0,9058132
Kardiale Faktoren	
Instabile Angina pectoris	0,5677075
LVEF 30 - 50%	0,4191643
LVEF < 30 %	1,094443
Myokardinfarkt < 90 Tagen	0,5460218
Pulmonale Hypertension (PAP systolisch > 60 mmHg)	0,7676924
Operative Faktoren	
Notfall (Operation am Tag der Aufnahme)	0,7127953
Andere als isolierte CABG-Operation	0,5420364
Eingriff an der thorakalen Aorta	1,159787
Postinfarzielle Septumruptur	1,462009
$e^{-4.789594 + \sum \beta_i X_i} / 1 + e^{-4.789594 + \sum \beta_i X_i}$	%

Eine Weiterentwicklung dieses Risikostratifikationsmodells, der Euroscore II, wurde im Oktober 2011 auf der Jahresversammlung der EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) in Lissabon von der Euroscore Project Group vorgestellt. Das neue Modell wird derzeit in verschiedenen Studien untersucht und kommt bisher nicht im klinischen Alltag zum Einsatz.

8.4 Patientencharakteristika des LVS-vs.-Match-Studienkollektivs

Tabelle A8: Patientencharakteristika LVS-vs.Match-Studie, n=102

Kategorie	Patientengruppe	Gesamt	Levosimendan	Matching	P-Wert
Anzahl Fälle		102	51	51	
Demographische Daten	Weiblich	25 (24,5 %)	12 (23,5%)	13 (25,5%)	P = 1,000
	Männlich	77 (75,5 %)	39 (76,5%)	38 (74,5%)	P = 1,000
	Alter (Jahre)	68 (57/75)	67 (57/75)	69 (56/75)	P = 0,758
	Gewicht (kg)	80 (68/90)	80 (70/97)	75 (68/87)	P = 0,160
	Größe (cm)	173 (167/180)	174 (167/180)	172 (164/178)	P = 0,333
	BMI (kg/m ²)	26 (24/29)	27 (23/30)	26 (23/28)	P = 0,225
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Raucher ¹	47 (46,1%)	24 (47,1%)	23 (25,1%)	P = 0,842
	Hyperlipidämie	48 (47,1%)	22 (43,1%)	26 (51%)	P = 0,414
	Hypertonie	75 (73,5%)	36 (70,6%)	39 (76,5%)	P = 0,622
	Diabetes mellitus	33 (32,4%)	18 (35,3%)	15 (29,4%)	P = 0,722
	Karotisstenose	10 (9,8%)	3 (5,9%)	7 (13,7%)	P = 0,318
	pAVK	9 (8,8%)	4 (7,8%)	5 (9,8%)	P = 1,000
	Aortenaneurysma	7 (6,9%)	1 (2%)	6 (11,8%)	P = 0,117
	Apoplex ²	13 (12,7%)	8 (15,7%)	5 (9,8%)	P = 0,553
	Vorhofflimmern	17 (13,4%)	8 (15,7%)	9 (17,6%)	P = 0,964
	COPD	8 (7,8%)	6 (11,8%)	2 (3,9%)	P = 0,269
Präoperative Medikation	Betablocker	66 (64,7%)	34 (66,6%)	32 (62,8%)	P = 0,934
	RAAS Antagonisten	69 (67,6%)	36 (70,6%)	33 (64,7%)	P = 0,898
	Diuretika	65 (63,7%)	35 (68,6%)	30 (58,8%)	P = 0,564
	Calcium-Antagonisten	12 (11,8%)	5 (9,8%)	7 (13,7%)	P = 0,700
	Direkte Vasodilatoren	7 (7,9 %)	4 (7,8%)	3 (5,9%)	P = 0,954
	Nitrate i.v.	12 (11,8%)	7 (13,7%)	5 (9,8%)	P = 0,757
	Nitrate p.o.	7 (8,2%)	3 (6%)	4 (10,4%)	P = 0,954
	Amiodaron	6 (5,9%)	4 (7,8%)	2 (3,9%)	P = 0,712
	Digitalis	19 (18,6%)	11 (21,6%)	8 (15,7%)	P = 0,681
	Antiarrhythmika	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	P = 0,983
	ASS	60 (58,8%)	31 (60,8)	29 (56,9%)	P = 0,653
	Clopidogrel	17 (16,6%)	11 (21,7%)	6 (11,8%)	P = 0,268
	Marcumar	3 (2,9%)	2 (7,8%)	1 (2%)	P = 0,972
	Heparin i.v.	33 (32,4%)	17 (33,3%)	16 (31,4%)	P = 0,888
	Statine	64 (62,8%)	32 (62,8%)	32 (62,8%)	P = 0,954
	Insulin	13 (12,8%)	7 (13,7%)	6 (11,8%)	P = 0,938
	Antibiose	21 (20,6%)	7 (13,7%)	14 (27,5%)	P = 0,171
	NYHA I/II	32 (31,4%)	20 (39,2%)	12 (23,5%)	P = 0,135
	NYHA III/IV	70 (68,6%)	31 (60,8%)	39 (76,5%)	P = 0,135
	LVEF < 30%	27 (26,5%)	21 (41,2%)	6 (11,8%)	P = 0,0017
	LVEF < 50%	42 (41,2%)	22 (43,1%)	20 (39,2%)	P = 0,841
	ASA	3 (3/4)	3 (3/4)	3 (3/4)	P = 0,653
	Additiver Euroscore	9 (7/11)	9 (7/11)	9 (7/11)	P = 0,989
	Logistischer Euroscore	0,104 (0,062/0,232)	0,117 (0,064/0,309)	0,086 (0,057/0,196)	P = 0,337

Präoperative Risikostratifizierung	Z.n.Myokardinfarkt	29 (28,4%)	13 (25,5%)	26 (51%)	P = 0,011
	Z.n.herzchirurgisch- em Eingriff	16 (15,7%)	5 (9,8%)	11 (21,6%)	P = 0,173
	Hauptstamm- stenose	24 (23,5%)	16 (31,4%)	8 (15,7%)	P = 0,102
	Aktive Endokarditis	5 (4,9%)	1 (2%)	4 (7,8%)	P = 0,359
	Kreislaufunterstütz- ung ³	19 (18,6%)	14 (27,5%)	5 (9,8%)	P = 0,042
	Angina pectoris	59 (57,8%)	28 (54,9%)	31 (60,8%)	P = 0,688
OP-Art	Bypasschirurgie	74 (72,5%)	38 (74,5%)	36 (70,6%)	P = 0,824
	Nicht- Bypasschirurgie	28 (27,5%)	13 (25,5%)	15 (29,4%)	P = 0,824
Dringlichkeit	Elektiv	68 (66,6%)	33 (64,7%)	35 (68,6%)	P = 0,834
	< 12 h und Notfall	34 (33,3%)	18 (35,3%)	16 (31,4%)	P = 0,834
Initiale Hämodynamik- Parameter	MAP (mmHg)	90 (80/104)	91 (76/100)	90 (80/109)	P = 0,476
	Herzfrequenz (1/min)	76 (65/90)	78 (68/92)	75 (61/86)	P = 0,110
	SaO ₂ (%)	96 (93/97)	96 (93/97)	69 (94/97)	P = 0,950
	ScO₂ ohne Sauerstoff				
	Rechts (%)	59 (52/62)	58 (51/62)	59 (53/63)	P = 0,839
	Links (%)	57 (53/63)	56 (53/62)	59 (52/64)	P = 0,728
	Minimalwert Re/Li (%)	56 (51/61)	55 (50/61)	57 (52/61)	P = 0,740
	ScO₂ mit Sauerstoff				
	Rechts (%)	64 (57/70)	63 (57/70)	64 (57/70)	P = 0,700
	Links (%)	64 (57/70)	64 (58/68)	64 (57/70)	P = 0,804
	Minimalwert Re/Li (%)	62 (56/67)	62 (56/68)	62 (56/67)	P = 0,833
Laborparameter	NTproBNP (pg/ml)	2090 (782/4206)	3810 (2430/5526)	1353 (528/2295)	P = 0,0005
	hsTnT (ng/ml)	20 (11/131)	22 (15/82)	19 (11/201)	P = 0,909
	GDF15 (ng/ml)	1,7 (1,13/2,49)	1,67 (1,1/2,6)	1,66 (1,16/2,44)	P = 0,854
	Creatinin (µmol/l)	86 (72/116)	89 (75/118)	81 (68/107)	P = 0,220
	Kreatinin Clearance⁴ (ml/min/1,73m²)	72 (57/93)	69 (55/86)	75 (57/96)	P = 0,480
	Hämoglobin (g/l)	127 (115/141)	125 (116/140)	128 (115/140)	P = 0,923
	Hämatokrit (%)	0,37 (0,34/0,41)	0,37 (0,34/0,41)	0,37 (0,35/0,41)	P = 0,852
	CK (U/l)	69 (44/127)	62 (41/139)	74 (45/126)	P = 0,316
	CK-MB (U/l)	9 (7/14)	9 (8/13)	9 (7/16)	P = 0,952
Intraoperative Parameter	OP-Dauer (min)	297 (252/365)	297 (257/375)	297 (243/347)	P = 0,620
	Bypasszeit (min)	145 (106/189)	146 (105/208)	144 (110/165)	P = 0,554
	Aortenklammzeit (min)	103 (72/132)	92 (71/128)	108 (74/134)	P = 0,563
	Kreislaufstillstand (min)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	P = 0,317
	Laktat (max)	2,5(1,6/3,2)	2,5 (1,6/3,5)	2,5 (1,6/3,1)	P = 0,688
	Hb min. (g/dl))	7,9 (7,3/8,5)	7,9 (7,2/8,5)	7,9 (7,3/8,5)	P = 0,841
	Diurese (ml)	1200	1200	1200	P = 0,712

	(700/1800)	(738/1600)	(675/1863)	
Blutprodukte-Gabe				
EK (Anzahl)	2 (1/4)	2 (1/4)	3 (0,25/4)	P = 0,881
TK (Anzahl)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0,75)	P = 0,042
FFP (Anzahl)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	P = 0,742
Noradrenalin-Gabe	94 (92,2%)	44 (86,3%)	50 (98%)	P = 0,066
Hochdosiert	41 (40,2%)	23 (45,1%)	18 (35,3%)	P = 0,419
Mäßig dosiert	35 (34,3%)	17 (33,3%)	18 (35,3%)	P = 1,000
Niedrig dosiert	18 (17,7%)	4 (7,8%)	14 (27,5%)	P = 0,019
Dobutamin-Gabe	86 (84,3%)	46 (90,2%)	40 (78,4%)	P = 0,173
Hochdosiert	29 (28,4%)	20 (39,2%)	9 (17,5%)	P = 0,028
Mäßig dosiert	42 (41,2%)	21 (41,2%)	21 (41,2%)	P = 0,841
Niedrig dosiert	15 (14,7%)	5 (12,2%)	10 (24,4%)	P = 0,263
PDEIII-Gabe	54 (52,9%)	16 (31,4%)	38 (74,5%)	P < 0,0001
Hochdosiert	9 (8,8%)	3 (5,9%)	6 (11,8%)	P = 0,485
Mäßig dosiert	40 (39,2%)	11 (21,6%)	29 (56,9%)	P = 0,0006
Niedrig dosiert	5 (4,9%)	2 (3,9%)	3 (5,9%)	P = 1,000
Vasopressin-Gabe	43 (42,2%)	31 (60,8%)	12 (23,5%)	P = 0,0003
Hochdosiert	1 (0,9%)	1 (2%)	0 (0%)	P = 1,000
Mäßig dosiert	14 (13,7%)	8 (15,7%)	6 (11,8%)	P = 0,774
Niedrig dosiert	28 (27,5%)	22 (43,1%)	6 (11,8%)	P = 0,0009
Bikarbonat	51 (50%)	30 (58,8%)	21 (41,2%)	P = 0,113
Volumengabe				
Kristalloide	2000 (1500/2500)	2000 (1500/2375)	2000 (1500/2500)	P = 0,647
Kolloide	1000 (500/1500)	1000 (500/1500)	1000 (500/1000)	P = 0,823
Hämodynamik				
MAP 0 (mmHg)	78 (70/90)	76 (70/85)	85 (70/95)	P = 0,104
MAP 3 (mmHg)	72 (66/78)	71 (65/77)	74 (67/78)	P = 0,115
ZVD 0 (mmHg)	12 (9/18)	13 (10/19)	12 (7/17)	P = 0,459
ZVD 3 (mmHg)	13 (10/17)	13 (10/17)	13 (10/17)	P = 0,597
PAP 0 (mmHg)	29 (24/35)	27 (23/33)	30 (24/35)	P = 0,505
PAP 3 (mmHg)	28 (22/33)	26 (21/32)	30 (23/33)	P = 0,334
CI 0	2,5 (1,92/2,85)	2,5 (1,72/2,84)	2,38 (1,97/2,87)	P = 0,679
CI 3	3,04 (2,4/3,43)	3,18 (2,6/3,54)	2,91 (2,36/3,29)	P = 0,207
SvO ₂ 0	79 (70/82)	74 (65/82)	80 (76/83)	P = 0,094
SvO ₂ 3	77 (72/81)	75 (72/80)	79 (72/82)	P = 0,293

Tabelle A11: Patientencharakteristika LVS-vs.Match-Studie, n=102:

Absolute Anzahl mit prozentuaalem Anteil pro Gruppe für kategorische Variablen mit Chi-Quadrat gerechnet bzw. Median mit 25./75. Perzentilen bei kontinuierlichen Variablen mit Kruskal-Wallis gerechnet. (¹ Aktive und ehemalige Raucher zusammengefasst; ² Apoplex ist definiert als symptomatischer zerebraler Infarkt /Blutung in der Anamnese mit einem Wert >1 auf der Rankin-Skala); ³ Kreislaufunterstützung umfasst Inotropika, Vasopressoren und IABP; ⁴ die Kreatinin-Clearance wurde mit der MDRD-Formel errechnet; MAP 0, ZVD 0, PAP 0 SvO₂ 0, CI 0 (Zeitpunkt 0): OP-Beginn; MAP 3, ZVD 3, PAP 3 SvO₂ 3, CI 3 (Zeitpunkt 3): OP-Ende)

8.4.1 Outcome des LVS-vs.-Match-Studienkollektivs

Tabelle A9: Outcome LVS.-vs.-Match, n=102

Kategorie	Patientengruppe	Gesamt	Levosimendan	Matching	P-Wert
Anzahl Fälle		102	51	51	
Allgemein	ICU-Dauer (h)	92 (32/288)	90 (40/244)	96 (23/348)	P = 0,912
	IMC-Dauer (h)	24 (0/91)	46 (17/92)	21 (0/72)	P = 0,228
	Beatmungszeit (h)	15 (7/121)	13 (6/111)	17 (8/230)	P = 0,227
	Reintubation (Anzahl)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/1)	P = 0,648
	Tracheotomie	14 (13,7%)	5 (9,8%)	9 (17,7%)	P = 0,388
	Reanimation	5 (4,9%)	2 (3,9%)	3 (5,9%)	P = 1,000
	Re-Operation (Anzahl)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/2)	P = 0,381
	Tachyarrhythmia absoluta	43 (42,2%)	22 (43,1%)	21 (41,2%)	P = 0,854
	MAC-Score	1 (0/2)	1 (0/2)	1 (0/2)	P = 0,719
	30-Tage-Mortalität	14 (13,7%)	5 (9,8%)	9 (17,7%)	P = 0,325
	1-Jahres-Mortalität	25 (24,5%)	10 (19,6%)	15 (29,4%)	P = 0,513
	Morbidität	46 (45,1%)	22 (43,1%)	24 (47,1%)	P = 0,842
Postoperative Hämodynamik	MAP 0	73 (67/82)	71 (67/80)	74 (68/84)	P = 0,413
	MAP 8	72 (68/80)	74 (69/80)	71 (68/80)	P = 0,592
	ZVD 0	17 (14/20)	17 (14/21)	17 (14/20)	P = 0,749
	ZVD 8	16 (13/18)	16 (13/18)	16 (12/19)	P = 0,640
	PAP 0	30 (25/36)	30 (26/35)	31 (25/26)	P = 0,923
	PAP 8	30 (25/36)	31 (26/37)	29 (24/34)	P = 0,286
	SvO ₂ 0	71 (66/75)	71 (67/75)	68 (61/74)	P = 0,267
	SvO ₂ 8	69 (65/73)	68 (64/73)	71 (66/74)	P = 0,699
	CI 0	2,78 (2,31/3,18)	2,80 (2,41/3,27)	2,77 (2,14/3,04)	P = 0,445
	CI 8	2,90 (2,43/3,44)	2,80 (2,31/3,44)	2,91 (2,51/3,44)	P = 0,650
	Noradrenalin	95 (93,1%)	46 (90,2%)	49 (96,1%)	P = 0,434
	Hochdosiert	49 (48%)	28 (54,9%)	21 (41,2%)	P = 0,234
	Mäßig dosiert	27 (26,5%)	12 (23,5%)	15 (29,4%)	P = 0,654
	Niedrig dosiert	19 (18,6%)	6 (11,8%)	13 (25,5%)	P = 0,127
	Dobutamin	89 (87,3%)	47 (92,2%)	42 (82,4%)	P = 0,237
	Hochdosiert	29 (28,4%)	19 (37,3%)	10 (19,6%)	P = 0,079
	Mäßig dosiert	37 (36,3%)	20 (39,2%)	17 (33,3%)	P = 0,680
	Niedrig dosiert	23 (22,6%)	8 (15,7%)	15 (29,4%)	P = 0,155
	PDEIII-Gabe	62 (60,8%)	23 (45,1%)	39 (76,5%)	P = 0,002
	Hochdosiert	13 (12,8%)	6 (11,8%)	7 (13,7%)	P = 1,000
	Mäßig dosiert	39 (38,2%)	12 (23,5%)	27 (52,9%)	P = 0,004
	Niedrig dosiert	10 (9,8%)	5 (9,8%)	5 (9,8%)	P = 0,739
	Vasopressin	52 (51%)	35 (68,6%)	17 (33,3%)	P = 0,0008
Postoperative Blut- und Volumensubstitution	EK (Anzahl)	2 (1/5)	2 (0/5)	2 (1/5)	P = 0,429
	FFP (Anzahl)	0 (0/2)	0 (0/2)	0 (0/1)	P = 0,789
	TK (Anzahl)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/1)	P = 0,529
	Drainageverlust (ml)	1085 (750/1500)	1100 (803/1388)	1000 (700/1595)	P = 0,817
	Kolloide kum. (ml)	1500 (1000/2500)	1500 (1000/2500)	2000 (1000/2375)	P = 0,324
	Kristalloide kum. (ml)	2785 (2290/3325)	2920 (2400/3353)	2710 (2178/3275)	P = 0,246
Postoperative Nierenfunktion	Kreatinin 1	84 (70 /111)	88 (73/110)	78 (69/113)	P = 0,363
	Kreatinin 2	99 (66/119)	99 (68/121)	101 (60/127)	P = 0,782

	Kreatinin 3	105 (80/154)	102 (80/125)	106 (80/186)	P = 0,374
	Kreatinin 4	79 (65/97)	78 (65/107)	80 (66/91)	P = 0,944
	GFR 1	72 (57/93)	69 (54/85)	75 (57/96)	P = 0,368
	GFR 2	64 (44/91)	64 (45/83)	64 (44/98)	P = 0,539
	GFR 3	58 (37/81)	58 (40/74)	56 (29/84)	P = 0,570
	GFR 4	82 (59/101)	79 (55/104)	83 (61/99)	P = 0,663
	AKIN 1	12 (11,8%)	3 (5,9%)	9 (17,7%)	P = 0,124
	AKIN 2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	P =
	AKIN 3	44 (43,1%)	20 (39,2%)	24 (47,1%)	P = 0,549
	Diuretika-Gabe	77 (75,5%)	38 (74,5%)	39 (76,5%)	P = 1,000
	Furosemid (mg)	0 (0/0)	0(0/0)	0(0/10)	P = 0,243
	Torasemid (mg)	10 (0/25)	10 (0/25)	10 (0/20)	P = 0,676
	HCT (mg)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/12,5)	P = 0,310
	Sonstige Diuretika (mg)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	P = 0,497
	Diurese kum. (ml)	2410 (1693/3293)	2440 (1873/3515)	2200 (1568/2830)	P = 0,145
	Nierenersatztherapie	39 (38,2%)	18 (35,3%)	21 (41,2%)	P = 0,684
	Nierenersatztherapie-Dauer (h)	144 (69/215)	85 (66/177)	195 (93/383)	P = 0,05
	AKIN gesamt	56 (54,9%)	23 (45,1%)	33 (64,7%)	P = 0,07

Tabelle A12: Outcome LVS.-vs.-Match, n=102:

Absolute Anzahl mit prozentuaem Anteil pro Gruppe für kategoriale Variablen mit Chi-Quadrat gerechnet bzw. Median mit 25./75. Perzentilen bei kontinuierlichen Variablen mit Kruskal-Wallis gerechnet. (MAP 0, ZVD 0, PAP 0 SvO₂ 0, CI 0 (Zeitpunkt 0): OP-Beginn; MAP 8, ZVD 8, PAP 8 SvO₂ 8, CI 8 (Zeitpunkt 8): Wert vor Verlegung von der ICU; Kreatinin 1, GFR1: Serum-Kreatininwert nach OP und entsprechende GFR; Kreatinin 2, GFR2: Serum-Kreatininwert 24h postoperativ und entsprechende GFR; Kreatinin 3, GFR3: maximaler Serum-Kreatininwert und entsprechende GFR; Kreatinin 4, GFR4 Serum-Kreatinin-Wert bei Entlassung und entsprechende GFR)

8.4.2 Outcome des prOP-LVS-vs.-prOP-Match-Studienkollektivs

Tabelle A10: Outcome prOP-LVS.-vs.-prOPMatch, n=40

Kategorie	Patientengruppe	Gesamt	Präoperativ Levosimendan	Präoperativ Matching	P-Wert
Anzahl Fälle		40	20	20	
Allgemein	ICU-Dauer (h)	90 (24/336)	50 (24/95)	127 (26/448)	P = 0,093
	IMC-Dauer (h)	48 (17/92)	58 (24/92)	41 (0/96)	P = 0,178
	Beatmungszeit (h)	9 (6/81)	7 (5/9)	58 (9/351)	P = 0,016
	Reintubation (Anzahl)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	P = 0,190
	Tracheotomie	6 (15%)	1 (5%)	5 (25%)	P = 0,184
	Reanimation	2 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	P = 0,468
	Re-Operation (Anzahl)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	P = 0,556
	Tachyarrhythmia absoluta	13 (32,5%)	6 (30%)	7 (35)	P = 1,000
	MAC-Score (summary stat. Mac score)	1 (0/2)	0 (0/1,5)	0,5 (0/2)	P = 0,397
	30-Tage-Mortalität	1 (2,5%)	1 (5%)	0 (0%)	P = 1,000
	1-Jahres-Mortalität	6 (15%)	3 (15%)	3 (15%)	P = 0,658
	Morbidität	15 (37,5%)	5 (25%)	10 (50%)	P = 0,191
Postoperative Hämodynamik	MAP 0	71 (66/82)	71 (69/80)	70 (63/85)	P = 0,579
	MAP 8	72 (68/80)	74 (68/80)	71 (68/79)	P = 0,490
	ZVD 0	16 (13/20)	18 (15/22)	16 (13/20)	P = 0,322
	ZVD 8	16 (13/17)	16 (14/19)	16 (13/17)	P = 0,628
	PAP 0	32 (25/38)	33 (26/43)	28 (23/37)	P = 0,249
	PAP 8	29 (24/35)	29 (25/37)	29 (23/32)	P = 0,590
	SvO ₂ 0	70 (65/74)	70 (68/75)	68 (61/72)	P = 0,169
	SvO ₂ 8	68 (65/73)	71 (65/73)	67 (65/76)	P = 0,931
	CI 0	2,85 (2,47/3,24)	2,96 (2,47/3,22)	2,77 (2,03/3,13)	P = 0,777
	CI 8	2,88 (2,42/3,42)	2,78 (2,29/3,62)	2,91 (2,50/3,36)	P = 0,905
	Noradrenalin	37 (92,5%)	18 (90%)	19 (95%)	P = 1,000
	Hochdosiert	17 (42,5%)	8 (40%)	9 (45%)	P = 1,000
	Mäßig dosiert	12 (30%)	7 (35%)	5 (25%)	P = 0,730
	Niedrig dosiert	8 (20%)	3 (15%)	5 (25%)	P = 0,693
	Dobutamin	35 (87,5%)	18 (90%)	17 (85%)	P = 1,000
	Hochdosiert	12 (30%)	7 (35%)	5 (25%)	P = 0,730
	Mäßig dosiert	13 (32,5%)	6 (30%)	7 (35%)	P = 1,000
	Niedrig dosiert	10 (25%)	5 (25%)	5 (25%)	P = 0,715
	PDEIII-Gabe	24 (60%)	8 (40%)	16 (80%)	P = 0,024
	Hochdosiert	2 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	P = 0,468
	Mäßig dosiert	19 (47,5%)	5 (25%)	14 (70%)	P = 0,011
	Niedrig dosiert	3 (7,5%)	2 (10%)	1 (5%)	P = 1,000
	Vasopressin	18 (45%)	12 (60%)	6 (30%)	P = 0,112
Postoperative Blut-und Volumensubstitution	EK (Anzahl)	2 (0/4)	1,5 (0/4)	3 (1,5/5)	P = 0,148
	FFP (Anzahl)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/1)	P = 0,405
	TK (Anzahl)	0 (0/0,5)	0 (0/0)	0 (0/1,5)	P = 0,206
	Drainageverlust (ml)	1065 (725/1600)	980 (685/1400)	1175 (920/1605)	P = 0,357
	Kolloide kum. (ml)	1500 (1000/2000)	1250 (600/2000)	2000 (1500/2250)	P = 0,037
	Kristalloide kum. (ml)	2675 (2180/3195)	2735 (2375/3235)	2595 (2120/3130)	P = 0,570
Postoperative Nierenfunktion	Kreatinin 1	82 (72/132)	90 (76/117)	78 (67/133)	P = 0,737
	Kreatinin 2	101 (66/129)	100 (66/125)	101 (64/131)	P = 1,000
	Kreatinin 3	107 (75/200)	97 (75/162)	126 (75/203)	P = 0,419

	Kreatinin 4	80 (69/109)	83 (74/120)	80 (68/91)	P = 0,386
	GFR 1	74 (47/106)	72 (54/94)	79 (46/107)	P = 0,818
	GFR 2	64 (48/107)	64 (50/86)	67 (46/121)	P = 0,628
	GFR 3	61 (28/90)	63 (37/79)	57 (28/94)	P = 0,692
	GFR 4	80 (59/98)	70 (46/85)	84 (71/103)	P = 0,129
	AKIN 1	5 (12,5%)	0 (0%)	5 (25 %)	P = 0,054
	AKIN 2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	P =
	AKIN 3	15 (37,5%)	5 (25%)	10 (50%)	P = 0,191
	AKIN gesamt	20 (50%)	5 (25%)	15 (75%)	P = 0,004
	Diuretika-Gabe	33 (82,5%)	18 (90%)	15 (75%)	P = 0,405
	Furosemid (mg)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	P = 0,782
	Torasemid (mg)	10 (3/30)	15 (3/30)	10 (3/33)	P = 0,880
	HCT (mg)	0 (0/9)	0 (0/13)	0 (0/0)	P = 0,068
	Sonstige Diuretika (mg)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/3)	P = 0,485
	Diurese kum. (ml)	2440 (1933/2928)	2440 (2178/3488)	2335 (1710/2730)	P = 0,222
	Nierenersatztherapie	12 (30%)	4 (20%)	8 (40%)	P = 0,301
	Nierenersatztherapie-Dauer (h)	197 (95/240)	74 (65/139)	214 (170/244)	P = 0,027

Tabelle A13: Outcome prOP-LVS.-vs.-prOPMatch, n=40:

Absolute Anzahl mit prozentualem Anteil pro Gruppe für kategorische Variablen mit Chi-Quadrat gerechnet bzw. Median mit 25./75. Perzentilen bei kontinuierlichen Variablen mit Kruskal-Wallis gerechnet. (MAP 0, ZVD 0, PAP 0 SvO₂ 0, CI 0 (Zeitpunkt 0): OP-Beginn; MAP 8, ZVD 8, PAP 8 SvO₂ 8, CI 8 (Zeitpunkt 8): Wert vor Verlegung von der ICU; Kreatinin 1, GFR1: Serum-Kreatininwert nach OP und entsprechende GFR; Kreatinin 2, GFR2: Serum-Kreatininwert 24h postoperativ und entsprechende GFR; Kreatinin 3, GFR3: maximaler Serum-Kreatininwert und entsprechende GFR; Kreatinin 4, GFR4 Serum-Kreatinin-Wert bei Entlassung und entsprechende GFR,)

8.5 Ethikvotum



Im focus des Lebens
Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Vorsitzender:

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Stellv. Vorsitzende:

Frau Prof. Dr. med. M. Schrader

Universität zu Lübeck

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Dr. A. Hüppe

Tel.: +49 451 500 5854

Fax: +49 451 500 5872

angelika.hueppe@uk-sh.de

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn

PD Dr. M. Heringlake

Klinik für Anästhesiologie

Im Haus

Nachrichtlich:

Herrn Prof. Schmucker, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie

Aktenzeichen: 07-146

Datum: 14.04.2010

Studie: Die prognostische Relevanz von NTproBNP, cerebraler Sauerstoffsättigung und präoperativer Kreatininclearance bei herzchirurgischen Patienten

Hier: Amendment 04 und 05 – Ihre Email mit Anhang vom 26.03.2010

Sehr geehrter Herr Dr. Heringlake,

die beschriebenen Studierenerweiterungen um den Einbezug weiterer Marker postoperativer Organdysfunktionen (GDF-15 und hsTNT) (Amendment 04) sowie den Einbezug klinischer Faktoren und Behandlungsdaten wie Operationsdauer, Medikamentengabe, Art der Volumentherapie (Amendment 05) habe ich zustimmend zur Kenntnis genommen. Es bedarf keiner weiteren Begutachtung der Kommission.

Wir geben folgenden Hinweis: Die geplanten Erweiterungen des ursprünglichen Studiendesigns werden durch die von Ihnen eingeholten Einwilligungserklärungen vermutlich nicht abgedeckt sein.

Da der von Ihnen vorgelegte Studienplan eine Kontaktaufnahme nach einem Jahr vorsieht, empfehlen wir Ihnen, bei dieser Gelegenheit die Einwilligung zum Einbezug der genannten Parameter einzuholen.

Nach Abschluss des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und besten Wünschen
für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich
Ihr


Prof. Dr. H. Raspe
(Vorsitzender)

9. Publikationen:

1. Vortrag auf dem 26. Herbsttreffen des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin, vom 30.11.-2.12.2012 in Düsseldorf
„Preoperative treatment with levosimendan ameliorates cardiac-surgery associated acute kidney injury in high-risk cardiac surgical patients – A matched pairs analysis“
Runte J, Kleinebrahm M, Novak Y, Schubert M, Schön J, Petersen M, Paarmann H, Heringlake M

2. Veröffentlicht in der Fachzeitschrift Applied Cardiopulmonary Pathophysiology
„Preoperative treatment with levosimendan ameliorates cardiac-surgery associated acute kidney injury in high-risk cardiac surgical patients – A matched pairs analysis“
Runte J, Kleinebrahm M, Novak Y, Schubert M, Schön J, Petersen M, Paarmann H, Heringlake M
Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 2012; 16:346-47

10. Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Maria Kleinebrahm
Geburtstag: 31.08.1987
Geburtsort: Hildesheim, Deutschland
Matrikelnummer: 576356

Schullaufbahn:

1994-1998 Grundschole Ochtersum, Hildesheim
1998-2000 St. Augustinus-Schole, Hildesheim
2000-2007 Gymnasium Michelsenschole, Hildesheim
2007 Abitur

Hochschulstudium:

Oktober 2007 Beginn des Medizinstudiums an der Universität zu Lübeck
September 2009 Erfolgreiches Bestehen des ersten Abschnitts
der ärztlichen Prüfung/Physikum
Juni 2010 Aufnahme der Dissertation
November 2013 Erfolgreiches Bestehen des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung,
Erteilung der Approbation als Ärztin
Mai 2014 Einreichen der Dissertation

Beruflicher Werdegang:

April 2014 Assistenzärztin in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der
Medizinischen Hochschule Hannover

Publikationen:

August 2012 „A perioperative infusion of sodium bicarbonate does not improve renal
function in cardiac surgery patients: a prospective observational cohort
study.“
Heringlake M, Heinze H, Schubert M, Nowak Y, Guder J, Kleinebrahm M,
Paarmann H, Hanke T, Schön J Critical Care 2012; 16(4):R156

Oktober 2012 „Preoperative treatment with levosimendan ameliorates cardiac-surgery
associated acute kidney injury in high-risk cardiac surgical patients – A
matched pairs analysis“
Runte J, Kleinebrahm M, Novak Y, Schubert M, Schön J, Petersen M,
Paarmann H, Heringlake M Applied Cardiopulmonary Pathophysiology
2012; 16:346-47.

11. Danksagung

Zunächst möchte ich dem ehemaligen Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck, Herrn Prof. Dr. med. Schmucker, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik danken.

Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Matthias Heringlake, für die Überlassung dieses Themas sowie die Unterstützung und hervorragende Betreuung während der Fertigung der Dissertation. Seine Erfahrung, Ideen und Ratschläge waren eine große Hilfe und entscheidend für das Gelingen dieser Arbeit.

Auch meinen Mitdoktorandinnen möchte ich herzlich für ihre Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit bei der Datenerfassung, Rekrutierung und Untersuchung der Patienten danken.

Mein Dank gilt außerdem der Firma Roche für die Durchführung und Finanzierung der laborchemischen Analyse der Blutproben.

Danken möchte ich auch den Mitarbeiterinnen der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck für die Erstellung der Datenbank zur Qualitätssicherung, auf deren Daten wir netterweise zurückgreifen durften.

Insbesondere danke ich meinen Eltern, denen diese Arbeit gewidmet ist, für ihre bedingungslose Unterstützung.

Meinen Freunden danke ich für das richtige Maß fortlaufender Motivation und Ablenkung während der Erstellung dieser Arbeit im Rahmen meines Studiums in Lübeck.