

Aus der Klinik für Kardiologie am Campus Benjamin Franklin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Das Impella® Unterstützungssystem versus Intraaortaler Ballonpumpe bei Patienten mit  
kardiogenem Schock auf dem Boden eines akuten Koronarsyndroms

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andel Douedari

aus Berlin

Datum der Promotion: 06.09.2019

## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

**Publikation 1:** Skurk C, Alushi B, Douedari A, Landmesser U, Krackhardt MF, Fröhlich G. TCT-553 Percutaneous hemodynamic support in patients with cardiogenic shock due to acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2017 Oct 31;70(18 Supplement):B229. TCT 2017 Denver, CO, USA.

**Publikation 2:** Impella assist device or intraaortic balloon pump for treatment of cardiogenic shock due to acute coronary syndrome B. Alushi, A. Douedari, G. M. Fröhlich, W. Knie, T. Wurster, D. Leistner, B. Stähli, H.-C. Mochmann, B. Pieske, U. Landmesser, F. Krackhardt, C. Skurk. 84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Feb 2018. Mannheim, Deutschland, Highlight-Session

**Publikation 3:** B Alushi, A Douedari, G Froehlich, W Knie, D Leistner, B Staehli, H.-C Mochmann, B Pieske, U Landmesser, F Krackhardt, C Skurk; P2481 Impella assist device or intraaortic balloon pump for treatment of cardiogenic shock due to acute coronary syndrome, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue suppl\_1, 1 August 2018, ehy565.P2481 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P2481>, Best Poster Award, ESC 2018, München, Deutschland.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>ii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abstract (Deutsch)</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abstract (English)</b> .....	<b>xi</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Charakteristika des kardiogenen Schocks .....	1
1.1.1 Definition des kardiogenen Schocks.....	1
1.1.2 Epidemiologie, Ätiologie und Prädiktoren der Mortalität.....	1
1.1.3 Pathophysiologie.....	5
1.2 Historische Entwicklung der Therapiestrategie .....	8
1.3 Mechanische Unterstützungssysteme .....	10
1.3.1 Intraaortale Ballonpumpe (IABP).....	11
1.3.2 Prinzip der IABP .....	11
1.3.3 Klinische Bewertung der IABP .....	13
1.3.4 Impella® 2.5 und Impella® CP .....	16
1.3.5 Prinzip der Impella®.....	17
1.3.6 Klinische Bewertung der Impella® .....	18
1.4 Ziel der Arbeit.....	21
<b>2 Methoden</b> .....	<b>23</b>
2.1 Studiendesign.....	23
2.2 Patientenkollektiv.....	24
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	26
2.4 Studienendpunkte.....	27
2.5 Datenerhebung, Scores und Klassifizierungen .....	29
2.6 Statistische Analyse .....	34
2.7 Votum der Ethikkommission .....	35
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
3.1 Baseline Charakteristika bei stationärer Aufnahme.....	36

3.2 Periprozedurale Charakteristika.....	39
3.3 Behandlungscharakteristika während des Krankenhausaufenthaltes .....	41
3.3 Sicherheit und Komplikationen .....	48
3.4 Mortalität nach 30 Tagen.....	50
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>59</b>
4.1 Einflussfaktoren auf den klinischen Nutzen der Impella® .....	59
4.2 Der Zeitpunkt als Einflussfaktor .....	64
4.3 Patientenselektion als Einflussfaktor .....	66
4.5 Einflussfaktor Komplikationen.....	69
4.6 Limitationen der Studie.....	71
4.7 Zusammenfassung und Ausblick .....	72
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>87</b>
<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>88</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>90</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>92</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>93</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

ADH – Antidiuretisches Hormon

ACS - Akutes Koronarsyndrom

AIDS – Aquired Immune Deficiency Syndrome

BARC – Bleeding Academic Research Consortium

BMI - Body-Mass-Index

CABG - Koronararterien-Bypass

CS – Kardiogener Schock (Cardiogenic Shock)

CCS – Canadian Cardiovascular Society

NYHA – New York Heart Association

CK-MB max. – Maximale Kreatinkinase Isoform

CK max. – Maximale Kreatinkinase

CPi – Cardiac Power Index

CPR - Kardiopulmonale Reanimation

CRP - C-reaktives Protein

CRT - Kardiale Resynchronisationstherapie

DRG – Diagnosebezogene Fallgruppe

ECMO - Extrakorporalen Membranoxygenierung

EK - Erythrozytenkonzentrat

EKG - Elektrokardiogramm

ESC - European Society of Cardology

FDA - U. S. Food and Drug Administration

FFP – Fresh Frozen Plasma (Frischblutplasma)

GCS – Glasgow Coma Scale

IABP - Intraaortale Ballonpumpe

HF – Herzfrequenz

HZV - Herzzeitvolumen

IQR - Interquartilsabstand

KHK - koronare Herzkrankheit

LDH - Laktatdehydrogenase

LV – Linker Ventrikel/linksventrikulär

LVEDP - Linksventrikulären enddiastolischen Druck

LV-EF - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MOV - Multiorganversagen

MAPB/MAP – Mittlerer arterieller Blutdruck

MACE – Major Adverse Cardiac Events

MAE – Major Adverse Events

MCS – Mechanisches Unterstützungssystem

MI – Myokardinfarkt

NSTEMI - Nicht-ST-Hebungsinfarkt

OPS – Operationen- und Prozedurenschlüssel

pAVK - periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCWP - Pulmonalkapilläre Wedge-Druck

PTCA/PCI - Perkutane transluminale Koronarangioplastie

RR - Blutdruck

SAPS – Simplified Acute Physiology Score

SOP – Standard Operating Procedures

STEMI - ST-Hebungsinfarkt

SVR – Systemischer Gefäßwiderstand

TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CCS und NYHA KClassification .....	2
Abbildung 2: Berechnung der IABP-SHOCK II Risk Score .....	4
Abbildung 3: Pathophysiologische Zusammenhänge des kardiogenen Schocks .....	8
Abbildung 4: Wirkmechanismus der IABP .....	12
Abbildung 5: Empfehlungen zum Einsatz mechanischer Unterstützungssysteme .....	15
Abbildung 6: Prinzip der Impella®.....	18
Abbildung 7: Selektionsprozess .....	26
Abbildung 8: Berechnung des SAPS II .....	32
Abbildung 9: Definition der BARC Blutungen.....	34
Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf von inotropem Score, CPi und LV-EF .....	43
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf vom Laktat und SAPS II .....	45
Abbildung 12: Todesursachen .....	54
Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf des Überlebens .....	55
Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf des Überlebens nach Risikogruppe .....	56
Abbildung 15: Einflussfaktoren auf die Therapie mit einer Impella®.....	63

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Charakteristika .....	37
Tabelle 2: Periprozedurale Charakteristika .....	40
Tabelle 3: Behandlungscharakteristika auf der Intensivstation .....	46
Tabelle 4: Komplikationen.....	49
Tabelle 5: Mortalität und Todesursachen nach 30 Tagen (mit Therapielimitierung) .....	52
Tabelle 6: Mortalität und Todesursachen nach 30 Tagen (ohne Therapielimitierung) ..	53
Tabelle 7: Unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität nach 30 Tagen .....	57
Tabelle 8: Unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität nach 30 Tagen in der Subgruppe mit niedrigem bis mittlerem IABP Shock II Risk Score .....	58



## Abstract (Deutsch)

**Hintergrund:** Der kardiogene Schock auf dem Boden eines akuten Koronarsyndroms (ACS) ist noch immer mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. Perkutane Unterstützungssysteme wie die Impella® Mikroaxialpumpe können die koronare Perfusion und die allgemeine hämodynamische Situation der Patienten unterstützen, indem sie Blut aus dem linken Ventrikel über die Aortenklappe in die Aorta ascendens pumpen. Allerdings ist die momentane Datenlage zur klinischen Effektivität des Systems noch unzureichend. Dementsprechend ist das Ziel dieser Arbeit, die Effekte der Impella® mit denen der noch vor kurzem vermehrt eingesetzten intraaortalen Ballonpumpe (IABP) zu vergleichen.

**Methoden:** Es wurden 116 Patienten rekrutiert, die in den Jahren von 2011 bis 2017 in zwei tertiären Zentren für Kardiologie behandelt wurden. Diese entsprechend gewonnenen Daten wurden retrospektiv analysiert. Als primärer Endpunkt diente die 30-Tages Mortalität. Surrogatparameter des Schocks dienten als sekundäre Endpunkte.

**Resultate:** 116 konsekutive Patienten, 62 Patienten mit Impella® CP oder Impella® 2.5. und 54 Patienten mit IABP, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Krankheitsschwere charakterisiert durch den IABP-SHOCK II Score war in beiden Behandlungsgruppen nicht verschieden. In der frühen Therapiephase zeigte sich eine signifikante Reduktion der inotropen Scores ( $p < 0.001$ ), der Laktatwerte ( $p < 0.001$ ) und der SAPS II Scores ( $p < 0.01$ ) in der Impella®-Patientengruppe und ein signifikanter Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion ( $p < 0.001$ ) konnte in dieser Gruppe bei der Entlassung beobachtet werden. Die Gesamtmortalität nach 30 Tagen betrug 52% in der Impella®-Gruppe und 67% in der mit einer IABP behandelten Patienten ( $p = 0.13$ ). Die Mortalität aufgrund eines kardiogenen Schocks war mit 36% in der Impella®-Gruppe und 52% in der IABP-Gruppe geringer ( $p = 0.05$ ). In Patienten mit einem niedrigen-intermediären IABP-SHOCK II Risiko zeigte die hämodynamische Unterstützung mit einem Impella®- System einen Trend zur Reduktion der 30-Tagesmortalität (hazard ratio 0.59, 95%CI [0.34- 1.04];  $p = 0.07$ ).

**Diskussion:** Im Vergleich zur IABP zeigt die Therapie mit einer Impella® eine signifikante Verbesserung von Parametern der Schwere des kardiogenen Schocks. Es wurden Trends zur Reduktion des Versterbens am kardiogenen Schock sowie an der Gesamtmortalität in Patienten mit niedrig-mittlerem IABP-SHOCK II Risiko in der

Impella®- Gruppe beobachtet. Allerdings ist eine abschließende Beurteilung erst durch weitere, großangelegte randomisierte Studien möglich.

**Schlüsselwörter:** kardiogener Schock, Impella®, IABP, akuter Myokardinfarkt, hämodynamische Unterstützung

## Abstract (English)

**Background:** Cardiogenic shock due to acute coronary syndrome (ACS) is associated with high mortality. Percutaneous assist devices such as the Impella® centrifugal pump may increase the coronary blood flow and provide hemodynamic support by pumping blood from the left ventricle into the aorta. However, only limited data are available to assess the effectiveness of the Impella®. Therefore, it was the aim of the present study to compare the effects of Impella® with the formerly used intraaortic balloon pump (IABP) on surrogate parameters of shock severity and early mortality in patients with cardiogenic shock due to ACS.

**Methods:** 116 consecutive patients in cardiogenic shock due to ACS and treated with either Impella® or IABP, presenting between 2011 and 2017 to two tertiary cardiac care centers were retrospectively analyzed. The primary endpoint was overall mortality at 30 days. Surrogate parameters of shock severity were secondary endpoints.

**Results:** 62 patients underwent circulatory support with Impella® CP or Impella® 2.5 and 54 with IABP. Severity of disease at baseline, assessed by the IABP-SHOCK II score, was similar among groups. In the early days post-implantation, a significant reduction of inotropic scores ( $p<0.001$ ), lactate levels ( $p<0.001$ ), and SAPS II ( $p<0.01$ ), was achieved in Impella®-treated patients as compared to the IABP and a significant increase in left ventricular ejection fraction was observed in these patients at discharge ( $p<0.001$ ). All-cause mortality at 30 days was 52% and 67% in the Impella® and IABP group ( $p=0.13$ ), and mortality due to CS 36% and 52% ( $p=0.05$ ), respectively. In patients with low-intermediate IABP-SHOCK II risk, Impella® support showed a trend on reduction of 30-day mortality (hazard ratio 0.59, 95%CI [0.34- 1.04];  $p=0.07$ ).

**Conclusion:** Treatment with Impella® significantly improves parameters of shock severity as compared to the IABP. It tends to reduce CS-related mortality and all-cause mortality in patients with low-to-intermediate risk whereas no effect is observed in patients with high IABP Shock II risk. These results should be further investigated in large-scale, randomized studies.

**Keywords:** cardiogenic shock, Impella®, IABP, acute myocardial infarction, hemodynamic support

# 1 Einleitung

## 1.1 Charakteristika des kardiogenen Schocks

### 1.1.1 Definition des kardiogenen Schocks

Unter einem kardiogenen Schock versteht man einen Zustand, bei dem ein massives Pumpversagen des Herzens zu einer Hypoperfusion der Organe und Gewebe mit resultierender Minderversorgung von Sauerstoff und Substraten führt. Dies geht mit einer Hypotension und einem Endorganversagen (z.B. der Niere) einher. Der systolische Blutdruck beträgt hier für mehr als 30 Minuten Werte von unter 90 mmHg oder es besteht eine Notwendigkeit des Einsatzes von Katecholaminen zur Kreislaufstabilisierung, um diesen Blutdruck über 90 mmHg zu halten. Weiterhin sind klinische Zeichen der Hypoperfusion von Bedeutung: Kalte Extremitäten mit blasser Haut, Halsvenen- und Lungenstauung bis zum Lungenödem, Endorganversagen mit und Oligurie Nierenversagen (<30 ml pro Stunde) sowie herabgesetztem Bewusstsein bzw. mentaler Alternierung.<sup>1,77</sup> Aufgrund der mangelnden Sauerstoffversorgung kommt es weiterhin zu einem erhöhten Laktatspiegel (>2 mmol/l).<sup>77</sup> Da ein kardiogener Schock auf einem Herzversagen beruht, werden als drittes Kriterium Zeichen dieser kardialen Dysfunktion in Form von hämodynamischen Werten benötigt. Diese umfassen einen Cardiac Index von unter 2,2 l/min/m<sup>2</sup>, einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck von über 12 mmHg und/oder einen Lungenkapillaren-Verschlussdruck von über 20 mmHg.<sup>1,2</sup>

### 1.1.2 Epidemiologie, Ätiologie und Prädiktoren der Mortalität

Die häufigste Ätiologie des kardiogenen Schocks stellt das akute Koronarsyndrom (ACS) dar.<sup>3</sup> Das akute Koronarsyndrom beschreibt eine Zusammenfassung mehrerer Krankheitsentitäten wie der instabilen Angina Pectoris und dem akuten Myokardinfarkt. Diese werden von der stabilen Angina Pectoris abgegrenzt, welche bei ähnlicher physischer und psychischer Belastung immer wieder auftritt. Einen Überblick über die Einteilung der Angina Pectoris verschafft Abbildung 1, die die Klassifikation der Canadian

Cardiovascular Society (CCS) sowie die Klassifikation der Symptomschwere bei Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) zusammenfasst.

**Abbildung 1: CCS und NYHA Klassifikation**

Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS)	
I	Nur starke, plötzliche und verlängerte physische Belastung verursacht eine Angina Pectoris
II	Moderate physische Belastung führt zu Beschwerden bei leichter Beeinträchtigung der normalen Alltagsaktivität.
III	Schon leichte Anstrengungen provozieren Beschwerden bei starker Einschränkung der Alltagsaktivität.
Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)	
I	Keine Beschwerden bei uneingeschränkter Belastbarkeit mit diagnostizierter Herzerkrankung.
II	Keine Beschwerden in Ruhe oder leichter Belastung, allerdings Auftreten von Beschwerden bei stärkerer physischer Belastung
III	Keine Beschwerden in Ruhe, allerdings Auftreten von Beschwerden bei geringer physischer Belastung.
IV	Auftreten von Beschwerden bei jeder Belastung sowie in Ruhe.

Eine instabile Angina Pectoris hingegen wird bei fehlendem Nachweis von erhöhtem Troponin T durch einen Symptomkomplex charakterisiert (Brustenge, thorakale Schmerzen, Luftnot, Angst, vegetative Begleitsymptomatik etc.), der bei zunehmend geringeren Belastungen oder plötzlich in Ruhe (auch im Schlaf möglich) auftritt, länger anhält und abgeschwächt auf eine Medikation mit Nitraten anspricht. Sie kann zeitlich mit immer stärker werdenden Symptomen auffällig werden. Die instabile Angina Pectoris kann sich auf dem Boden einer stabilen Angina Pectoris entwickeln und geht mit einem hohen Herzinfarkttrisiko einher. Eine Abgrenzung besteht zum akuten Untergang von

Myokardzellen, die auf Basis eines akuten Myokardinfarktes entsteht. Die Übergänge zwischen instabiler Angina Pectoris und akutem Myokardinfarkt sind allerdings fließend. Entsprechend sieht eine weitere Einteilung anhand von Infarktzeichen im EKG die Unterscheidung zwischen ST-Strecken-Hebung (STEMI) und nicht-ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) vor. Während der STEMI durch eine Hebung der ST-Strecke ( $>0,1$  Millivolt in zwei benachbarten Ableitungen gemessen am J-Punkt) im EKG oder einem neu aufgetretenen Linksschenkelblock definiert wird, fehlen diese Zeichen beim NSTEMI (ST-Strecken Senkung, R-Verlust oder Anomalitäten der T-Welle sind hier mögliche Zeichen im EKG). Sowohl der STEMI als auch der NSTEMI gehen mit einer Erhöhung des Troponin T oder anderer Zeichen der akuten kardialen Zellschädigung (CK/CK-MB Erhöhung) einher.

Etwa 5-8% aller Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt und 2,5% mit nicht-ST-Hebungsinfarkt entwickeln einen kardiogenen Schock zumeist auf Basis eines daraus resultierenden Linksherzversagens.<sup>3,25</sup> Nur bei einem geringen Anteil aller Patienten, die einen kardiogenen Schock auf Basis eines Myokardinfarktes erleiden, ist ein Rechtsherzversagen vorliegend.<sup>3</sup> Die Letalität des kardiogenen Schocks wird momentan auf in etwa 50% geschätzt, wobei frühere Zahlen auch die Mortalität mit 70 bis 80% beschreiben.<sup>4</sup> Zur Stratifizierung der Mortalität gemäß Krankheitsschwere wurde der kürzlich publizierte IABP-Shock II Risk Score erarbeitet (Abbildung 2).<sup>60</sup> Der IABP-Shock II Risk Score wurde anhand der Daten des IABP-Shock Trial II erstellt. Der Score dient der Abschätzung der Kurzzeitmortalität bei Patienten im kardiogenen Schock. Dieser einfach zu errechnende Score besteht aus 6 Variablen, die in der randomisierten IABP-Shock II Studie bei Patienten mit kardiogenem Schock in einer multivariaten Analyse streng mit der Mortalität der Patienten korrelierten. Diesen Variablen werden Punktwerte zugeteilt, die letztlich zur Einteilung in eine von drei Risikokategorien (niedrig, mittel, hoch) genutzt wird. Die Mortalität der niedrigen Risikokategorie beträgt 23,8 %, die mittlere Risikokategorie liegt bei 49,2% und die Mortalität der höchsten Kategorie ist mit 76,7% beschrieben.<sup>60</sup>

**Abbildung 2: Berechnung der IABP-SHOCK II Risk Score**

Parameter	Punkte
Alter >73 Jahre	1
Glucose bei Aufnahme >191 mg/dl	1
Kreatinin bei Aufnahme >1,5mg/dl	1
Schlaganfall in Vorgeschichte	2
Arterielltes Laktat >5mmol/l	2
TIMI-Fluss nach PTCA <3	2
Niedrige Risikokategorie: 0 bis 2 Punkte (Mortalität von 23,8 %)	
Mittlere Risikokategorie: 3 bis 4 Punkte (Mortalität von 49,2 %)	
Hohe Risikokategorie: 5 bis 9 Punkte (Mortalität von 76,7 %)	

Dargestellt ist das Berechnungsschema des IABP-SHOCK II Risk Score und den daraus resultierenden Risikogruppen mit ihrer entsprechenden Mortalität.<sup>60</sup>

Der kardiogene Schock eine bedeutende Todesursache dar. Jedoch ist die Mortalität aufgrund einer Verbesserung der technischen Möglichkeiten und der Weiterentwicklung neuer Behandlungsmethoden wie z.B. der koronaren Revaskularisierung stetig gesunken<sup>5</sup>. Mit dem Effekt der frühen Revaskularisierung beschäftigte sich eine im Jahre 2000 publizierte randomisierte Studie. Gegenstand der Untersuchung war, ob eine frühe invasive Revaskularisierungstherapie bei Patienten mit kardiogenem Schock die 30-Tages Mortalität im Vergleich zu Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten, signifikant senken kann. Es stellte sich heraus, dass die 30-Tages Mortalität bei Patienten mit Revaskularisierung im Vergleich zu Patienten mit konservativer Behandlung um ca. 20% niedriger war. Als Ursachen des kardiogenen Schocks konnte in dieser bis dahin größten randomisierten Studie bei 78,5% aller Patienten ein linksventrikuläres Pumpversagen und lediglich bei 2,8% der Patienten ein rechtsventrikuläres Pumpversagen festgestellt werden. Weiterhin entstand bei 12,2% aller Patienten ein Pumpversagen auf dem Boden einer mechanischen Komplikation (schwerwiegende Mitralinsuffizienz, Ventrikelseptumruptur, Tamponade der freien Wand). Die restlichen 6,5% umfassten seltenere Ursachen wie z.B. das Endstadium einer Kardiomyopathie, Myokarditis, Rhythmusstörungen, Myokardkontusionen, Intoxikationen mit negativ-inotropen Pharmaka etc.<sup>3</sup> Gegenstand dieser Arbeit ist der kardiogene Schock auf dem



Boden eines ACS, weswegen auf die darüber hinausgehenden Ursachen des Schocks nicht weiter eingegangen wird.

Mehrere Studien haben Prädiktoren für die Mortalität beim kardiogenen Schock herausgearbeitet: Als Prädiktoren für das Versterben eines Patienten im Krankenhaus werden Alter, der Einsatz von vasoaktiven Substanzen, das Vorliegen einer kardiopulmonalen Reanimation vor perkutaner koronarer Intervention, ein akutes Nierenversagen sowie die Implantation einer IABP vor Anwendung einer koronaren Intervention angeführt.<sup>6,7</sup> Andere Studien sprechen weiteren inflammatorischen Faktoren wie dem C-reaktiven Protein, dem Interleukin-6 und den Leukozyten einen prädiktiven Wert bezüglich der Mortalität zu.<sup>8-10,23</sup> Darüber hinaus verdeutlichen Studien die Bedeutung allgemeiner Faktoren wie des Alters<sup>7,11</sup>, des weiblichen Geschlechts<sup>4,9</sup> und des Gewichts<sup>9,4</sup>. Auch Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus<sup>9,13</sup>, bestehende Nieren- und Herzinsuffizienz<sup>9,13</sup>, Zustand nach Myokardinfarkten<sup>9</sup> und Bypassoperationen<sup>13</sup> sowie Gefäßerkrankungen der Peripherie und des Gehirns<sup>13</sup> kommt eine prädiktive Aussagekraft für die Mortalität bei Patienten mit kardiogenem Schock zu. Darüber hinaus werden als weitere prädiktive Faktoren auch das Auftreten eines nicht-inferioren Infarkts<sup>9,4</sup>, ein Verschluss des linken Hauptstammes<sup>7</sup> und die vergangene Zeit bis zur Revaskularisierung<sup>5,7</sup> angeführt, aber auch hämodynamische Parameter<sup>12</sup> wie Blutdruck<sup>8,13</sup> und linksventrikuläre Ejektionsfraktion<sup>9,4</sup> bei Präsentation und Laborwerte wie die Laktat-Werte bei Aufnahme<sup>14,21</sup> werden benannt.

### **1.1.3 Pathophysiologie**

Aufgrund einer Funktionsstörung des Herzens (z.B. durch verminderten Blutfluss in den Herzkranzgefäßen aufgrund eines Infarkts und damit einer verminderten Sauerstoffversorgung des Herzens) sinkt das Schlagvolumen des Herzens. Das kleinere Schlagvolumen und die sich daraus ergebende verminderte linksventrikuläre Pumpleistung mit einhergehender verminderter Durchblutung des Körpers (Absinken des mittleren arteriellen Blutdrucks, MABP) führt zu einer Minderversorgung von Substraten und Sauerstoff für das Herz und die restlichen Organe des Körpers. Es stellt sich eine Minderversorgung des Körpers ein, die tödlich enden kann.<sup>15, 16</sup>

Wie oben schon erwähnt, entwickelt sich ein kardiogener Schock oft auf Basis eines Myokardinfarkts. Ein Myokardinfarkt führt aufgrund einer Ischämie bestimmter Areale des Herzens zu einem Funktionsverlust bzw. einer Einschränkung der Kontraktilität dieser betroffenen Areale. Der Blutdruck ist unter Anderem abhängig von der Pumpleistung des Herzens (kardiales Output) und des peripheren Widerstands. Wenn nun die Auswurfleistung des Herzens sinkt, dann sinkt aufgrund der verminderten Auswurfleistung auch der Blutdruck.<sup>17</sup> Ein sinkender Blutdruck bedeutet auch eine sinkende Perfusion. Die Koronargefäße, welche einer der ersten Abgänge der Aorta sind, werden bei niedrigerem Blutfluss auch weniger durchblutet, das bedeutet, dass das Herz durch eine abfallende Perfusion der Koronarien seinen eigenen Sauerstoffverbrauch im Rahmen eines Circulus vitiosus immer schlechter decken kann.

Das Herz kann das aufgestaute Blut nicht abpumpen, es kommt zu einer erhöhten Wandspannung des Myokards und einer damit verminderten Perfusion des Myokards. Der LVEDP steigt an, denn dieser entsteht durch den Blutstau am nicht mehr ausreichend pumpenden Herzen, wodurch auch der PCWP steigt und das Lungenödem entsteht, was die Situation der Oxygenierung zusätzlich erschwert. So kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot in den Herzmuskelzellen.<sup>18</sup>

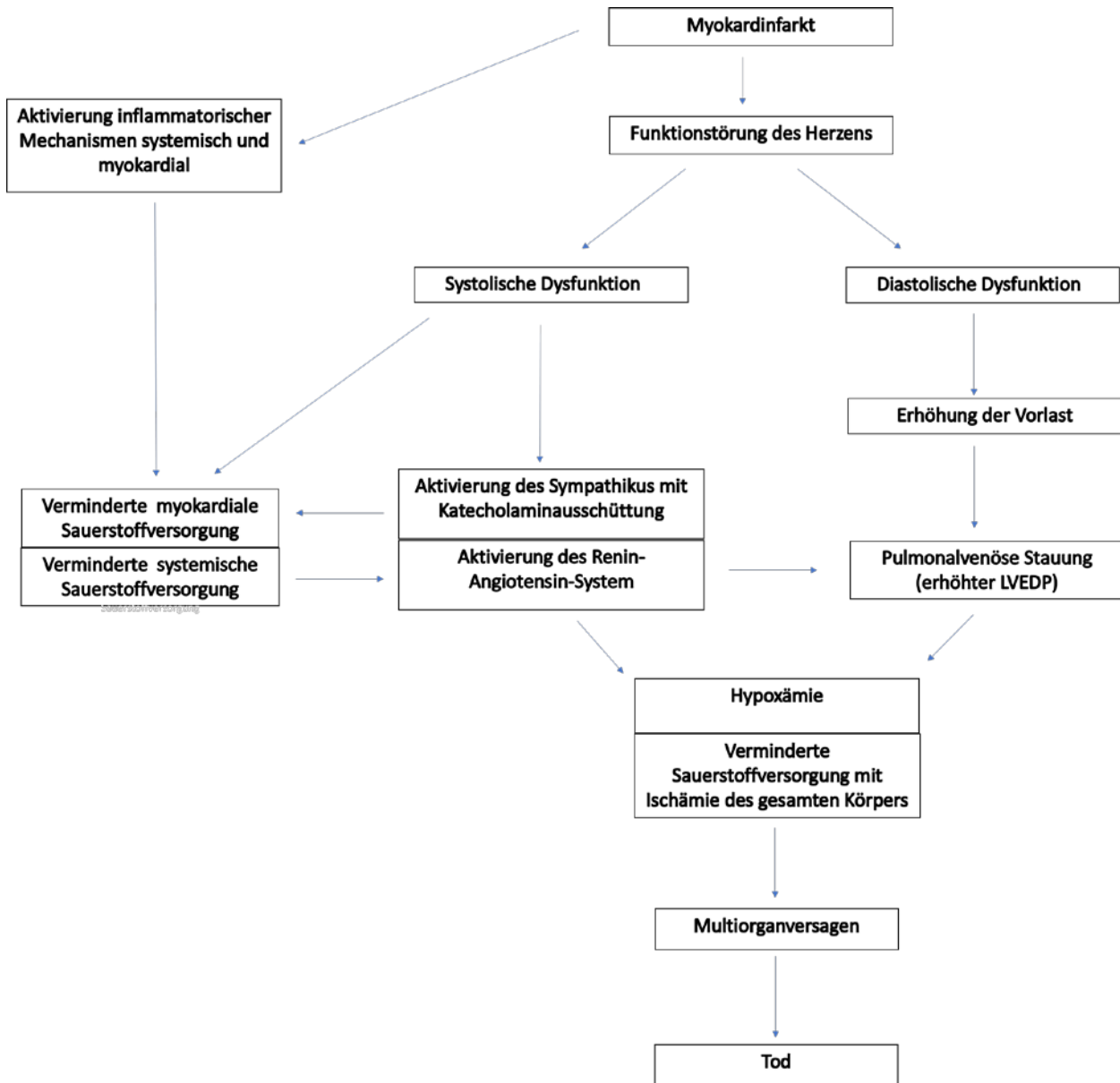
Durch die fehlende kardiale Pumpleistung wird der Körper mit Blut und damit auch Sauerstoff mangelversorgt. Diese lebensbedrohliche Mangelversorgung bleibt nicht ohne Kompensationsmechanismen. Da durch das Herzversagen der Blutdruck niedrig ist und das Herzzeitvolumen abnimmt, versucht der Körper durch die Erhöhung des peripheren Widerstands der Gefäße sowie einer erhöhten Herzfrequenz die Perfusionssituation zu verbessern. Das sympathische Nervensystem befördert eine Erhöhung der Herzfrequenz bis hin zur Tachyarrhythmie. Moduliert wird dies über die Ausschüttung von Katecholaminen, die eine Zunahme der Herzfrequenz und eine Vasokonstriktion bewirken. Als problematisch erweisen sich hier die Folgen der massiven Frequenzerhöhung: Der Sauerstoffverbrauch der Myokardzellen wird so gesteigert, denn durch eine Erhöhung der Herzfrequenz sinkt die Dauer der Diastole. Da eine Perfusion der Herzmuskelzellen nur in der Diastole möglich ist, verringert diese Frequenzsteigerung die Sauerstoffversorgung des Herzens zusätzlich. Zu diesen kardiotoxischen Effekten gesellen sich so auch Effekte, die Arrhythmien befördern.<sup>19</sup> Das Renin–Angiotensin–

System wird aktiviert, z.B. über die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und dem fallenden Perfusionsdruck der Nieren. Dieses System bewirkt über die Ausschüttung von Renin, welches wiederum in der Folge zu vermehrter Ausschüttung von Angiotensin und Aldosteron führt, eine Vasokonstriktion und Flüssigkeitsretention. Eine vermehrte ADH-Sekretion, welche über die gesteigerte Rückresorption von Wasser in den Nieren wirkt, verstärkt die Flüssigkeitsretention.<sup>17</sup> Diese genannten Mechanismen sollen der Perfusion dahingehend dienen, dass der Rückstrom von Blut im Sinne einer Steigerung der Vorlast und der Nachlast erhöht wird. Allerdings führen diese Mechanismen aufgrund der fehlenden Herzleistung zum Gegenteil und können den Zustand aggravieren, indem z.B. die Volumenretention in einer zu starken Erhöhung der Vorlast resultiert. Diese erhöhte Vorlast, die das Herz nicht abpumpt, kann dann zu einem Lungenödem führen.<sup>20</sup> Auch die Beförderung des Sauerstoffverbrauches des Herzens befeuert die Ausdehnung der Ischämie im Herzen.

Ein kardiogener Schock kann auch als Auslöser einer systemischen inflammatorischen Reaktion verstanden werden, da proinflammatorische Faktoren induziert werden.<sup>22</sup> Eine Vasokonstriktion ist, wie oben beschrieben, ein wichtiger Mechanismus zur Aufrechterhaltung des Perfusionsdrucks. Allerdings kann eine Vasokonstriktion bzw. die Minderperfusion von Darmabschnitten mit einem Übergang von Erregern aus dem Darm in das Blut einhergehen. Dies kann in eine Sepsis münden. Dementsprechend sind die Leukozytenwerte in den ersten 24 Stunden seit Symptombeginn nach einem Myokardinfarkt ein unabhängiger Prognosefaktor für die weitere Sterblichkeit im Verlauf.<sup>23</sup> Doch auch auf zellulärer Ebene ist eine Inflammation von Bedeutung. So kann durch eine Inflammation und der Toxizität von oxidativem Stress (z.B. freie Radikale) die Apoptose befeuert werden, auch in Bereichen, die sich nicht im Infarktreal befinden.<sup>24</sup>

Zusammenfassend lässt sich sagen: Ein Gefäßverschluss des Herzens mindert die Auswurfleistung, sodass ein Vorwärtsversagen mit Hypotension (verminderter MABP) und Minderperfusion entsteht. Aggraviert wird dies durch ein zusätzlich auftretendes Rückwärtsversagen mit steigendem venösem Druck, sodass die Oxygenierung und Perfusion aller Organe des Körpers zusätzlich erschwert wird. Am Ende kann diese schwerwiegende Mangelversorgung mit Sauerstoff und Substraten in ein Multiorganversagen und schließlich den Tod im Sinne einer Abwärtsspirale resultieren.

**Abbildung 3: Pathophysiologische Zusammenhänge des kardiogenen Schocks**



Pathophysiologische Zusammenhänge des kardiogenen Schocks

## 1.2 Historische Entwicklung der Therapiestrategie

Im Jahre 1912 beschrieb James Herrick den Verschluss eines Koronargefäßes sowie die klinischen Merkmale des kardiogenen Schocks.<sup>26</sup> Die diagnostischen aber vor allem auch

therapeutischen Möglichkeiten bezüglich des kardiogenen Schocks haben sich durch fortschreitende medikamentöse und technische Entwicklung seitdem gewandelt. Besonders eindrücklich ist die Entwicklung der Mortalität des kardiogenen Schocks über das letzte Jahrhundert. In den 1960er wurden erstmals „Coronary care units“ errichtet, die sich u.a. auf die Behandlung von Patienten mit Herzinfarkten spezialisiert haben, was auch das wachsende Verständnis über pathophysiologische Zusammenhänge bezüglich des Krankheitsbildes des Herzinfarktes widerspiegelt.<sup>27</sup>

Während die Krankenhausmortalität des kardiogenen Schocks in den 1960er Jahren noch um die 70% bis 80% lag,<sup>28</sup> betrug diese in den 1990er Jahren um die 60% bis 70%.<sup>5</sup> Anfang des 21. Jahrhunderts ist die Krankenhausmortalität weiter gesunken und liegt nun um die 50%.<sup>29</sup> Hier spielen neben pharmakologischen Aspekten (z.B. Diuretika, Katecholamine, Hemmer der primären und sekundären Hämostase)<sup>33-37</sup> vor allem auch die zunehmenden Möglichkeiten der koronaren Revaskularisierung zur Reduzierung der Mortalität eine Rolle.<sup>30,40</sup> Eine aggressivere und früher intervenierende Behandlungsstrategie führte zur weiteren Reduktion der Mortalität. In diesem Kontext stellt die Fibrinolyse eine wichtige Therapiesäule dar. Die Idee der fibrinolytischen Therapie ist es, durch die Gabe von Substanzen die Auflösung von Thromben durch Anregung der Fibrinolyse zu erzielen. Vor allem in der Prävention des kardiogenen Schocks hatte diese Therapieform ihren Stellenwert. Der präventive Einsatz von Fibrinolytika bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt kann einen kardiogenen Schock zu verhindern.<sup>38</sup> Der Einsatz von Fibrinolytika bei manifestem kardiogenen Schock ist allerdings weniger vorteilhaft im Vergleich zu anderen Therapiealternativen. Bei manifestem Schock ist die Therapie mittel perkutanes transluminaler Koronarangioplastie, wenn verfügbar, der Therapie mit Fibrinolytika vorzuziehen, weswegen die Fibrinolyse der zu Gunsten der Koronarangioplastie verdrängt wurde.<sup>39</sup> Eine frühe Revaskularisierung im Rahmen einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (sogenannte „Door-to-Balloon Time“) sorgte für steigende Überlebensvorteile.<sup>31</sup> Trotz all dieser Maßnahmen verbleibt die Mortalität des kardiogenen Schocks hoch und im Angesicht der Komplexität dieses Krankheitsbilds sind weitere Maßnahmen zur Senkung der Mortalität notwendig. Die andauernde Weiterentwicklung und Ausreizung technischer Möglichkeiten zur Reduzierung der Sterberaten ist in der gegenwärtigen Entwicklung von mechanischen

Unterstützungssystemen wie die IABP oder Impella®-Pumpe wiederzufinden. Die ESC Guidelines von 2015 bezüglich der Behandlung von Patienten mit STEMI empfehlen neben einer schnellen Revaskularisierung durch eine perkutane Intervention auch den Einsatz mechanischer Unterstützungssysteme bei Patienten mit kardiogenem Schock (Empfehlungsgrad Klasse IIB, Evidenzgrad C).<sup>46</sup> Es ist noch unklar, welchen Stellenwert solche Unterstützungssysteme in der Zukunft haben werden und ob sie sich in die Erfolge der letzten 100 Jahre der Behandlungsstrategien des kardiogenen Schocks einreihen werden.

### **1.3 Mechanische Unterstützungssysteme**

Der kardiogene Schock ist, trotz der historischen Erfolge, die Mortalität weiter zu senken, noch immer ein komplexes Krankheitsbild mit hohen Sterberaten<sup>73</sup>. Aus diesem Grunde werden nicht nur Möglichkeiten des optimalen intensivmedizinischen Managements und der Revaskularisierung ausgeschöpft<sup>56-58</sup>, sondern mechanische Unterstützungssysteme sollen die akut fehlende Pumpleistung des Herzens in der Akutphase ausgleichen und das Entstehen eines Multiorganversagens verhindern. Die Funktionsweisen und die Art der hämodynamischen Unterstützung unterscheiden sich bei den verschiedenen Systemen. Ein optimales kardiales Unterstützungssystem sollte minimal invasiv mit wenigen Komplikationen schnell perkutan implantierbar sein, eine suffiziente hämodynamische Unterstützung bieten und das Herz entlasten bzw. kardioprotektiv wirken.<sup>49,86</sup> Die unterschiedlichen auf dem Markt und sich im klinischen Einsatz befindlichen Systeme unterscheiden sich in Hinblick auf diese Kriterien. Grundsätzlich unterscheidet man zwei Indikationen, die prophylaktische und die Notfallindikation. Prophylaktisch werden perkutane Unterstützungssysteme bei der Hochrisiko-PCI eingesetzt, um lebensgefährliche Komplikationen zu verhindern und die Hämodynamik aufrecht zu erhalten. Notfallindikationen stellt der kardiogene Schock mit Zusammenbruch des Herz-Kreislaufsystems dar. Hier kann das perkutane mechanische Unterstützungssystem den Kreislauf bis zur Therapie (z.B. PCI) aufrechterhalten („bridge to recovery“) oder den Patienten bis zu einer endgültigen Therapie („bridge to destination therapy“) bzw. zu einer Herztransplantation („bridge to transplant“) stabilisieren. Zwei Beispiele für solche Unterstützungssysteme sind die intraaortale Ballonpumpe (IABP)

und die linksventrikulären Mikroaxialpumpen, die Impella® 2.5 und Impella® CP. Auf diese Systeme soll im Folgenden genauer eingegangen werden, da das Thema dieser Arbeit Vergleiche zwischen beiden Systemen beinhaltet.

### **1.3.1 Intraaortale Ballonpumpe (IABP)**

Die intraaortale Ballonpumpe wurde 1952 erstmalig anhand von Tiermodellen von Kantrowitz beschrieben.<sup>41</sup> In den 1980er Jahren begann die zunehmende Nutzung der IABP in der Klinik.<sup>42</sup>

Der Aufbau der IABP besteht aus einem 25 bis 50 ml großen Ballon (die Größe des Ballons richtet sich nach der Körpergröße des Patienten) und einer Konsole mit einer Pumpe, die den Ballon auf- und abbläst. Die IABP wird mithilfe eines 8 bis 9,5 French großen Katheter perkutan mittels Seldinger-Technik (Methode zur Katheterisierung großer Arterien) über die Femoralarterie bis zur Aorta vorgeschoben. Die IABP wird dann ca. 2 cm distal der A. Subclavia gelegt. Der Ballon wird durch ein Gas (z.B. Helium oder Kohlenstoffdioxid), synchron in der Diastole inflatiert und in der Systole deflatiert.

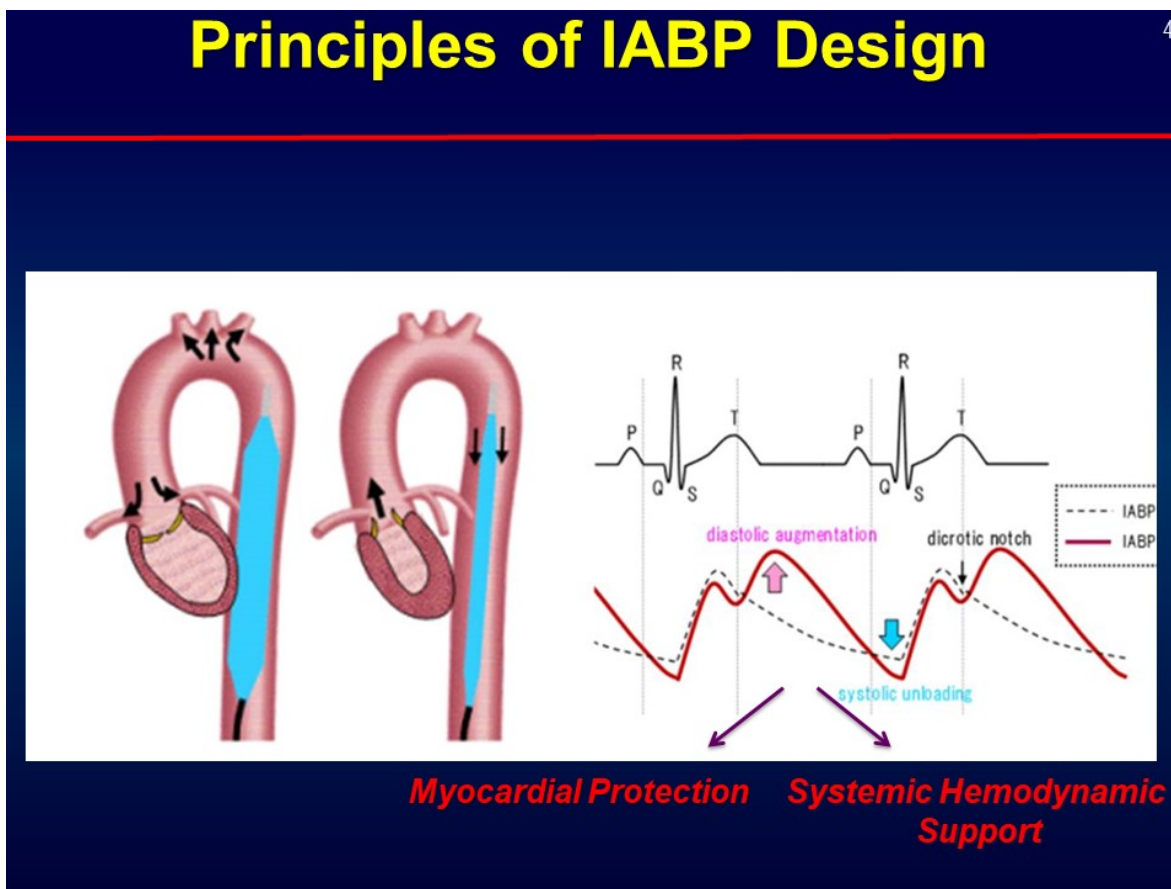
### **1.3.2 Prinzip der IABP**

Das Prinzip der IABP ist die Gegenpulsation eines Ballons.<sup>43,44</sup> Dies bedeutet, dass der in der Aorta descendens lokalisierte Ballon sich in der Diastole aufbläst und sich in der frühen Systole entleert. Hierdurch wird ein entsprechendes Blutvolumen verschoben. In der Diastole wird die koronare Durchblutung augmentiert (Perfusionsdruck erhöht), in der Systole die Perfusion des Körpers verbessert, da durch die Deflation des Ballons die Nachlast reduziert wird. Durch die beschriebenen Mechanismen wird eine verbesserte Perfusion des Herzens (vermehrtes Sauerstoffangebot) gewährleistet und der Sauerstoffverbrauch durch Entlastung des Herzens gleichzeitig vermindert. Hämodynamisch bedeutet dies Folgendes: Während der Diastole bläht sich der Ballon auf, wodurch der diastolische Druck ansteigt und die Perfusion der Koronarien verbessert wird. Der Ballon „verdrängt“ also das Blut von der Aorta in die Koronargefäße. Da an dem aufgeblasenen Ballon vorbei kein Blut in Richtung des Thorax weiter abfließen kann, wird so die Windkesselfunktion der Aorta verstärkt, denn das Blut, welches mit Hilfe der

gespeicherten kinetischen Energie der Aorta befördert wird, kann nun gezielter in die Koronargefäße fließen (Augmentation der Windkesselfunktion). Der nun verstärkte Blutfluss in den Herzkranzgefäßen erhöht das Sauerstoffangebot für das Myokard.

In der Systole entleert sich der Ballon, wodurch die Nachlast verringert wird, da der nun entleerte Ballon keinen Druck mehr ausübt und die Deflation die Nachlast senkt. Dieser Unterdruck unterstützt die Blutvolumenverschiebung vom linken Ventrikel in die Aorta, die Nachlast wird dadurch vermindert, der systolische Druck in der Aorta als auch im linken Ventrikel nimmt ab. Da die Volumenverschiebung aus dem Herzen in die Aorta auch die Vorlast senkt, wird dementsprechend auch die Wandspannung des linken Ventrikels vermindert, da die Vordehnung der linken Kammer durch ein vermindertes aufgestautes Blutvolumen verringert wird. Die verminderte Wandspannung unterstützt die myokardiale Perfusion. Dies verbessert insgesamt die Herzleistung („Cardiac Output“). Das Prinzip der Wirkung der IABP ist in Abbildung 4 visualisiert.

**Abbildung 4: Wirkmechanismus der IABP**



Dargestellt ist der Wirkmechanismus der IABP



Es wird deutlich, dass die Triggerung der IABP sehr wichtig ist, da das Prinzip der Gegenpulsation auf der zeitlichen Abpassung an Diastole und Systole beruht. Um dies zu erreichen, ist es notwendig Informationen über den Herzzyklus durch ein Elektrokardiogramm (EKG) aufzuzeichnen. Alternativ kann auch der arterielle Blutdruck als Trigger genutzt werden.

Aus dem Funktionsprinzip der IABP lässt sich ableiten, dass die Wirksamkeit von mehreren Faktoren abhängig ist. Erstens ist die vom Ballon beeinflusste Blutmenge proportional abhängig zum Ballonvolumen. Zweitens ist die Herzfrequenz, besonders die Länge der Phase der Diastole, wichtig. Je kürzer die Diastole, desto weniger stark ausgeprägt ist auch der Effekt der IABP. Drittens ist die Compliance der Aorta von Bedeutung. Da die Windkesselfunktion der Aorta verstärkt werden soll, profitiert eine weniger elastische Aorta, dessen Windkesselfunktion somit abgeschwächt ist, von der Augmentation in geringerem Maße als eine Aorta, die die kinetische Energie sehr gut speichern kann. Letztendlich sind die zu erwartenden hämodynamischen Wirkungen einer IABP eher gering ausgeprägt.

### **1.3.3 Klinische Bewertung der IABP**

Die IABP stellt historisch eines der ersten perkutanen Unterstützungssysteme zur Therapie des kardiogenen Schocks dar. Zu einer weiten Verbreitung trug die Einfachheit der Implantation sowie die geringe Invasivität der Implantation bei. An Komplikationen bei der IABP-Implantation können u.a. Folgendes auftreten: Transienter Verlust der Femoralispulse, Extremitätenischämien, thromboembolische Ereignisse, Kompartement-Syndrom, Aortendissektion, Herztamponade, Thrombozytopenien und Blutungen. Komplikationen treten bei 5% bis 10% aller Patienten auf.<sup>45</sup>

Nutzen bei Hochrisikointerventionen

Die Wirksamkeit der IABP wurde in mehreren nicht-randomisierten und randomisierten Studien und Meta-Analysen untersucht. Die randomisierte BCIS-1 Studie untersuchte 301 Patienten mit einer Ejektionsfraktion von <30%.<sup>74</sup> Hier verglich man 151 Patienten, die eine perkutane Intervention mit IABP erhielten, mit 150 Patienten, bei denen eine solche Intervention ohne IABP erfolgte. Hinsichtlich des Auftretens von negativen

vaskulären Ereignissen bei Entlassung aus dem Krankenhaus konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, allerdings war die Mortalität in der Gruppe, die eine IABP erhielt, im Vergleich zur anderen Gruppe nach 5 Jahren (Follow-up) etwas niedriger mit einer relativen Risikoreduktion von 34%. Eine Metaanalyse untersuchte den Effekt des Einsatzes der IABP bei Hochrisikointerventionen auf die Rate der Mortalität und negativer kardiovaskulärer Ereignisse.<sup>75</sup> Hierzu wurden 11 Studien eingeschlossen, die Patienten, die nur eine Revaskularisierung erhielten, mit Patienten verglich, bei denen zusätzlich eine IABP eingesetzt wurde. Insgesamt konnten so 2134 Patienten erfasst werden, von denen 1595 Patienten von sieben randomisierten klinischen Studien und 539 von vier Beobachtungsstudien stammten. Weder hinsichtlich der Krankenhausmortalität noch dem Auftreten negativer zerebraler und kardiovaskulärer Ereignisse konnten statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden.<sup>75</sup>

#### Nutzen im kardiogenen Schock

Bezüglich des klinischen Nutzens der IABP im kardiogenen Schock (außerhalb der Hochrisikointerventionen) wurde eine randomisierte, kontrollierte und prospektive Studie durchgeführt, der sogenannte „IABP SHOCK Trial“.<sup>2</sup> Hierfür wurden im Jahre 2003 und 2004 19 Patienten rekrutiert, die eine IABP erhalten haben und mit 23 anderen Patienten verglichen, die keine IABP erhalten haben. Als primärer Endpunkt diente der APACHE II Score, als sekundäre Endpunkte dienten der Cardiac Index, das BNP und das IL-6. Bis auf das BNP, welches niedriger in der Patientengruppe war, die eine IABP erhielten, gab es keine signifikanten Unterschiede. Auch im Überleben war kein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen zu beobachten.

Im Jahre 2012 erschien eine weitere randomisiert-kontrollierte, prospektive und multizentrische Studie, der „IABP SHOCK Trial II“.<sup>1</sup> Hier lagen nun weitaus größere Patientenzahlen vor. 300 Patienten erhielten einen IABP, 298 Patienten dienten als Kontrollgruppe. Alle Patienten erhielten eine Revaskularisierungstherapie mittels PTCA oder Bypass. Die Mortalität wurde nach 30 Tagen erhoben. Sie lag bei 39,7 % in der Gruppe, die eine IABP erhalten hatte und bei 41,3 % in der Kontrollgruppe. Damit war kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben gegeben. Auch statistisch signifikante Unterschiede in anderen Kategorien wie z.B. Blutdruck, Herzfrequenz, Laktat- oder CRP-Werte lagen nicht vor. Eine Studie zu dem 12-Monats Follow-up dieser

Patienten erschien im Jahre 2013.<sup>47</sup> Auch hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse: Weder in Bezug auf Reinfarkte, wiederholte Revaskularisierungen noch Schlaganfällen gab es signifikante Unterschiede. Zur Erhebung der Lebensqualität wurde der EQL-5D Fragebogen genutzt. Auch in Bezug auf Lebensqualität konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Mortalität lag in der IABP-Gruppe nun bei 52%, die Mortalität der Gruppe, die keine IABP erhalten hatte, betrug 51%. Das bedeutet, dass auch im längerfristigen Überleben keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden konnte.

Der Empfehlungsgrad zur Nutzung der IABP bei hämodynamisch instabilen Patienten aufgrund mechanischer Komplikationen wird in der Leitlinie der European Society of Cardology (ESC) aus dem Jahre 2015 mit einer Klasse II bzw. Level C bezeichnet. Vom routinemäßigen Gebrauch der IABP wird abgeraten (Klasse III, Level B). Die Empfehlungen wurden also herabgestuft und ein routinemäßiger Gebrauch der IABP bei Patienten mit kardiogenem Schock im klinischen Alltag ist nicht mehr gegeben.<sup>46</sup> Aufgrund der oben diskutierten Literatur wurden die Empfehlungen zum klinischen Einsatz der IABP in den letzten Jahren heruntergestuft. Einen Überblick hierzu gibt Abbildung 5.

### **Abbildung 5: Empfehlungen zum Einsatz mechanischer Unterstützungssysteme**

#### **GUIDELINES – Einsatz MCS**

---

**2013 ACCF/AHA** guidelines for the management patients with **STEMI/**  
**2015 ESC** guidelines for the management of **ACS**

- IABP class IIa; level of evidence, B
- Alternative LVADs class IIb; level of evidence, C

**2015** clinical expert consensus statement from the **SCAI/ACC/HFSA/STS**

- Pts with CS who fail to improve after interventions, early placement of an MCS may be considered
- IABP is less likely to provide benefit than continuous-flow pumps (Impella CP and TandemHeart )
- ECMO may also provide benefit in pts with impaired respiratory gas exchange
- MCS may be considered for isolated acute right ventricular failure CS

**2016 ESC** guidelines for the diagnosis and treatment of **acute/chronic HF**

- IABP class III; level of evidence, B
- short-term mechanical circulatory support (MCS) for management of refractory CS in selected patients (class IIb; level of evidence, C)

18

Übersicht über die Empfehlungen zum Einsatz mechanischer Unterstützungssysteme

Durch diese Beispiele wird deutlich, dass kein Nutzen der IABP in der Therapie des kardiogenen Schocks besteht. Die Mortalität kann durch die IABP nicht weiter gesenkt werden und ein Nutzen bezüglich anderer Parameter wie Lebensqualität liegt auch nicht vor. Dies richtet das Interesse auf alternative mechanische Unterstützungssysteme wie die Impella®.

#### **1.3.4 Impella® 2.5 und Impella® CP**

Die Impella® 2.5 wurde 2008 in den Vereinigten Staaten von Amerika für den Gebrauch bei kardiogenem Schock nach Myokardinfarkt auf den Markt gebracht und ist seitdem auch in Europa verbreitet.<sup>49</sup> Die Markteinführung der Impella® CP fand im Jahre 2010 für dieselbe Indikation statt. Befestigt ist die Pumpe an einem Katheter, über den die Impella® 2.5 und CP retrograd über die Aortenklappe in den linken Ventrikel vorgebracht wird.<sup>48</sup> Die Impella® 2.5 und CP beinhalten beide einen Motor, der im Falle der Impella® 2.5 in etwa 2,5 Liter/Minute Pumpen kann, während die Impella® CP in der Lage ist 3,5 Liter/Minute zu befördern. Es handelt sich hierbei um eine Axialpumpe, die das Blut mit Hilfe eines sogenannten Impellers strömungsförmig vom Einlassort über den Motor hinweg in die Aorta befördert.<sup>50</sup> Dieses Prinzip des Rotors ist für die Impella® namensgebend. Am Ende der Impella® 2.5. und CP befindet sich ein „Pigtail“, dessen Aufgabe eine Befestigung bzw. Stabilisierung der Pumpen sein soll. Zwischen Schaft und „Pigtail“ befindet sich der Einlass für das Blut, weiter proximal am Motor befindet sich der Auslass für das angesaugte Blut. Die Pumpen liegen im linken Ventrikel implantiert und befördern das Blut in den Körperkreislauf. Die Impella® 2.5 bzw. CP muss durch die Aortenklappe hinweg eingesetzt werden. Dies ist unter flouroskopische Kontrolle und Echokardiographien möglich. Weiterhin gehören zur Impella® 2.5 und CP eine Konsole, mit der die Impella® (CP und 2.5.) verbunden werden und die eine einfache Bedienung ermöglicht. Hier kann z.B. das „Pump-Level“ bzw. „P-Level“ der Impella® stufenweise eingestellt und somit die Pumpleistung gesteuert werden. Durch die Verwendung eines Purge-Systems wird mit Hilfe von Glukoselösungen und Heparin verhindert, dass Blutbestandteile in das Motorgehäuse eindringen und die Funktionsfähigkeit der Pumpe einschränken können. Die zur Entlastung des linken Ventrikels konzipierte Pumpe

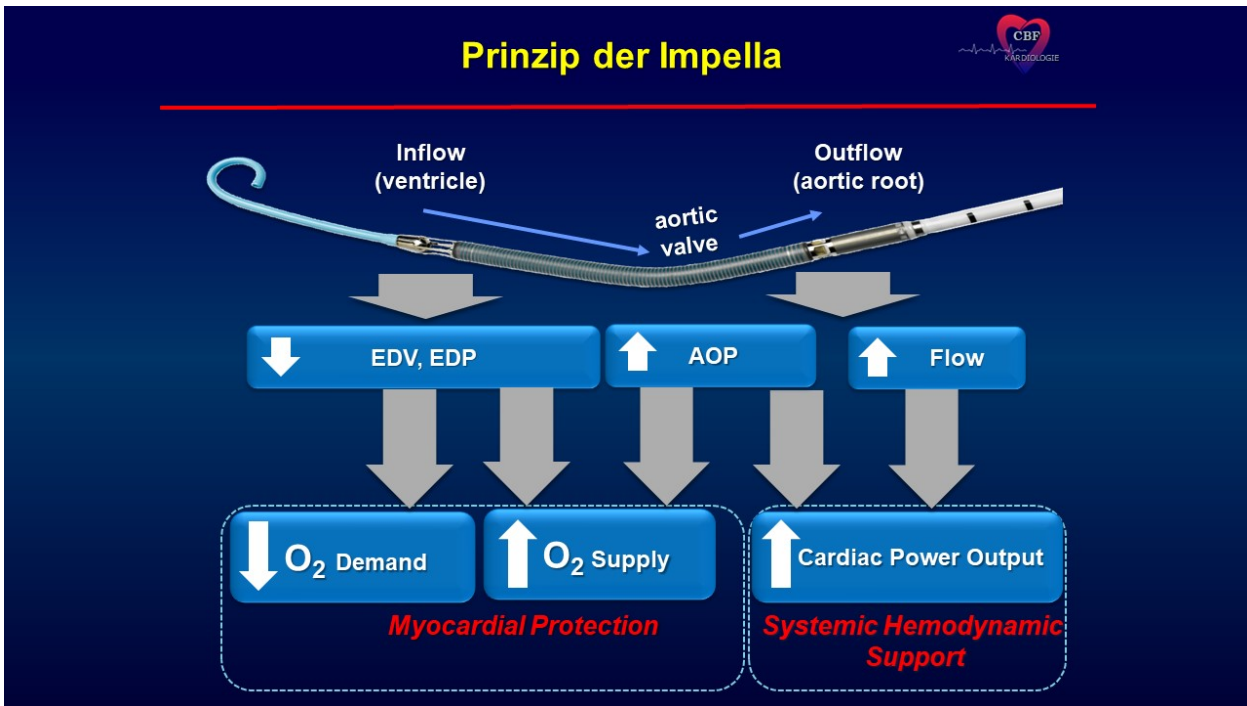
Impella® 2.5. wird mittels einer 12 French großen Schleuse implantiert, im Falle der CP handelt es sich um eine 14 French Schleuse.

### 1.3.5 Prinzip der Impella®

Die Funktionsweise der Impella® gewährleistet eine suffiziente hämodynamische Unterstützung und eine myokardialen Protektion.<sup>49</sup> Das Blut wird entsprechend dem physiologischen Kreislauf vom linken Ventrikel durch die Aortenklappe in die Aorta ascendens gepumpt. Das durch die Mikroaxialpumpe kontinuierlich geförderte Blut steht dem Körperkreislauf zusätzlich zur Verfügung (hämodynamische Unterstützung), der mittlere arterielle Blutdruck wird erhöht. Gleichzeitig wird die Koronarperfusion signifikant verbessert (myokardialer Schutz). Die Impella® entlastet den linken Ventrikel (ventricular unloading), wodurch das enddiastolische Volumen und damit auch der enddiastolische Druck reduziert werden. Hierdurch sinkt nach Laplace die Wandspannung des Herzens. Eine verminderte Wandspannung führt einerseits zu einer verbesserten myokardialen Perfusion, andererseits zu einer Verminderung des Sauerstoffverbrauchs. Die Durchblutung der Koronargefäße ist abhängig vom Druck, der in den Gefäßen herrscht, sowie dem Widerstand, den die Gefäße aufbauen. Die verbesserte Durchblutung der Herzkranzgefäße beruht auf dem Druck und dem mikrovaskulären Widerstand. Die Impella® ist in der Lage, den Blutdruck zu steigern und den Gefäßwiderstand zu vermindern, was in einer verbesserten Perfusion resultiert. Sauren et al. konnten in Tiermodellen zeigen, dass die Koronardurchblutung durch die Impella® im Vergleich zur IABP signifikant gesteigert wurde.<sup>51</sup> Es wird also die Sauerstoffbereitstellung erhöht und der Sauerstoffverbrauch gesenkt, was bei ischämischen Zuständen wie bei einem Myokardinfarkt von Vorteil ist.<sup>51</sup> Weitere Studien zeigen den protektiven Effekt mechanischer Unterstützungssysteme durch die Entlastung des linken Ventrikels („ventricular Unloading“). So zeigte eine Studie, dass ventricular unloading zu einer erhöhten Proliferationsrate der Myokardzellen führt.<sup>76</sup> Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass in den Herzen von Schweinen nach induziertem Infarkt der Einsatz eines linksventrikulären Pumpsystems mit ventricular unloading die Infarktgröße quantifiziert an der Höhe der kardialen Enzyme im Serum signifikant vermindert.<sup>88</sup> Zusammenfassend

scheint die Entlastung des linken Ventrikels durch ein ventricular unloading einen zusätzlichen protektiven Faktor im kardiogenen Schock spezifisch für das Impella® Unterstützungssystem zu sein. Die Wirkmechanismen der Impella® sind in Abbildung 6 dargestellt.

**Abbildung 6: Prinzip der Impella**



Dargestellt ist die Wirkungsweise der Impella mit myokardialem Schutz und systemsicher hämodynamischer Unterstützung

### 1.3.6 Klinische Bewertung der Impella®

Nutzen bei Hochrisikointerventionen

Im Jahr 2016 erfolgte die FDA Zulassung des Systems für die Hochrisikointervention oder auch „protected PCI“. Die „PROTECT I“ Studie ist eine prospektive, nicht-randomisierte Interventionsstudie aus dem Jahre 2007. Der Untersuchungsgegenstand war die Sicherheit des Einsatzes der Impella® 2.5 bei Patienten, die eine Hochrisiko-PTCA erhielten, zu evaluieren. Hierzu wurde eine geringe Anzahl Patienten (N = 20) rekrutiert. Der primäre Endpunkt war das Auftreten von „Major Adverse Cardiac and Cerebral Events“ (MACCE) nach 30 Tagen, also das Auftreten von ernstzunehmenden und

gefährlichen kardialen und zerebralen Ereignissen wie z.B. ein Myokardinfarkt. Das Auftreten von „MACCE“ konnte am Ende der Studie bei 20% aller Patienten beobachtet werden. Hämodynamisch blieben alle Patienten während der Hochrisiko-PTCA stabil. Zusammenfassend wurde durch diese Studie gezeigt, dass die Impella® bei Patienten mit Hochrisiko-Intervention sicher implantiert werden kann.<sup>52</sup> Die folgende „PROTECT II“ Studie<sup>53</sup>, die im Jahre 2014 veröffentlicht wurde, untersuchte den Vorteil der Therapie mit einer Impella® vs. IABP bei Hochrisikopatienten mit einer koronaren Intervention in einer großen Patientenpopulation. Es wurden 216 Patienten für zu einer Impella® und 211 Patienten zu einer IABP randomisiert. Der primäre Endpunkt war das als Auftreten von „Major Adverse Events“ (MAE) nach 30 Tagen. Außerdem diente auch das Auftreten von MAE nach 90 Tagen als weiterer Endpunkt. MAE umfassten den Tod jeglicher Ursache, kardiopulmonale Reanimation, zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse wie z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA, Aorteninsuffizienz und/oder wiederholte Revaskularisierung. Nach 90 Tagen konnten im Falle der Patienten, die eine Impella® erhielten, bei 40,6 % „MACCE“ festgestellt werden, in der Gruppe, die eine IABP erhalten hatte, waren es 49,3 % (Unterschied nicht statistisch signifikant).<sup>53</sup> Die Studie wurde wegen Vergeblichkeit („Futility“) vorzeitig abgebrochen, in der „intention to treat“-Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der MACCE Rate nach 30 und 90 Tagen. Allerdings zeigte die per Protokoll Analyse einen Trend zu weniger Ereignissen in der Impella® Gruppe nach 30 Tagen, die nach 90 Tagen Signifikanzniveau erreichte. Nach Ausschluss der Lernkurve für das System zeigte sich eine signifikant geringere MAE Rate in der ITT- Analyse nach 30 und 90 Tagen.<sup>72</sup> Die Ergebnisse dieser Studie trugen maßgeblich zur FDA- Zulassung der Impella® für diese Indikation im Jahre 2015 bei.<sup>54</sup> Dennoch werden mögliche Komplikationen beim Einsatz der Impella® beschrieben. Diese sind u.a. Blutungen, Thrombozytopenien Hämolyse, Myokardinfarkte, Herztamponade, und Extremitätenischämien.<sup>48</sup>

#### Nutzen im kardiogenen Schock

Allerdings beziehen sich die Ergebnisse der „PROTECT“ Studien nicht auf Patienten mit kardiogenen Schock. Zur Evaluation des Einsatzes der Impella® bei kardiogenem Schock wurde im Oktober 2016 erstmals eine randomisierte, prospektive und multizentrische Studie veröffentlicht, der „IMPRESS-TRIAL“.<sup>55</sup> Hier wurde die Impella® CP mit der IABP bei schwerkranken Patienten mit kardiogenem Schock auf dem Boden

eines Myokardinfarktes verglichen. Alle Patienten waren reanimiert und mechanisch ventiliert. Insgesamt wurden 48 Patienten rekrutiert, von denen 24 Patienten eine Impella® CP und weitere 24 Patienten eine IABP erhielten. Die randomisierte Zuteilung zur Impella® CP oder IABP erfolgte erst nachdem eine Revaskularisierung stattgefunden hatte. Als primärer Endpunkt wurde die 30-Tages Mortalität erhoben. Bezüglich der 30-Tages Mortalität konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden, im Falle der Impella®-Gruppe lag dieser bei 46 %, im Falle der IABP-Gruppe bei 50 %. Sechs Monate nach Randomisierung betrug die Mortalität in beiden Gruppen 50 %. An Komplikationen wurden bei den Patienten, die eine Impella® erhielten, öfters Blutungen und eine Hämolyse im Vergleich zur Population, die mit einer IABP versorgt wurden, beobachtet. Im Gegensatz zu der „PROTECT“-Studie erhielt die „IMPRESS“-Studie keine Unterstützung von der Industrie.

Die „IMPRESS“-Studie konnte also keinen Überlebensvorteil zeigen. Dennoch bedeutet dies nicht, dass Unterstützungssysteme wie die Impella® nun in der klinischen Anwendung zu verwerfen sind. In einem Kommentar im Editorial argumentieren Zeymer und Thiele, dass, die „IMPRESS“-Studie noch zu keinem abschließenden Urteil bezüglich mechanischer Unterstützungssysteme führen sollte, u.a. auch, weil die „IMPRESS“-Studie aufgrund der geringeren Patientenanzahl in der Aussagekraft beschränkt ist.<sup>65</sup> Ein Vorteil könnte zumindest bei einer bestimmten Patientenuntergruppe festzustellen sein. Außerdem sind Einflussfaktoren wie z.B. der Zeitpunkt der Implantation der Impella® (vor oder nach der Revaskularisierung) noch unklar. Vielmehr sollten die negativen Ergebnisse des „IABP SHOCK Trial II“ und der „IMPRESS“-Studie als wegweisende Studien zur weiteren Erforschung von mechanischen Unterstützungssystemen betrachtet werden.<sup>65</sup>



## **1.4 Ziel der Arbeit**

Der kardiogenen Schock aufgrund eines ACS ist eine komplexe Erkrankung, die weiterhin trotz moderner Behandlungsmethoden mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Die in den letzten Jahren verstärkte klinische Anwendung perkutaner mechanischer Unterstützungssysteme zur Verbesserung der Hämodynamik sind nur unzureichend in ihrer klinischen Effektivität beschrieben.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen des Einsatzes des Impella® Unterstützungssystems (Impella® 2.5 und Impella® CP) im kardiogenem Schock zu charakterisieren.

Hierzu sollen Patienten mit kardiogenem Schock aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS), die in zwei kardiologischen Zentren der Maximalversorgung (Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin und Campus Virchow Klinikum) in den Jahren 2013-2017 mit einer Impella® behandelt wurden mit Patienten aus den Jahren 2011-2014, welche mit einer IABP therapiert wurden, retrospektiv analysiert werden.

Folgende Parameter werden aus dem computergestützten Patientensystem (COPRA, SAP) und der Krankenakte erhoben:

### **1. Patientencharakteristika**

- Alter
- Geschlecht
- Körpergröße, Gewicht, BMI
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Vorerkrankungen
- Vorbehandlungen

### **2. Surrogat-Parameter der Schwere des kardiogenen Schocks**

- SAPS II Score
- Laborparameter klinische Chemie
- IABP-SHOCK II Risk Score

### **3. Verlauf der Therapie**

- Charakterisierung der perkutanen Intervention
- intensivmedizinischer Krankheitsverlauf (klinische Chemie, Hämodynamik, inotropic Score, SAPS II Score)
- linksventrikuläre Funktion bei Entlassung

### **4. Mortalität 30 Tage**

- Todesursachen
- Mortalität entsprechend der Krankheitsschwere bei Aufnahme
- multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Mortalität.

## 2 Methoden

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich im Falle dieser Arbeit um eine retrospektive, bizenrische Studie. Die Daten umfassen Patienten, die sich zwischen Januar 2011 und März 2017 in der medizinischen Klinik für Kardiologie am Campus Benjamin Franklin Berlin sowie in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus Virchow Klinikum Berlin mit einem kardiogenen Schock aufgrund eines akuten Koronarsyndroms in stationärer Behandlung befanden. Demographische Eckdaten, klinische und prozedurale Charakteristika bei Aufnahme und nach Entlassung bzw. 30-Tages Follow-up wurden durch ein digitales Patienteninformationssystem (COPRA Systems, Deutschland) erhoben.

Die perkutane koronare Intervention beschreibt eine invasive, nicht-chirurgische Vorgehensweise, ein verschlossenes oder verengtes Koronargefäß mittels Katheter, Ballondilatation (Aufdehnung des zu behandelnden Koronargefäßes) und Stent (Gefäßstütze) wieder zu eröffnen. Eine frühe perkutane koronare Intervention bei Myokardinfarkten verbessert das Outcome und verringert die Mortalität im Vergleich zu rein medikamentösem Vorgehen.<sup>5</sup> Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine akute Revaskularisation in Form einer perkutanen koronaren Intervention mit drug-eluting Stentimplantation. Die Implantation des jeweiligen Unterstützungssystems erfolgte entweder nach oder vor der koronaren Intervention. Ob im Falle von mehrfach erkrankten Koronargefäßen nur die „Culprit Lesion“ oder auch sofort die „Nonculprit Lesions“ zusätzlich interveniert wurden, wurde der Entscheidung des behandelnden Arztes überlassen. Alle behandelnden Ärzte, die die Geräte implantierten, waren mit den jeweiligen Devices erfahren und vertraut. Die Patienten wurden anschließend auf der Intensivstation betreut, wo auch die Dauer des Einsatzes der Impella® bzw. IABP entschieden wurde. Alle Patienten erhielten eine Standard-Therapie gemäß den aktuellen ESC Leitlinien.<sup>32,46,56-58</sup>

## 2.2 Patientenkollektiv

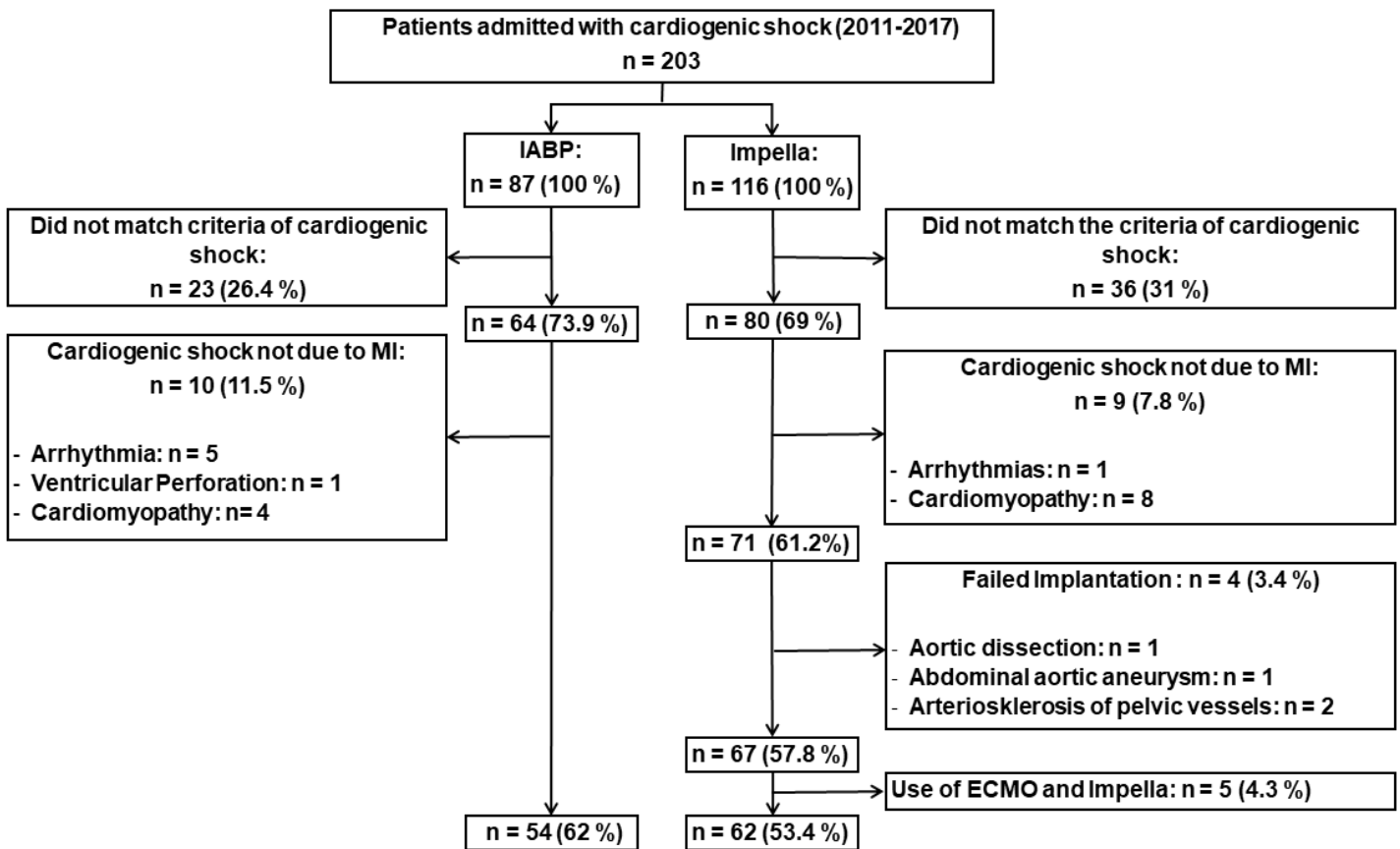
Mithilfe des Programms „SAP Graphical User Interface“ konnten über die OPS-Codes der einzelnen Systeme IABP bzw. Impella® 2.5 oder CP retrospektiv identifiziert werden (siehe Abbildung 7). Weiterführend wurde anhand der diagnosebezogenen Fallgruppe (DRG) identifiziert, welcher Patient sich im kardiogenen Schock befunden hatte. In dem oben genannten Zeitraume konnten so 87 Fälle mit einer IABP- Therapie und 116 Fälle mit einer Impella®-Therapie identifiziert werden. Anhand der entsprechenden Fallnummern konnten nun die einzelnen Patienten betrachtet und selektiert werden. Insgesamt wurden 62 Patienten eingeschlossen, die entweder eine Impella® 2.5 oder eine Impella® CP erhielten sowie 54 weitere Patienten, denen eine IABP implantiert wurde. Alle Patienten befanden sich bei der Implantation der Unterstützungssysteme im kardiogenen Schock aufgrund eines akuten Koronarsyndroms. Die Definition des akuten Koronarsyndroms (STEMI, NSTEMI, instabile Angina pectoris) erfolgte nach den jeweils gültigen ESC Leitlinien.<sup>46</sup>

Alle Patienten wurden hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Ein Überblick über den Selektionsprozess verschafft das Flussdiagramm der Abbildung 7.

Im Falle der IABP-Patienten konnten durch die von der Informatik-Abteilung stammende Liste 87 Fälle identifiziert werden, die im Zeitraum von November 2011 bis Januar 2015 mit einer aortalen Gegenpulsation behandelt wurden. Von diesen 87 Fällen wurden zunächst 23 (26,4%) ausgeschlossen, da sie nicht den Einschlusskriterien des kardiogenen Schocks entsprachen (fehlende Hypotension, fehlende Zeichen der Hypoperfusion, keine Lungenstauung). 11 Patienten zeigten keine der drei Kriterien, bei 9 Patienten fehlte eine Hypotension, zwei Patienten mangelte es an Zeichen der Hypoperfusion und bei einem Patienten fehlten Zeichen einer pulmonalen Stauung. Im Weiteren wurden 10 Patienten (11,5%) wegen anderer Ursachen für das Vorliegen eines kardiogenen Schocks ausgeschlossen: 5 Patienten wiesen eine primäre Herzrhythmusstörung auf, zwei eine Kardiomyopathie, zwei weitere eine Myokarditis und einer eine Ventrikelperforation auf. All diese Patienten hatten kein akutes Koronarsyndrom als Ursache des kardiogenen Schocks. Letztendlich konnten 54 Patienten (62% der ursprünglich identifizierten Patientenpopulation) mit einer IABP Therapie bei kardiogenen Schock infolge eines ACS in die Studie eingeschlossen werden (Abbildung 7).

Im Falle der Impella®-Patienten konnten hier insgesamt 62 Patienten identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen und vom März 2013 bis März 2017 sich in Behandlung befanden. Von den zwei Listen der Informatik (eine Liste für die Fälle am Campus Benjamin Franklin, die andere Liste für die Fälle vom Virchow Klinikum) konnten zunächst 116 Fälle gefunden werden, die eine Impella® CP oder Impella® 2.5 erhielten. 36 Fälle mussten ausgeschlossen werden, da sie nicht den Kriterien des kardiogenen Schocks entsprachen. Der häufigste Grund war hier die Implantation einer Impella® während einer Hochrisikointervention und nicht während eines kardiogenen Schocks, es handelt sich hierbei um 28 Fälle. In 7 weiteren Fällen lag kein kardiogener, sondern ein septischer Schock vor, weswegen diese auch ausgeschlossen wurden. In einem Fall lag keine pulmonale Stauung vor. Ursachen, die einen kardiogenen Schock hervorrufen, allerdings nicht auf dem Boden eines akuten koronaren Syndroms stattfanden, wurden wie im Falle der IABP-Patienten ausgeschlossen. Hier gab es neben einem Fall von primären Kammerflimmern 8 weitere Fälle mit einer Kardiomyopathie als Erkrankungsursache. Neben der dilatativen Kardiomyopathie und ischämischen Kardiomyopathie waren auch eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie sowie eine peripartale Kardiomyopathie als Ursache des kardiogenen Schocks festzustellen. Zusätzlich mussten weiterhin die Patienten ausgeschlossen werden, die zwar an einem kardiogenen Schock auf dem Boden eines akuten koronaren Syndroms erkrankten, wo allerdings die Implantation einer Impella® nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Als Ursache sind hier verschiedene Pathologien in den großen arteriellen Blutgefäßen zu nennen (siehe Abbildung 7). Abschließend wurde noch geprüft, ob neben einer Impella® zusätzliche Unterstützungssysteme eingesetzt wurden, denn Ziel der Arbeit ist es, die Wirkung der Impella® allein und ohne Zunahme weiterer Unterstützungssysteme zu bewerten. Hier konnte bei 5 Fällen der Einsatz einer ECMO festgestellt werden, weswegen diese Fälle exkludiert wurden.

## Abbildung 7: Selektionsprozess



Dargestellt ist der Prozess der Patientenselektion

### 2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien orientieren sich an denen, die im „SHOCK“-Trial genutzt worden sind.<sup>1,2</sup>

Zu den Einschlusskriterien zählen<sup>1,2,77</sup>:

1. Beginn des kardiogenen Schocks innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen eines akuten koronaren Syndroms.
2. Zeichen der Hypoperfusion: Z.B. kalte Extremitäten, reduzierte Urinproduktion, erhöhte Laktatwerte.
3. Zeichen der Hypotension: Einen systolischen Blutdruck von <90 mmHg über eine Zeitdauer von >90 Minuten oder das Bestehen einer Katecholaminpflichtigkeit, um einen systolischen Blutdruck >90 mmHg aufrechterhalten zu können.

4. Zeichen eines Pumpversagens des Herzens: Z.B. einen LVEDP von >20 mmHg, PCWP >15 mmHg, klinische Zeichen oder die Darstellung einer pulmonalvenösen Stauung bzw. Lungenödem im Röntgenbild, Cardiac Index <2,2 L/min/m<sup>2</sup>.
5. Erfolgreiche Implantation einer IABP oder Impella®

Als Ausschlusskriterien dienen folgende Punkte:

1. Das Vorhandensein von Kontraindikation bezüglich der Implantation eines Device
  - IABP: Schwere Aortenklappenstenose/insuffizienz, Aneurysma der Aorta, Aortendissektion, fortgeschrittene Beckengefäßarteriosklerose, manifeste Blutung
  - Impella®: Schwere Aortenklappenstenose/insuffizienz, Aneurysma der Aorta, fortgeschrittene Beckengefäßarteriosklerose, mechanische Aortenklappe, Thrombus im linken Ventrikel, manifeste Blutung, Ventrikelseptumdefekt, hämatologische Vorerkrankung, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
2. Ein kardiogener Schock, der nicht auf dem Boden eines akuten koronaren Syndroms stattgefunden hat.
3. Vorhandensein eines linksventrikulären Thrombus
4. Zustand nach Einbau einer mechanischen Aortklappen
5. Hochgradige Aortenstenose oder hochgradige periphere arterielle Verschlusskrankheit
6. Vorhandensein eines im Rahmen des Infarkts entstandenen oder angeborenen atrialen oder ventrikulären Septumdefekts
7. Bestehen einer linksventrikulären Ruptur oder Herzbeutel tamponade
8. Das Anwenden eines weiteren Unterstützungssystems zusätzlich zur Impella® bzw. IABP wie z.B. einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)

## **2.4 Studienendpunkte**

Primärer Endpunkt

Als primärer Studienendpunkt diente die 30-Tages Mortalität. Definiert wurde dies als das Eintreten des Todes innerhalb von 30 Tagen ab Aufnahme (das Zählen der Tage wurde am Aufnahmetag begonnen). Das Überleben im definierten Zeitraum von 30 Tagen konnte mit Hilfe des SAP Systems erfasst werden, wenn ein Todeszeitpunkt im SAP System markiert oder weitere stationäre Aufnahmen über die 30 Tage hinaus verbucht waren. Zusätzlich wurden weitere telefonische Kontaktierungen an die Patienten direkt oder an die überwiesenen Einrichtungen getätigt, um Informationen bezüglich des Überlebens während der ersten 30 Tage in Erfahrung bringen zu können. Darüber hinaus wurden die Todesursachen erfasst mit darauffolgender Analyse der Subpopulation entsprechend des IABP-Shock II Risk Score.

#### Sekundäre Endpunkte

- Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und im Krankenhaus
- Dauer der mechanischen Ventilation
- Dauer des Erhalts eines Nierenersatzverfahrens
- Initiale gemessene LV-EF sowie im Verlauf des Aufenthaltes erhobene LV-EF
- Hämodynamik: Inotropic Score und Cardiac Power Level, Blutdruck (systolisch, diastolisch, MAP), Herzminutenvolumen, Cardiac Index
- Krankheitsschwere: Berechnung des IABP-Shock II Risk Score und SAPS II
- Laborparameter: Hämoglobin, Lactat, pH-Wert, Kreatinin, Lactatdehydrogenase, Kreatinkinase-MB, Kreatinkinase, Glukose
- Herzrhythmus bei Aufnahme/Index Event
- Erhalt einer In- oder Out-of-Hospital Reanimation
- Auftreten von Komplikationen ab Aufnahme im Verlauf (Blutung klassifiziert nach BARC, Extremitätenischämie, Hämolyse, DIC, Perikarderguss, Delir, Schlaganfälle im Verlauf, Reinfarkte, Herzrhythmusstörungen unter Devicetherapie)
- Anzahl der Bluttransfusionen und Gabe von Frischblutplasma
- Zeit zwischen Aufnahme und Revaskularisierung sowie Deviceimplantation
- TIMI Fluss nach Revaskularisierung
- Liegezeit des Device



Als sekundäre Endpunkte dienten u.a. Indikatoren, die die Schwere des Schocks und den weiteren klinischen Verlauf darstellen. Hierzu gehören die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation sowie Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Die Dauer der mechanischen Ventilation und der erhaltenen Nierenersatztherapie wurden analysiert. Auch die initial gemessene LV-EF initial und die im Verlauf erhobenen LV-EF wurde betrachtet. Um die Herzleistung zu quantifizieren, wurde der „Cardiac power index“ initial und im Verlauf errechnet. Die Gabe von Katecholaminen wurde anhand des „Inotropic Score“ für die ersten 5 Tage ab Einweisung erhoben.<sup>59</sup> Ziel war es hierbei, den Bedarf an Katecholaminen zwischen beiden Gruppen zu vergleichen. Um die Schwere des Schocks besser beurteilen zu können, wurde der kürzlich veröffentlichte IABP-Shock II Risk Score für jeden Patienten berechnet.<sup>60</sup> In diesem Kontext wurde auch der „Simplified Acute Physiology Score II“ (SAPS) für jeden Tag Aufenthalt auf der Intensivstation bestimmt.<sup>62</sup> Weiterhin wurde für alle 24 Stunden Laktatwerte im Serum erhoben. Als weitere Endpunkte diente das Auftreten von Komplikationen wie Extremitätenischämien, Anzahl der Bluttransfusionen, Schlaganfällen, Reinfarkten und Blutungen. Kleine und große Blutungen wurden nach den Richtlinien der „Major Bleeding Academic Research Consortium“ (BARC) erfasst und eingeteilt.<sup>61</sup>

## **2.5 Datenerhebung, Scores und Klassifizierungen**

Die Daten wurden mit Hilfe von verschiedenen elektronischen bzw. digitalen Datenbanken erhoben. Die Daten wurden in Microsoft Excel importiert und ausgewertet. Als Grundlage zum Auffinden der Patientenfälle diente eine Patientenliste aus der Informatik, in der Fallnummer, Buchungsnummer und Datum dokumentiert waren. Nun konnte anhand der Fallnummer über das SAP-System der Charité die digitale Akte des Patienten aufgerufen werden. Anhand des angegebenen Datums der Deviceimplantation in der Liste der Informatik konnte identifiziert werden, um welchen Aufenthalt des Patienten es sich handelte. Zudem konnte über das SAP System auf die Arztbriefe zugegriffen werden. Außerdem konnten weitere Befunde wie echokardiographische Untersuchungen, Röntgenbefunde, Rettungsstellenscheine und die Herzkatheterbefunde- und Protokolle eingesehen werden. Im Falle der Patienten, die sich am Campus Benjamin Franklin in Behandlung befanden, konnte alternativ für die

Herzkatheterbefunde und Protokolle das kardiologische Informationsprogramm „Centricity CARDDAS“ (GE Healthcare Integrated IT Solutions, Inc., Barrington, USA) genutzt werden. Hier waren auch echokardiographische Untersuchungen einsehbar. Aus dem SAP System konnten die Datums- und Zeitangaben bezüglich Aufnahme, Wechsel der Stationen, Entlassung/Überweisung an ein externes Krankenhaus sowie Todeszeitpunkt übernommen werden. Anhand der Zeitmarkierungen im SAP System (Aufnahme des Patienten) und in den Herzkatheterprotokollen (Balloninflation) wurde die Zeit zwischen Aufnahme und perkutaner Intervention bzw. Implantation des Device errechnet (z.B. door-ballon Zeit). Die Überlebensraten wurden durch eine Kaplan-Meyer-Kurve visualisiert. Zusätzlich wurden die Todesursachen dokumentiert.

Genauere Daten während des Intensivstationsaufenthalts wurde durch das Patienten-Daten-Management-Systems COPRA (Computer Organized Patient Report Assistant, Version 5, COPRA-Systems, Berlin) erhoben. Die zur Berechnung des CPi (Cardiac Power Index) benötigten hämodynamischen Messungen konnten aus dem System übernommen werden. Der cardiac power index (CPI) stellt die Leistung des Herzens in Watt dar. Er ist das Produkt aus Druck (MAD) und Fluss (HZV) bezogen auf die Körperoberfläche. Ergebnisse aus klinischen Studien haben ergeben, dass CPI der stärkste unabhängige Prädiktor für Krankenhaus-Mortalität bei Patienten mit kardiogenem Schock ist.<sup>78,79</sup>

Der CPI wurde wie folgt berechnet:

1. Zunächst wurde das „Cardiac Power Output“ (CPO) errechnet, indem die Formel

$$\text{CPO [in W]} = \text{HMV [in L/min]} * \text{MAP [in mmHg]} * 0,0022 \text{ [Konversionsfaktor]}$$

genutzt wurde.

2. Das nun errechnete CPO wurde in einem weiteren Rechenschritt mit der Körperoberfläche verrechnet, um so den CPi zu erhalten:

$$\text{CPI [in W/m}^2\text{]} = \text{CPO [in W]} / \text{Körperoberfläche [in m}^2\text{]}.$$

Weitere Daten wie

- die Dauer der mechanischen Ventilation,
- Dauer einer Nierenersatztherapie
- Liegezeit der Devices

konnten mit COPRA erhoben werden.

Auch der maximale „inotropic Score“ während der ersten 5 Tage ab Aufnahme wurde mit COPRA berechnet. Der inotropic Score quantifiziert die zusammengenommene Menge der Gabe an Katecholaminen Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin und Dopamin. Die Formel, um den „Inotropic Score“ zu berechnen lautet:

$$\text{Daily Maximum Inotropic score} = \text{Dopamin (ug/kg/min)} + \text{dobutamin} + \text{Adrenalin (ug/kg/min)} \times 100 + \text{Noradrenalin (ug/kg/min)} \times 100.$$

Anhand dieser Formel und der Angabe der Dosierungen und Laufraten der einzelnen verabreichten Katecholamine sowie dem Gewicht des Patienten konnte die erhaltene Menge bestimmt werden.

Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) konnte mittels COPRA, welches den SAPS II Score bildet und errechnet, abgelesen werden. Der SAPS II Score umfasst verschiedene Parameter, um die Krankheitsschwere zu quantifizieren. Diese Parameter umfassen Variablen wie z.B. Alter, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Urinproduktion und Laborwerte wie Leukozyten (Abbildung 8).

## Abbildung 8: Berechnung des SAPS II

Parameter						
Alter in Jahre	0 Punkte <40	7 Punkte 40-59	12 Punkte (60-69)	15 Punkte (70-74)	16 Punkte (75-79)	18 Punkte (>80)
HF in 1/min	0 Punkte 70-119	2 Punkte 40-69	4 Punkte 120-159	7 Punkte >159	11 Punkte <40	
Temperatur in °C	0 Punkte <39,0	3 Punkte >38,9				
RR systolisch in mmhg	0 Punkte 100-199	2 Punkte >199	5 Punkte 70-99	13 Punkte <70		
PaO <sub>2</sub> in mmhg/FiO <sub>2</sub> (im Falle einer Beatmung)	6 Punkte >199	9 Punkte 100-199	11 Punkte <100			
Urinproduktion in L/Tag	0 Punkte >0,99	4 Punkte 0,5-0,99	11 Punkte <0,5			
Harnstoff in mg/dl	0 Punkte <60	6 Punkte 60-179	10 Punkte >180			
Harnstoff-Stickstoff in mg/dl	0 Punkte <28	6 Punkte 28-33	10 Punkte >84			
Leukozyten in 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	0 Punkte 1,0-19,9	3 Punkte >19,9	12 Punkte <1,0			
Kalium in mmol/L	0 Punkte 3,0-4,9	3 Punkte <3,0 oder >4,9				
Natrium in mmol/L	0 Punkte 125-144	1 Punkt >144	3 Punkte <125			
Serum HCO <sub>3</sub> in mEq/L	0 Punkte >20	3 Punkte 15-19	6 Punkte <15			
Bilirubin im mg/dl	0 Punkte <4,0	4 Punkte 4,0-5,9	9 Punkte >5,9			
GCS (vor Sedierung)	0 Punkte 14-15	7 Punkte 9-10	13 Punkte 6-8	26 Punkte <6		
Vorerkrankungen	9 Punkte Metastasiertes Karzinom	10 Punkte Maligne hämatologische Erkrankung	17 AIDS			
Aufnahme auf die Intensivstation	0 Punkte Elektiv	6 Punkte Medizinisch	8 Punkte Ungeplant, chirurgisch			

Es werden die schlechtesten Werte (höchste Punktzahl) alle 24 Stunden ab Aufnahme zur Berechnung genommen.<sup>62</sup> HF – Herzfrequenz; RR – Blutdruck; GCS – Glasgow Coma Scale

Der IABP-Shock II Risk-Score wurde für jeden Patienten erhoben und berechnet, dieser ist in der Einleitung unter dem Punkt 1.1.2 dargestellt. COPRA bietet die Möglichkeiten, den Verlauf der Therapie für jeden Tag zu dokumentieren, indem jeder Arzt während seiner Schicht den Verlauf schildert. Dies ermöglicht durch das Nachlesen der einzelnen Dokumentation pro Tag nähere Informationen bezüglich des konkreten Verlaufes der einzelnen Patienten zu erhalten. Aufgetretene Herzrhythmusstörungen, Komplikationen sowie der allgemeine Verlauf konnte somit täglich auf COPRA verfolgt werden. Zusätzlich wurde auch die Anzahl der Gabe von Blutkonserven und Frischblutplasma dokumentiert.

Zur Erhebung der Laborwerte Lactat, pH-Werte im Blut, Kreatinin, Hämoglobin, Leukozyten, Lactatdehydrogenase, Glukose, Creatinkinase und der Creatinkinase-Isoenzym MB wurden die im SAP System eingetragenen Werte betrachtet. Zusätzlich konnte anhand von Laborwerten, die in COPRA gespeichert sind, auch dort auf Laborwerte zugegriffen werden. Für einige Fälle lagen die Laborwerte (vor allem Blutgasanalysen) nicht im SAP System, sondern nur bei COPRA vor.

Als Komplikation wurden Blutungen (klassifiziert nach BARC, Abbildung 9), Delirien, Perikardergüsse, Perikardtamponaden, Extremitätenischämien, disseminierte intravasale Koagulationen (DIC) und gefährliche kardiovaskuläre Ereignisse wie Reinfarkte oder erneute notwendig gewordene Revaskularisierungsmaßnahmen unter dem Namen „Major cardiac adverse Events“ (MACE) für beide Gruppen dokumentiert.

## Abbildung 9: Definition der BARC Blutungen<sup>61</sup>

	Definition der Klassifizierungen von Blutungen gemäß der BARC-Kriterien
Typ 1	Die Blutung bedarf keiner therapeutischen Intervention und verursacht keine ungeplanten Hospitalisierungen oder Behandlungen.
Typ 2	Beinhaltet jedes offene, behandlungsbedürftiges Zeichen einer Blutung, die nicht die Kriterien der Typ 3 bis 5 entsprechen. Weitere Kriterien sind der Bedarf an nicht-chirurgischer und medizinischer Behandlung, das Auslösen weiterführende Diagnostik oder wenn die Blutung zu einer Hospitalisierung führt
Typ 3a	Offene Blutung mit einem Hämoglobinabfall von 3-5 g/dl oder eine offene Blutung nach der eine Bluttransfusion erfolgte
Typ 3b	Offene Blutung mit einem Hämoglobinabfall von >5 g/dl, Perikardtamponade, Blutung die chirurgisch oder mit Katecholaminen (bzw. vasoaktiven Substanzen) behandelt wurde
Typ 3c	Intrakranielle Blutung (mit Ausnahme von Mikroblutungen, hämorrhagischen Transformation oder intraspinalen Blutungen)
Typ 4	Blutung, die mit einem aortokoronaren Bypass assoziiert ist
Typ 5	Blutung, die zum Tode geführt hat

### 2.6 Statistische Analyse

Die gesamte statistische Analyse erfolgte digital am Computer durch Verwendung des Programms STATA 14.0 statistical software (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Die statistische Analyse des Überlebens erfolgte mittels einer Kaplan-Meyer-Kurve. Hierfür wurde eine Kurve erstellt, die das Überleben der jeweiligen Devicegruppe im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen abbildet. Eine weitere Kurve wurde angefertigt, die das betrachtete Überleben nur in der Patientengruppe darstellt, die keine Therapielimitierung erhalten hat. Statistische Unterschiede in der Überlebenszeitanalyse wurden durch den Einsatz des Log-Rank-Tests ermittelt. Nominale Variablen wurden mit einer absoluten (N) und einer relativen (%) Häufigkeit angegeben. Zum Testen der statistischen Unterschiede zwischen den nominalen und nicht-parametrischen Variablen erfolgte die Durchführung des exakten Tests nach Fischer. Im Falle quantitativer Variablen wurde zum Testen statistisch signifikanter Unterschiede ein Wilcoxon-Rangsummentest genutzt. Um stetige Variablen zu analysieren, wurden diese zuvor

mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf eine Normalverteilung getestet. Anschließend wurden die Daten durch den Mittelwert  $\pm$  der Standardabweichung, dem Median sowie dem Interquartilsabstand (IQR) präsentiert.

Eine Cox-Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den stärksten unabhängigen Prädiktor für die 30-Tages Mortalität unter Beachtung möglicher Störfaktoren zu identifizieren. Das Modell beinhaltet klinische, hämodynamische und Baseline-Charakteristika, bei denen ein Einfluss auf den weiteren Verlauf des Patienten bekannt ist wie dem IABP-Shock II Risk Score und dem Erhalt einer kardio-pulmonalen Reanimation (CPR). Alle errechneten P-Werte entstammen hierbei einem zweiseitigen Test und wurden bei einem Wert von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant gewertet. Um die Validität der Cox-Regressionsanalyse zu testen, wurde die Proportional-Hazards-Annahme auf der Basis von Schönfeld Residuen getestet. Zur Testung des Anpassungsmaßes wurden Cox-Snell Residuale angewendet.

## **2.7 Votum der Ethikkommission**

Patienten wurden, sofern sie sich in einem einwilligungsfähigen Zustand befunden haben, bezüglich möglicher Risiken der Impella® und der IABP aufgeklärt. Im Falle von Patienten, die nicht in der Lage waren, eine Einwilligung zu tätigen wurde der mutmaßliche Wille des Patienten angenommen. Gemäß dem Urteil des Bundesgerichtshofes vom 13.09.1994 (BGHSt 40, 257) und dem Urteil des Bundesgerichtshofes vom 17.03.2003 (BGHZ 154, 205) wurde versucht, den mutmaßlichen Willen der Patienten durch z.B. eine vorliegende Patientenverfügung oder Gesprächen mit Angehörigen zu ermitteln.

Eine Beschreibung dieser Studie wurde der Ethikkommission des Landesamts für Gesundheit und Soziales Berlin in Form eines Antrages vorgelegt. Es erfolgte eine Genehmigung zur Datenerhebung und Auswertung (Vorgangsnummer 308/16/ST3 vom 24.05.2017, Berlin).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Baseline Charakteristika bei stationärer Aufnahme

Die Baseline Charakteristika sind in der Tabelle 1 dargestellt. Insgesamt sind die Baseline Charakteristika der Patienten, die eine Impella® erhielten im Vergleich zu denen, die mit einer IABP versorgt wurden, hinsichtlich Vorerkrankungen bzw. kardiovaskulärem Risikoprofil relativ gleichmäßig verteilt.

Der überwiegende Anteil der Patienten (82 % insgesamt, 77% der Impella®-Patienten und 87% der IABP-Patienten) war an einer Zwei- oder Mehrgefäß-KHK erkrankt. Die KHK stellte die am häufigsten dokumentierte Vorerkrankung dar. Die am wenigsten vertretende Erkrankung waren Vorerkrankungen an der Leber. Nur bezüglich des Anteils an Rauchern besteht ein signifikanter Unterschied. Die Patienten, die mit einer IABP therapiert wurden wiesen hier mehr Raucher auf. Darüber hinaus konnte im Falle der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Aufnahme ein signifikanter Unterschied beobachtet werden; die Patienten der Impella® Gruppe wiesen eine signifikant niedrigere Ejektionsfraktion bei stationärer Aufnahme auf (28% [20-35] vs. 34% [30-39];  $p=0,01$ ). In diesem Kontext sind die Laktat-Werte und der SAPS II zu erwähnen. Im Falle des Laktatwertes bei Aufnahme konnten höhere Werte in der Impella®-Gruppe im Vergleich zur IABP-Gruppe dokumentiert werden (49 [23-77] mg/dl vs. 60 [32-95 mg/dl];  $p=0,09$ ). Auch ein numerisch höherer SAPS II Score ist in der Impella®- Gruppe zu verzeichnen (60 [48-74] vs. 69 [47-79];  $p=0,16$ ), wobei hier diese Unterschiede nicht statistisch signifikant sind. Auch bezüglich der Größe des Infarkts konnte zwar im Falle der CK-MB kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen determiniert werden, doch tendiert die Population, die eine Impella® erhielt, zu höheren CK-MB-Werten (336 [109-680] vs. 221 [68-544];  $p=0,18$ ). Die mit einer Impella® therapierten Patienten zeigten bei stationärer Aufnahme statistisch signifikant höhere CK-Werte (2822 [887-6355] vs. 1330 [473-4626];  $p=0,04$ ). Die Anzahl der beobachteten kardiopulmonalen Reanimationen (CPRs) waren in beiden Gruppen nicht verschieden. Im Falle der CPRs, die außerhalb des Krankenhauses stattfanden (out of hospital CPR), konnten in der Impella®-Gruppe im Trend höhere Raten im Vergleich zu der IABP-Gruppe beobachtet werden (34% vs.



20%,  $p=0,78$ ). CPRs innerhalb des Krankenhauses (in-hospital CPR), wurden bei Patienten mit einer Impella® Therapie seltener dokumentiert (40% vs. 48%,  $p=0,25$ ). Als Index- Ereignis des akuten Koronarsyndroms wurde in der Mehrzahl (71% der Fälle) ein STEMI diagnostiziert, dies zeigte sich auch in beiden Behandlungsgruppen. Die Krankheitsschwere bei Krankenhausaufnahme charakterisiert durch die drei anhand des IABP-SHOCK II Risk Score definierten Risiko-Gruppen (hoch, mittel, niedrig) war zwischen beiden Population nicht verschieden. Insgesamt wurden 40 Patienten in die niedrige (Impella®  $n=23$  vs. IABP  $n=17$ ,  $p=0,68$ ), 50 Patienten in die mittlere (Impella®  $n=27$  vs. IABP  $n=23$ ,  $p=0,85$ ) und 21 Patienten in die hohe Risikogruppe (Impella®  $n=10$  vs. IABP  $n=11$ ,  $p=0,79$ ) stratifiziert. In diesem Zusammenhang wurden auch supra- bzw. ventrikuläre Herzrhythmusstörungen unter Devicetherapie in gleichem Masse in beiden Behandlungsgruppen determiniert (Impella®  $n=17$  vs. IABP  $n=17$ ,  $p=0,68$ ).

Zusammenfassend lässt sich aus den beschriebenen Baseline-Charakteristika bei stationärer Aufnahme ableiten, dass die Patienten der beiden Therapiegruppen vergleichbare bzw. ähnliche Krankheitsumstände und Vorbelastungen aufwiesen. Zwar gab es signifikante Unterschiede beim Nikotinabusus und der Pumpfunktion des Herzens (LV-EF) zwischen den beiden Gruppen, allerdings zeigt der SAPS II und der IABP-SHOCK II Risk Score, dass die Krankheitsschwere insgesamt miteinander vergleichbar ist, da hier kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

**Tabelle 1: Baseline Charakteristika**

	Total, n (%)	IABP	IMPELLA®	P-Wert
	116 (100)	N= 54	N= 62	
Alter, Jahre, Median, [IQR]	72 [64 – 77]	71 [64-75]	73 [62-79]	1.00
Männlich, n(%)	85(73)	41 (76)	44 (71)	0.67
BMI, Median, [IQR]	26 [24–29]	26 [24-29]	26 [25-29]	0.63
Raucher, n(%)	29 (25)	19 (35)	10 (16)	<b>0.02</b>
Hypertonie, n(%)	70 (60)	34 (63)	36 (58)	0.70
Hyperlipidämie, n(%)	74 (64)	38 (70)	36 (58)	0.18

Diabetes mellitus Typ 2, n(%)	52 (45)	20 (37)	32 (51)	0.11
Schlaganfall in Vorgeschichte, n(%)	7 (6.0)	3 (3.7)	5 (8.1)	0.44
pAVK, n(%)	5 (4.3)	3 (5.6)	2 (3.2)	0.66
MI in Vorgeschichte, n(%)	18 (16)	7 (13)	11 (18)	0.61
PCI in Vorgeschichte, n(%)	22 (19)	7 (13)	15 (24)	0.15
1-Gefäß KHK, n(%)	18 (16)	7 (13)	11 (18)	0.35
2-Gefäß KHK, n(%)	27 (23)	12 (22)	15 (24)	0.35
3-Gefäß KHK, n(%)	68 (59)	35 (65)	33 (53)	0.35
Vorherige CABG, n(%)	3 (2.6)	0 (0)	3 (4.9)	0.24
Vorbestehende CMP, n(%)	6 (5.2)	3 (5.5)	1 (1.6)	0.45
LV-EF, median, [IQR]	30 [20-35]	34 [30-39]	28 [20-35]	<b>0.01</b>
Herzschrittmacher /CRT, n(%)	5 (4.3)	1 (1.8)	4 (6.5)	0.37
Chronische Niereninsuffizienz, n(%)	20 (17)	8 (15)	12 (19)	0.62
Lebererkrankung, n(%)	1 (0.9)	1 (1.8)	0 (0)	0.46
Erhaltene CPR, n(%)	83 (66)	37 (69)	46 (74)	0.45
Index Ereignis ACS, n(%)				
STEMI	82 (71)	40 (74)	42 (68)	0.54
NSTEMI	34 (29)	14 (26)	20 (32)	0.45
Rhythmus bei Index Ereignis, n(%)				
<i>Sinusrhythmus</i>	57 (50)	31 (59)	26 (42)	
<i>Herzschrittmacher</i>	2 (1.7)	0 (0)	2 (3.2)	0.16
<i>Pulslose elektrische Aktivität</i>	9 (7.8)	4 (7.6)	8 (8.0)	
<i>Atriale Tachykardie</i>	13 (11)	7 (13)	6 (9.7)	

<i>Kammerflimmern</i>	25 (22)	8 (15)	17 (27)
<i>Ventrikuläre Tachykardie</i>	4 (3.5)	0 (0)	4 (6.5)
<i>Asystolie</i>	1 (0.9)	0 (0)	1 (1.9)
<i>Bradykardie</i>	4 (3.5)	2 (3.7)	2 (3.2)

Die Daten sind in Form eines Median [IQR] oder als Anzahl (%) dargestellt. Die P-Werte entstammen einem Wilcoxon-Rangsummentest oder dem exakten Fischer-Test. BMI - Body-Mass-Index; pAVK - periphere arterielle Verschlusskrankheit; MI – Myokardinfarkt; PCI - Perkutane koronare Angioplastie; KHK - koronare Herzkrankheit; CABG - Koronararterien-Bypass; LV-EF - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CRT - Kardiale Resynchronisationstherapie; CPR - Kardiopulmonale Reanimation; ACS - Akutes Koronarsyndrom; STEMI - ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI - Nicht-ST-Hebungsinfarkt

### 3.2 Periprozedurale Charakteristika

Die periprozeduralen Merkmale der perkutanen Interventionstherapie sind in Tabelle 2 aufgelistet. Hinsichtlich der Zeitdifferenzen zwischen Aufnahme und Ballondilatation ist diese Differenz im Falle der Impella®-Gruppe etwas kürzer als im Falle der IABP-Gruppe (111 [71-262] Minuten vs. 121 [60 – 196] Minuten,  $p=0,42$ ), während die Zeitdifferenz zwischen Beginn der Symptome und Deviceimplantation bei der Impella®-Population etwas größer im Vergleich zur IABP-Population war (144 [107-364] Minuten vs. 121 [82-228] Minuten;  $p=0,17$ ). Dennoch waren die Unterschiede in den Zeitdifferenzen statistisch nicht signifikant. Im Falle der Lactatdehydrogenase ist dieser Wert in der Population, die eine Impella® erhielt im Vergleich zur Population, die eine IABP erhielt, weitaus höher (730 [555-1389] U/l vs. 447 [321-737] U/l;  $p=<0,001$ ). Somit stellt die Lactatdehydrogenase im Falle der periprozeduralen Charakteristika neben der CK max. den einzigen Parameter dar, der sich innerhalb der beiden Gruppe statistisch signifikant voneinander unterscheidet. Dies kann eventuell auf die hämolysierenden Eigenschaften der Impella® zurückgeführt werden, die in der Literatur vorbeschrieben sind.<sup>63</sup>

**Tabelle 2: Periprozedurale Charakteristika**

	<b>IABP</b> <b>N= 54</b>	<b>Impella®</b> <b>N= 62</b>	<b>P-Wert</b>
Aufnahme			
SAPS Score	60 [48-74]	68 [47-79]	0.16
IABP-Shock II risk score, n(%)			
<i>Niedrig (0-2)</i>	17 (34)	23 (38)	0.68
<i>Intermediär (3-4)</i>	23 (46)	27 (44)	0.85
<i>Hoch (5-9)</i>	10 (20)	11 (18)	0.79
Laktat, mg/dl, Median, [IQR]	49 [23-77]	60 [32-95]	0.09
Kreatinin, mg/dl, Median, [IQR]	1.37 [1.08-1.89]	1.39 [1.14-1.75]	0.93
LDH, U/l, Median [IQR]	447 [321-737]	730 [555-1389]	<b>&lt;0.001</b>
pH, Median [IQR]	7.22 [7.12-7.36]	7.25 [7.12-7.35]	0.59
Hämoglobin, g/dl, Median, [IQR]	13.7 [11.8-14.6]	13.5 [12.1-14.3]	0.86
Glucose, mg/dl, Median [IQR]	302 [226-407]	340 [261-429]	0.18
CK max. U/l, Median, [IQR]	1330 [473-4626]	2822 [887-6355]	<b>0.04</b>
CK-MB max., U/l, Median, [IQR]	221 [68-544]	336 [109-680]	0.19
Door-to-Balloon (min), Median, [IQR]	121 [60-196]	111 [71-262]	0.42
Aufnahme bis Deviceimplantation (min), Median, [IQR]	121 [82-228]	144 [107-364]	0.17
Device Implantation vor Stenting erfolgt, n(%)	29 (54)	34 (55)	1.00
TIMI Fluss bei Baseline, n (%)			0.30

<i>TIMI 0</i>	34 (63)	41 (66)	
<i>TIMI I</i>	12 (22)	17 (27)	
<i>TIMI II</i>	0 (0)	1 (1.6)	
TIMI Fluss 3 nach Revaskularisierung	31 (57)	47 (76)	0.06

Die Daten sind in Form eines Median [IQR] oder als Anzahl (%) dargestellt. Die P-Werte entstammen einem Wilcoxon-Rangsummentest oder dem exakten Fischer-Test. CRP - C-reaktives Protein; LDH - Lactatdehydrogenase; CK max. – maximale Creatinekinase; CK-MB max. – maximale Creatinkinase Isoform MB; TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction (Klassifikation)

### 3.3 Behandlungscharakteristika während des Krankenhausaufenthaltes

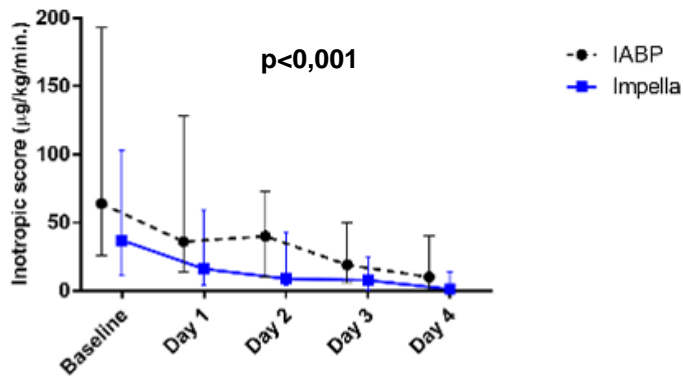
Die Abbildung 10 A zeigt den Bedarf an Katecholaminen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation in Form des Inotropic Scores. Patienten, die mit einer Impella® therapiert wurden, wiesen am ersten und dritten Tag im Vergleich zu denen, die eine IABP erhielten, einen signifikant geringeren Katecholaminbedarf auf (Tag 1: 37 [11-103] vs. 64 [26-193]; p=0,03 ; Tag 2: 16 [4,59] vs. 36 [14-128]; p=0,06 Tag 3: 8,9 [4-43] vs. 40 [9,9- 73], p=0,04). Dieser Unterschied mit einem geringeren Bedarf an Katecholaminen nach Impella®- Implantation ist numerisch auch am Tag 4 und Tag 5 zu beobachten (Tag 4: 7,7 [0,5-25] vs. 19 [6,1-50]; p=0,07; Tag 5: 1,3 [0,5-14] vs. 10 [1-40]; p=0,06). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass trotz Einsatz der Unterstützungssysteme die Dosen der Katecholamine bei stationärer Aufnahme hoch waren, eine Impella®- Therapie aber mit einer signifikant schnelleren Entwöhnung von der Katecholamintherapie über die ersten 4 Tage (p<0.001) assoziiert war (Abbildung 10 A). Diese Assoziation kann mit einer robusteren hämodynamischen Unterstützung durch das Impella®- System erklärt werden (2.5 bzw. 4.0 l/min vs. 0,5l/min mit einer IABP).

Die Therapie mit Katecholaminen beeinflusst einerseits das Herzzeitvolumen (Inotropika - HZV) wie auch den peripheren Widerstand (Vasopressoren - SVR) bzw. den mittleren

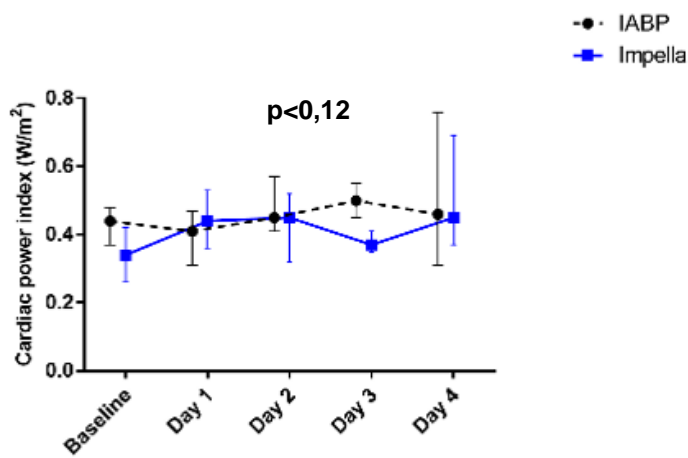
arteriellen Blutdruck (MABP). In Abbildung 10 B ist der Verlauf des CPi in den ersten Tagen nach stationärer Aufnahme dargestellt. Am ersten Tag nach Aufnahme konnte bei den Impella®-Patienten ein numerisch niedrigerer CPi festgestellt werden (0,34 [0,26-0,42] vs. 0,44 [0,35-0,48];  $p=0,07$ ). Hinsichtlich des zweiten und dritten Tages ab Aufnahme wurde zwischen den mit einer Impella® bzw. einer IABP therapierten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied dokumentiert, wobei am zweiten Tag die Werte der Impella®-Gruppe im Vergleich zur IABP-Gruppe tendenziell etwas höher lagen (Tag 2: 0,39 [0,31-0,49] vs. 0,44 [0,36- 0,53];  $p=0,35$ ; Tag 3: 0,44 [0,31- 0,52] vs. 0,45 [0,41- 0,57];  $p=0,29$ ). Am vierten Tag konnte bei den Impella®-Patienten ein statistisch signifikant niedrigerer CPi beobachtet werden (0,39 [0,34-0,47] vs. 0,50 [0,44-0,55];  $p=0,04$ ). Am fünften Tag waren die CPi-Werte wieder relativ ähnlich und statistisch nicht signifikant voneinander verschieden (0,46 [0,39-0,60] vs. 0,46 [0,34-0,64];  $p=0,92$ ). In der Impella® Gruppe zeigte sich ein Trend zu einer schnelleren Verbesserung des CPI am vierten Tag nach Implantation (Impella®: von 0.34w/m<sup>2</sup> [0.26-0.42] bei Aufnahme auf 0.45w/m<sup>2</sup> [0.37-0.69]; IABP: von 0.44 W/m<sup>2</sup> [0.37-0.48] bei Aufnahme auf 0.46 W/m<sup>2</sup> [0.31-0.76] am 4. Tag post-implantationem). Zusammenfassend war in beiden Patientenpopulationen bei signifikant niedrigen Katecholamindosen in der Impella®-Gruppe kein signifikanter Unterschied im Cardiac Power Index (CPI) nach Implantation eines MCS nachweisbar ( $p=0,12$ ). Interessanterweise zeigten sich zeitabhängige Unterschiede zwischen der Impella® und der IABP-Population hinsichtlich der LV-EF. Bei Aufnahme wies die Impella®, im Vergleich zur IABP-Population, eine signifikant niedrigere LV-EF vor (28 [20-35] vs. 34 [30-39],  $p=0,01$ ). Im klinischen Verlauf war dieser Unterschied nicht mehr vorhanden, die LV-EF bei Weaning war nicht mehr signifikant unterschiedlich voneinander (Impella® 30 [16-30] vs. IABP 29 [25-32],  $p=0,55$ , Abbildung 10 C). Insgesamt zeigte sich über den Verlauf eine signifikante Verbesserung der LV-EF bei der Impella®-Population ( $p<0,001$ , Abbildung 10 C).

**Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf von inotropem Score, CPi und LV-EF**

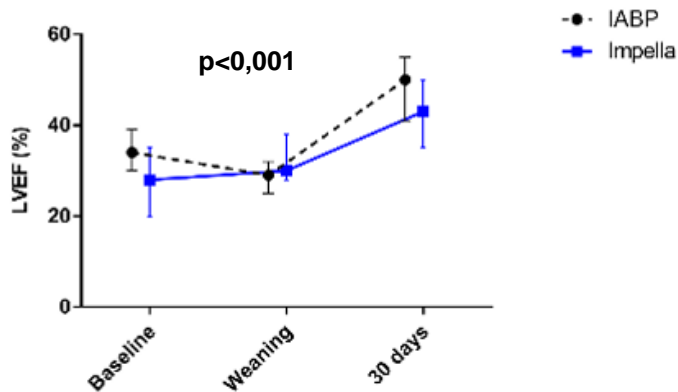
A.



B.



C.



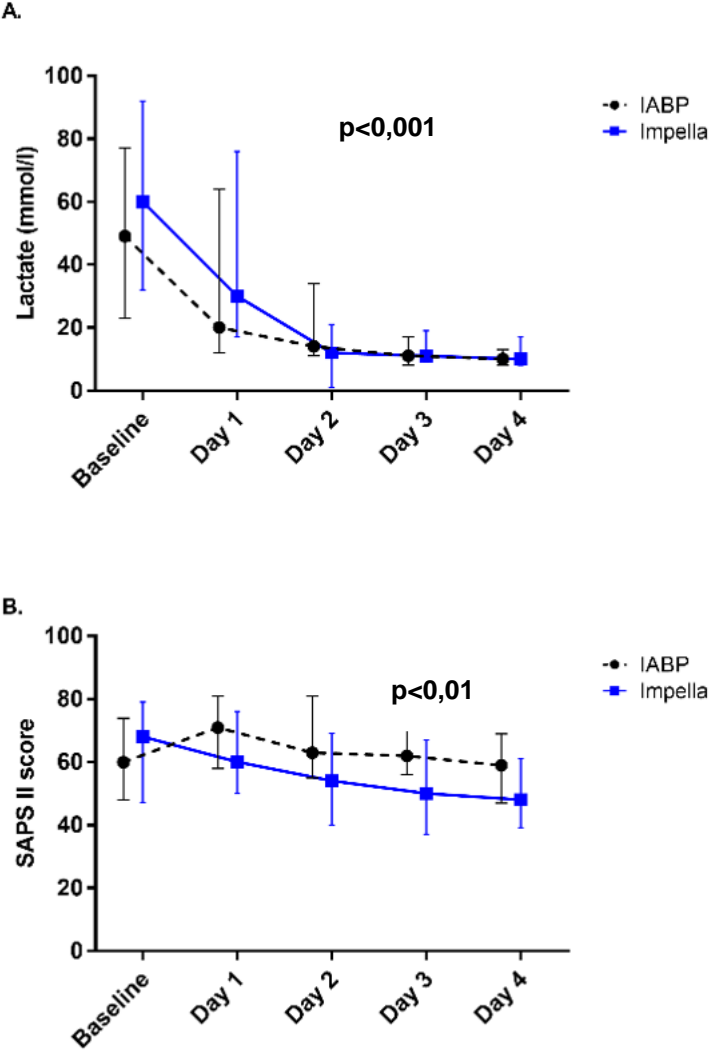
Dargestellt ist die zeitliche Entwicklung während des stationären Aufenthaltes der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) in % bei Aufnahme, Weaning und Entlassung (C) sowie des Cardiac Power Index in  $W/m^2$  (B) und des Inotropic Score (A) fünf Tage ab Aufnahme. Die Daten sind als Median sowie unterem und oberem Quartil dargestellt. Die p-Werte entstammen einem generalisierten linearen Modell unter Berücksichtigung zwischen und innerhalb der Differenz beider Gruppen.

In Abbildung 11 A ist der Verlauf der Serum-Lactatwertedargestellt. Dieser ist über den Zeitraum von vier Tagen in der Abbildung 11 A dargestellt. Serum-Laktat ist als allgemeiner Marker der Schwere der peripheren Minderperfusion im kardiogenen Schock als prospektiver Marker der Mortalität etabliert.<sup>2</sup> Hinsichtlich der Absolutwerte der Laktatkonzentrationen konnte an den Messpunkten zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied determiniert werden. Allerdings zeigt sich bereits am ersten Tag nach stationärer Aufnahme ein Trend zu niedrigeren Werten (Tag 1: 60 [32-92] vs. 49 [23-77];  $p=0,16$ ; Tag 2: 30 [17-76] vs. 20 [12-64];  $p=0,07$ ). In den folgenden Tagen lagen die Lactatwerte bereits im Normbereich (Tag 3: 12 [10-21] vs. 14 [11-34];  $p=0,45$ ; Tag 4: 11 [9-19] vs. 11 [8-17];  $p=0,69$ ; Tag 5: 10 [8-17] vs. 10 [8-13];  $p=0,38$ ). Zusammenfassend zeigt die Analyse über die Zeit einen signifikanten schnelleren Abfall der Lactatwerte nach Impella®- Implantation ( $p<0.001$ ).

In diesem Kontext ist auch der Verlauf der SAPS II Scores interessant. Es wird der Verlauf des SAPS II über vier Tage hinweg in Abbildung 11 B gezeigt. Während bei Aufnahme die Impella®-Patienten einen höheren SAPS II verglichen mit IABP-Patienten aufwiesen (Tag 1: 68 [47-79] vs. 60 [48-74];  $p=0,16$ ), sank der Punktwert im Falle der Impella®-Patienten an Tag zwei, während der SAPS II an Tag 2 im Falle der IABP sogar etwas anstieg (60 [50-76] vs. 71 [58-81];  $p=0,07$ ). Diese genannten Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Erst an Tag 3 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Populationen beobachtet werden. In beiden Gruppen ist an Tag 3 die durch den SAPS II beschriebene Krankheitsschwere weiter gesunken, wobei hier die mit einer Impella® therapierten Patienten einen statistisch signifikant niedrigeren SAPS II aufwiesen (54 [40-69] vs. 63 [55-81];  $p=0,02$ ). An den Tagen 4 und 5 ist der SAPS II weiter für beide Gruppen gesunken. Hier konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede dokumentiert werden, allerdings bleibt eine Tendenz zu niedrigeren SAPS II Werten in der Impella®-Population bestehen (Tag 4: 50 [37-67] vs. 62 [56-73];  $p=0,13$ ; Tag 5: 48 [39-61] vs. 59 [47-69];  $p=0,10$ ). Zusammenfassend lässt sich bezüglich des SAPS II feststellen, dass die Implantation eines Impella®-Unterstützungssystems zu einer signifikanten Verbesserung des SAPS II Scores über die Zeit und damit zu einer schnelleren Rekonvaleszenz der Patienten führte ( $p<0,01$ ).



**Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf von Laktat und SAPS II**



Dargestellt ist die zeitliche Entwicklung des Laktatwertes in mg/dl (A) und des Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) (B) fünf Tage ab Aufnahme. Die Daten sind als Median sowie unterem und oberem Quartil dargestellt. Die p-Werte entstammen einem generalisierten linearen Modell unter Berücksichtigung zwischen und innerhalb der Differenz beider Gruppen.

Ein Überblick zu den Behandlungscharakteristika während des Aufenthaltes auf der Intensivstation sowie zu klinischen Verlaufsparemtern ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Behandlungscharakteristika auf der Intensivstation**

	<b>IABP</b> <b>N= 54</b>	<b>Impella®</b> <b>N= 62</b>	<b>P-Wert</b>
Erhalt einer Mechanische Beatmung, n(%)	51 (94)	60 (96)	0.66
Dauer der der mechanischen Beatmung, in Stunden, median, [IQR]	36 [12-168]	24 [12-216]	0.73
Erhalt einer Dialyse, n(%)	21 (39)	24 (39)	1.00
Dauer der Dialyse, in Stunden, median, [IQR]	48 [24-84]	36 [12-240]	0.95
Dauer der Devicetherapie, in Stunden median, [IQR]	24 [12-36]	24 [12-36]	0.74
LV-EF bei Entlassung, median, [IQR]	30 [41-55]	43 [35-50]	0.17
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, in Tagen, median, [IQR]	3 [1-11]	3.5 [1-18]	0.57
Erfolgreiches Weaning, n(%)	30 (55)	36 (60)	0.70
LV-EF bei Weaning, median, [IQR]	29 [25-32]	30 [16-30]	0.55
Arrhythmien während der Devicetherapie, n(%)	17 (32)	17 (27)	0.68

<i>Atriale Tachykardie, n(%)</i>	7 (13)	7 (11)	0.78
<i>Ventrikuläre Tachykardie, n(%)</i>	4 (7.4)	6 (9.7)	0.75
<i>Kammerflimmern, n(%)</i>	5 (9.2)	2 (3.2)	0.24
<i>Bradykardie, n(%)</i>	2 (3.7)	3 (4.8)	1.00
<i>Follow-up Zeit, in Tagen, median, [IQR]</i>	4 [1-30]	19.5 [1-30]	

Die Daten sind in Form eines Median [IQR] oder als Anzahl (%) dargestellt. Die P-Werte entstammen einem Wilcoxon-Rangsummentest oder dem exakten Fischer-Test.  
LV-EF - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Anzahl an eingesetzten intensivmedizinischen Stabilisierungsmaßnahmen, wie mechanische Beatmung sowie Nierenersatzverfahren, waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Nahezu jeder Patient musste assistiert beatmet werden (insgesamt ca. 95%), während in beiden Gruppen 39% aller Patienten mit einem Nierenersatzverfahren therapiert wurden. Hinsichtlich der erfolgten Dauer der mechanischen Beatmung und des Nierenersatzverfahrens gibt es zwischen den beiden Populationen keinen statistisch signifikanten Unterschied, wobei die Patienten, die mit einer Impella® therapiert wurden, im Durchschnitt etwas kürzere Beatmungszeiten (24 [12-216] Stunden vs. 36 [12-168] Stunden;  $p=0,73$ ) aufwiesen sowie weniger Stunden mit einer Dialyse (36 [12-249] Stunden vs. 48 [24-84] Stunden,  $p=0,95$ ) behandelt wurden. Auch die Dauer der Liegezeit auf der Intensivstation wies keine statistisch signifikanten Unterschiede auf, die Impella®-Gruppe hielt sich im Durchschnitt einen halben Tag länger auf der Intensivstation auf, als es bei den IABP-Patienten zu beobachten war (3,5 [1-18] Tage vs. 3 [1-11] Tage,  $p=0,57$ ). Die Anzahl der Patienten, bei denen das Device erfolgreich entwöhnt werden konnte, ist in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Genauso besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der LV-EF bei bzw. kurz nach Weaning zwischen beiden Gruppen ( $p=0,55$ ).

Zusammenfassend zeigten sich während des stationären Aufenthaltes auf der Intensivstation ein signifikant schnelleres Weaning der Katecholamintherapie mit

signifikant verbessertem Abfall der Serumlaktatwerte und signifikanter Verbesserung der SAPS II Scores. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Anwendung maschineller Ersatzverfahren determiniert werden. Bezüglich der initial erniedrigten LV-EF bei Impella®-Patienten zeigte sich im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine signifikante Verbesserung verglichen mit Patienten, welche mit einer IABP therapiert wurden ( $p < 0,001$ ).

### **3.3 Sicherheit und Komplikationen**

Die Implantation der perkutanen mechanischen Unterstützungssysteme Impella® 2.5, Impella® CP und IABP verlief in allen eingeschlossenen Patienten erfolgreich. In der Impella®-Gruppe erhielten 19 (30,6 %) Patienten eine Impella® 2.5, 43 Patienten (69,4 %) wurden mit einer Impella® CP versorgt.

In Tabelle 4 sind die aufgetretenen Komplikationen während des stationären Aufenthaltes dargestellt. Die Inzidenz der Ereignisse war niedrig, so dass die Therapie als sicher charakterisiert werden kann. In beiden Gruppen sind sowohl zerebrale als auch kardiale Komplikationen dokumentiert. In der Impella®- und IABP-Gruppe erkrankte jeweils ein Patient im Verlauf an einem Schlaganfall, kardiale Ereignisse traten jeweils bei vier Patienten in beiden Gruppen auf. Weder die zerebralen noch kardialen Ereignisse unterscheiden sich signifikant voneinander, allerdings wies die IABP-Gruppe im Vergleich zu der Impella®-Gruppe etwas mehr Patienten auf, die einen myokardialen Reinfarkt erlitten (1 [1,6 %] vs. 3 [5,5 %],  $p = 0,33$ ), es zeigte sich bei kleinen Untersuchungszahlen aber kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch bezüglich der aufgetretenen Herzrhythmusstörungen während der Device-Therapie gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (17 [27 %] vs. 17 [32 %]). In 23,9 % aller Impella®-Patienten und in 29,6 % aller IABP-Patienten konnten Tachyarrhythmien festgestellt werden. Auch hier ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant ( $p = 0,68$ ). Weder in der Anzahl an dokumentierten Perikardergüssen und Perikardtampnaden noch stattgefundenen Delirien im Verlauf unterscheiden sich die beiden Populationen statistisch signifikant voneinander. Allerdings sind in der Impella®-Gruppe 5% mehr Delirien zu verzeichnen (10 [16%] vs. 6 [11 %],  $p = 0,59$ ).

Weder Extremitätenischämien noch disseminierte intravasale Koagulationen wurden in der IABP-Gruppe beobachtet. In der Impella®-Gruppe hingegen trat bei fünf Patienten eine Extremitätenischämie und bei drei Patienten eine DIC auf. Zwar waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant, allerdings ist hier eine gewisse Tendenz seitens der Impella® zu Extremitätenischämien zu sehen. In 70% aller Patienten, die eine Extremitätenischämie entwickelten, wurde eine Impella® CP implantiert, die restlichen 30% erhielten eine Impella® 2.5. Diese Daten weisen auf die Wichtigkeit der Schleusengröße (Impella® 2.5 12Fr, Impella® CP 13Fr, IABP 8Fr) als Determinante der Komplikationsrate hin. Die Rate an schwerwiegenderen Blutungen (BARC 3) war in der Impella®-Gruppe im Vergleich zur IABP-Gruppe höher, wenn auch dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (8 [13 %] vs. 2 [3,7 %]). Hinsichtlich leichter Blutungen (BARC 2) war die Anzahl der betroffenen Patienten sehr ähnlich (ein Patient in der IABP-Population und zwei Patienten in der Impella®-Population). Zusammenfassend war eine Impella®-Therapie mit einer erhöhten Anzahl peripherer Gefäßkomplikationen und schwerer Blutungen assoziiert, In diesem Zusammenhang ist die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) und gefrorenem Frischplasma (Fresh Frozen Plasma, FFP) während des stationären Aufenthaltes von Bedeutung. Sowohl EKs (4 [4-7] vs.3 [2-4]; p=0,03) als auch FFPs (2 [2-7] vs. 4 [2-6], p=0,60) wurden häufiger in der Impella®-Gruppe transfundiert. Hier ist auch der schon weiter oben erwähnte LDH-Wert bei Aufnahme zu erwähnen. Allerdings wurde bei keinem der Patienten eine klinisch relevante Hämolyse dokumentiert.

Zusammenfassend lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen bezüglich schwerer zerebraler und kardialer Ereignisse feststellen. Jedoch treten aufgrund der invasiveren Implantationstechnik periphere Gefäßkomplikationen wie Ischämie und schwere Blutungen in der Impella®-Population signifikant häufiger auf.

**Tabelle 4: Komplikationen**

	<b>IABP</b>	<b>Impella®</b>	<b>P-Wert</b>
	<b>N= 54</b>	<b>N= 62</b>	
Schlaganfall oder TIA, n(%)	1 (1.9)	1 (1.6)	1.00

Reinfarkt, n(%)	3 (5.5)	1 (1.6)	0.33
Perikarderguss, n(%)	3 (5.5)	1 (1.6)	0.33
Perikardtampnade, n(%)	2 (3.7)	2 (3.2)	1.00
DIC, n(%)	0 (0)	3 (2.6)	0.25
Delirium, n(%)	6 (11)	10 (16)	0.59
Extremitätenischämie, n(%)	0 (0)	5 (8)	0.06
Blutung BARC 2, n(%)	2 (3.7)	1 (1.6)	0.15
Blutung BARC 3, n(%)	2 (3.7)	8 (13)	0.15
Major adverse cardiac events, n (%)	4 (7.4)	4 (6.4)	1.00
Anzahl der gegebenen EKs, Mittelwert ± SD	3 [2-4]	4 [4-7]	<b>0.03</b>
Anzahl der gegebenen FFPs, Mittelwert ± SD	2 [2-7]	4 [2-6]	0.60

Die Daten sind in Form eines Median [IQR] oder als Anzahl (%) dargestellt. Die P-Werte entstammen einem Wilcoxon-Rangsummentest oder dem exakten Fischer-Test. TIA - transiente ischämische Attacke; DIC - Disseminierte intravasale Koagulation; BARC 2 - Bleeding Academic Research Consortium Typ 2; BARC 3 - Bleeding Academic Research Consortium Typ 3; EK - Erythrozytenkonzentrate; FFP - gefrorenes Frischplasma.

### 3.4 Mortalität nach 30 Tagen

Die 30 Tage-Mortalität ist in Tabelle 5, Tabelle 6 und Abbildung 12 zusammen mit den Todesursachen dargestellt. Die Abbildung 13 zeigt die Gesamtmortalität über den Verlauf der 30 Tage in Form einer Kaplan-Meyer Kurve.

Die Gesamtmortalität betrug 68% ohne einen signifikanten Unterschied in der Impella® und IABP-Gruppe (52% vs. 67%, p=0.13). Die häufigste Todesursache in beiden Gruppen war der kardiogene Schock (43%), allerdings starben numerisch weniger Patienten in der Impella®-Gruppe am kardiogenen Schock (36% vs. 52%, p=0.09). Andere Todesursachen stellen Multiorganversagen (MOV) aufgrund eines systemischen Inflammations-Syndroms (SIRS/Sepsis) und eine Therapielimitierung aufgrund eines

ausgeprägten, infausten hypoxischen Hirnschadens dar, Bei insgesamt 6,9% aller Patienten wurde eine Therapielimitierung wegen eines hypoxischen Hirnschadens zusammen mit den Angehörigen beschlossen, und die Anzahl der Limitierungen war in den beiden Therapiegruppen nicht signifikant verschieden (4,8% vs. 9,3%,  $p=0,47$ ). In einer Subgruppenanalyse nach Ausschluss der Therapielimitierungen zeigte sich ein starker Trend zu einer erniedrigten Sterberate im kardiogenen Schock in der Impella®-Gruppe (37% vs. 57%,  $p=0,05$ ). In der Kaplan-Mayer-Analyse war die Gesamtmortalität nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen. Dieses Phänomen persistierte, egal ob die Therapielimitierungen berücksichtigt wurden ( $p<0,17$ ) oder nicht ( $p<0,22$ ). Insgesamt wurde ein 15%iger Überlebensvorteil in der Impella®-Gruppe, der keine statistische Signifikanz erreichte, in unserer Studienpopulation determiniert.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten entsprechend des IABP-SHOCK II Risiko-Scores analysiert. 82% aller Impella®-Patienten und 80% aller IABP Patienten befanden sich in der niedrigen oder mittleren Risikogruppe. Die Mortalität betrug in dieser Subpopulation für die Impella®-Population 44%, in der IABP-Subgruppe betrug sie 57,5%. Die Mortalität der Subgruppe in der hohen Risikokategorie betrug im Falle der Impella®-Patienten 73%, im Falle der IABP-Population lag diese 80% (Abbildung 14).

Nach Stratifizierung entsprechend dem IABP-SHOCK II Risikoscore zeigte sich kein Überlebensvorteil der Impella®-Therapie in der Gesamtpopulation. Allerdings war ein Trend zu besserem Überleben in der Subgruppe mit niedrigem-mittlerem Sterberisiko in der Impella®-Gruppe zu verzeichnen, während in der Hochrisikogruppe die Überlebensraten in beiden Behandlungsgruppen gleich waren. Diese Beobachtung spricht für eine Vergeblichkeit („Futility“) der Impella®-Therapie in der Subgruppe der am schwersten erkrankten Patienten.

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Zeitpunkt der Revaskularisierung im Vergleich zur Deviceimplantation gesehen werden. Die hier vorliegende Studie konnte im Falle der Impella® Patienten herausfinden, dass 55% aller Impella®-Patienten das Device vor der Revaskularisierung erhalten haben, im Falle der IABP handelte es sich um 54% ( $p=0,52$ ). In der Impella® Population konnte folgendes beobachtet werden: Innerhalb der Gruppe, die das Device vor Revaskularisierung erhielt, verstarben von diesen 34 Patienten (55% der Gesamtanzahl

aller Impella® Patienten) insgesamt 17 Personen. Innerhalb der Gruppe, die die Revaskularisierung vor der Impella-Implantation erhielt (32 Fälle), sind 15 Personen verstorben. D.h. die Mortalität unterscheidet sich hier kaum voneinander, in der Gruppe die das Device vor Revaskularisierung erhielt verstarben 50,0 %, in der Gruppe die das Device nach der Revaskularisierung erhielten verstarben 53,6% ( $p=0,49$ ). Dennoch war der numerische Wert der Mortalität in der Gruppe, die das Device erst nach der Revaskularisierung erhielt, etwas höher. In der IABP Population konnte folgendes beobachtet werden: Innerhalb der Gruppe, die die IABP vor Revaskularisierung erhielt (54% der Gesamtanzahl aller IABP-Patienten), verstarben 19 Patienten. In der Subgruppe, die die IABP erst nach der Revaskularisierung erhielt, konnten 17 verstorbene Fälle identifiziert werden. Auch hier war die Mortalität also sehr ähnlich (68% in der Gruppe, die das Device nach Revaskularisierung erhielten und 65,5% für diejenigen, die das Device vor Revaskularisierung erhielten,  $p=0,54$ ).

**Tabelle 5: Mortalität und Todesursachen nach 30 Tagen (mit Therapielimitierung)**

	<b>IABP N= 49</b>	<b>Impella® N= 62</b>	<b>P-Wert</b>
Gesamtmortalität, n (%)	36 (67 )	32 (52 )	0.13
Tod durch kardiogenen Schock, n	28 (52)	22 (36 )	0.09
Tod durch SIRS, n (%)	0 (0 )	2 (3.2 )	0.49
Tod durch Sepsis, n (%)	0 (0 )	1 (1.6 )	0.49
Tod durch Multiorganversagen, n	3 (5.6 )	4 (6.5 )	1.00
Therapielimitierung, n (%)	5 (9.3 )	3 (4.8 )	0.47
Schlaganfall, n (%)	1 (1.9%)	1 (1.6 )	1.00
MACE, n (%)	4 (7.4%)	4 (6.5%)	1.00

Die Daten als Anzahl (%) dargestellt. Die P-Werte entstammen dem exakten Fischer-Test. SIRS – Systemic inflammatory response syndrome; MACE – Major adverse cardiac events

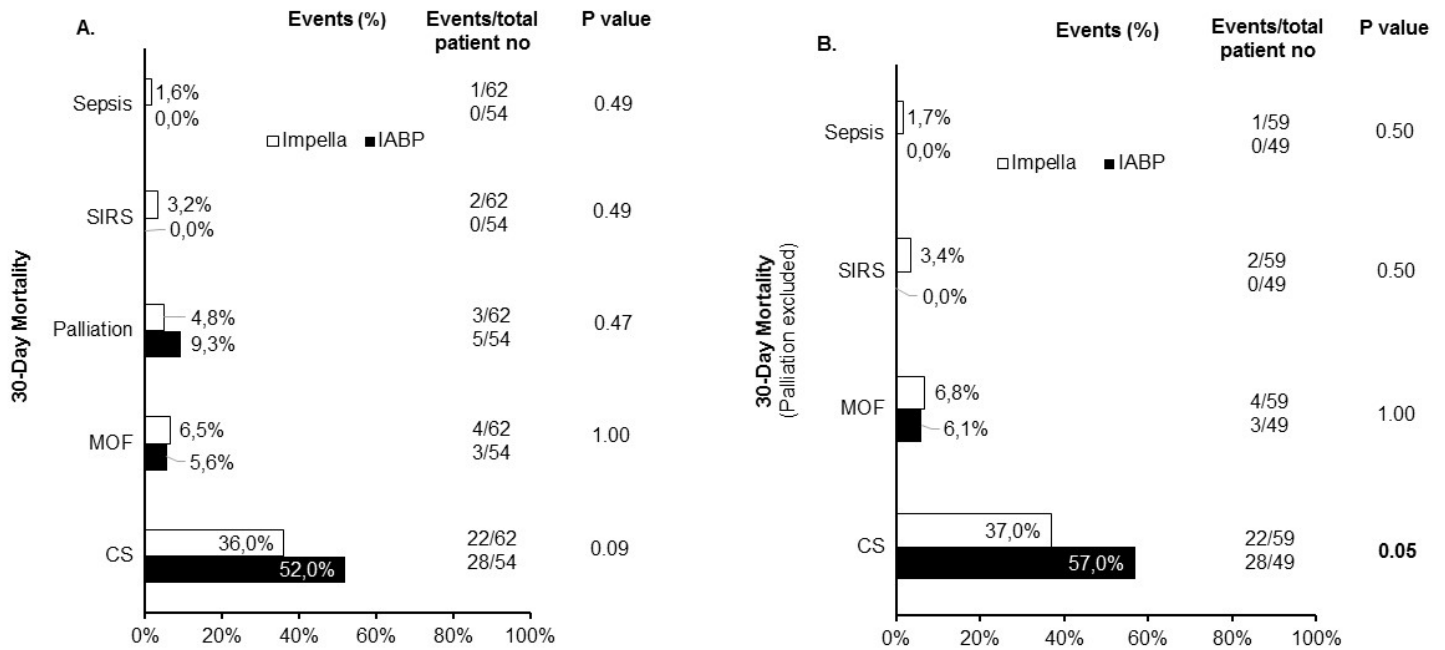


**Tabelle 6: Mortalität und Todesursachen nach 30 Tagen (ohne Therapielimitierung)**

	<b>IABP N= 49</b>	<b>Impella® N= 59</b>	<b>P-Wert</b>
Gesamtmortalität, n (%)	31 (63 )	29 (49 )	0.17
Tod durch kardiogenen Schock, n (%)	28 (57 )	22 (37 )	<b>0.05</b>
Tod durch SIRS, n (%)	0 (0 )	2 (3.4 )	0.50
Tod durch Sepsis, n (%)	0 (0 )	1 (1.7 )	0.50
Tod durch Multiorganversagen, n (%)	3 (6.1 )	4 (6.8 )	1.00

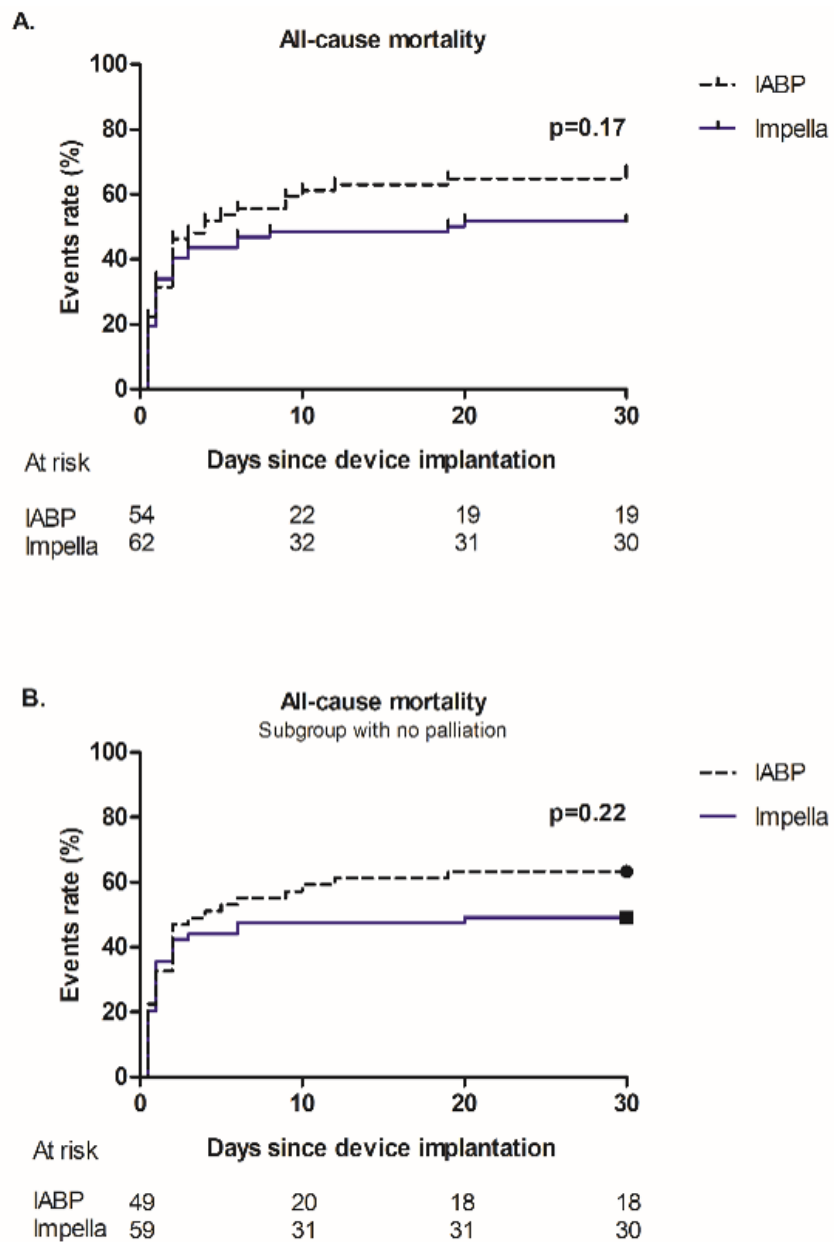
Die Daten als Anzahl (%) dargestellt. Die P-Werte entstammen dem exakten Fischer-Test.  
SIRS – Systemic inflammatory response syndrome; MACE – Major adverse cardiac event

**Abbildung 12: Todesursachen**



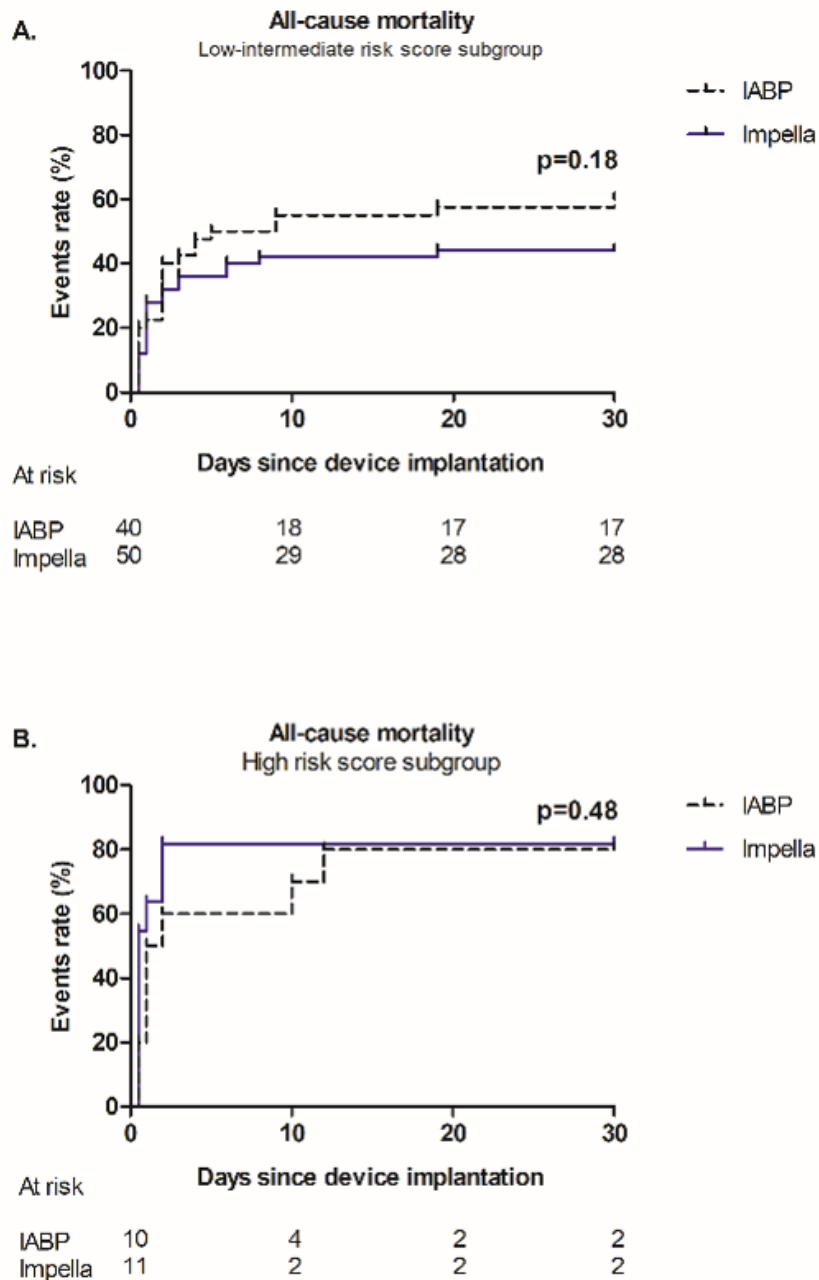
Dargestellt sind die Todesursachen 30 Tage ab Aufnahme mit (A) und ohne Therapielimitierung (B) Die Daten sind als absolute Anzahl (Events/total patient no) und Prozentwerte (Events (%)) präsentiert. Die P-Werte entstammen einem exakten Fischer Test. SIRS – Systemic inflammatory response syndrome ; Palliation – Therapielimitierung ; MOF – Multiorganversagen ; CS – Kardiogener Schock

**Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf des Überlebens**



In Abbildung 13 ist das Überleben beider Devicegruppen 30 Tage ab Aufnahme mit (A) und ohne Therapielimitierung (B) dargestellt. Weiterhin sind Patienten unter Risiko („At risk“) an den jeweiligen Zeitpunkt beider Devicegruppen gezeigt. Die P-Werte entstammen einem Logrank-Test.

**Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf des Überlebens nach Risikogruppe**

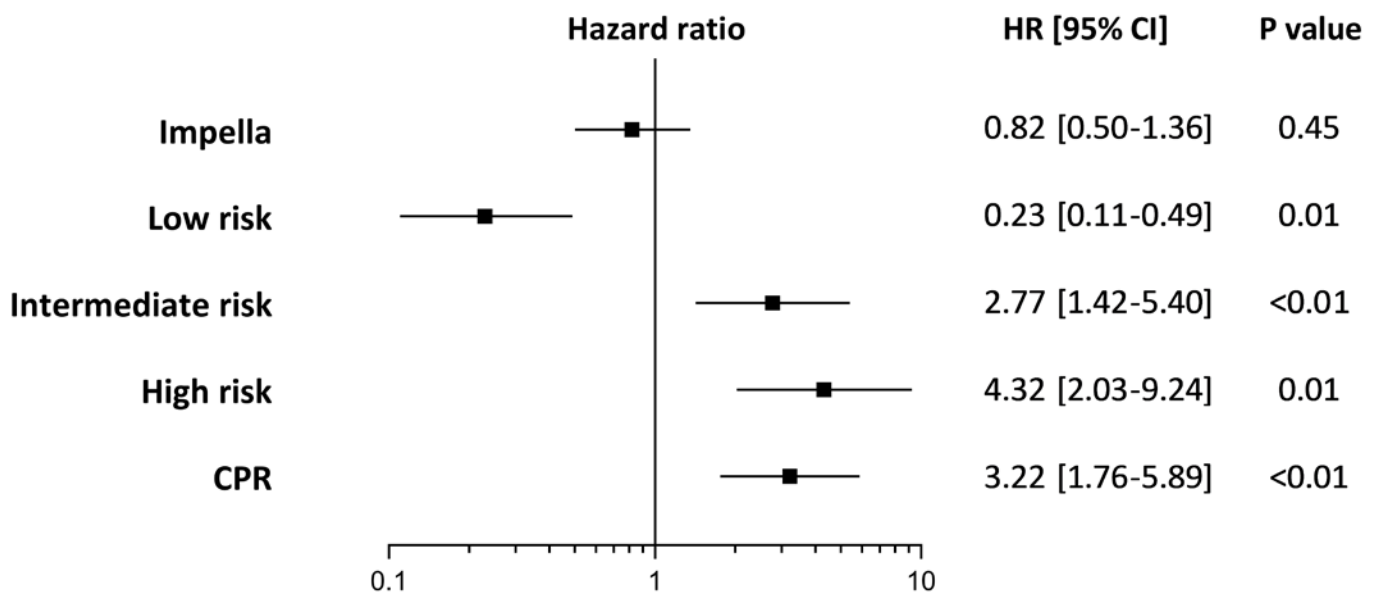


In Abbildung 14 ist das Überleben beider Devicegruppen 30 Tage ab Aufnahme der niedrig bis mittleren Risikogruppe (A) und der hohen Risikogruppe (B) dargestellt. Weiterhin sind Patienten unter Risiko („At risk“) an den jeweiligen Zeitpunkten beider Devicegruppen gezeigt. Die P-Werte entstammen einem Logrank-Test.

## Unabhängige Prädiktoren der Mortalität

Da aufgrund der geringen Patientenzahl keine propensity-matched Analyse durchgeführt werden konnte, sollten unabhängige Prädiktoren für die Mortalität mittels multivariater Analyse definiert werden. Die multivariate Analyse untersuchte als unabhängige Prädiktoren vor allem den IABP Shock Risk Score II, den Erhalt einer CPR sowie den Effekt der Impella®. Die Ergebnisse der Analyse sind in der Tabelle 7 dargestellt. Sowohl ein Zustand nach CPR als auch die Risikokategorien des IABP Shock II Risk Score konnten als unabhängige Prädiktoren für die Mortalität im kardiogenen Schock aufgrund eines akuten Koronarsyndroms identifiziert werden. Für die Therapie mit einer Impella®-Mikroaxialpumpe zeigte sich keine Signifikanz (hazard ratio [HR] 0.82, 95% confidence interval [CI] 0.50-1.36,  $p=0.45$ ).

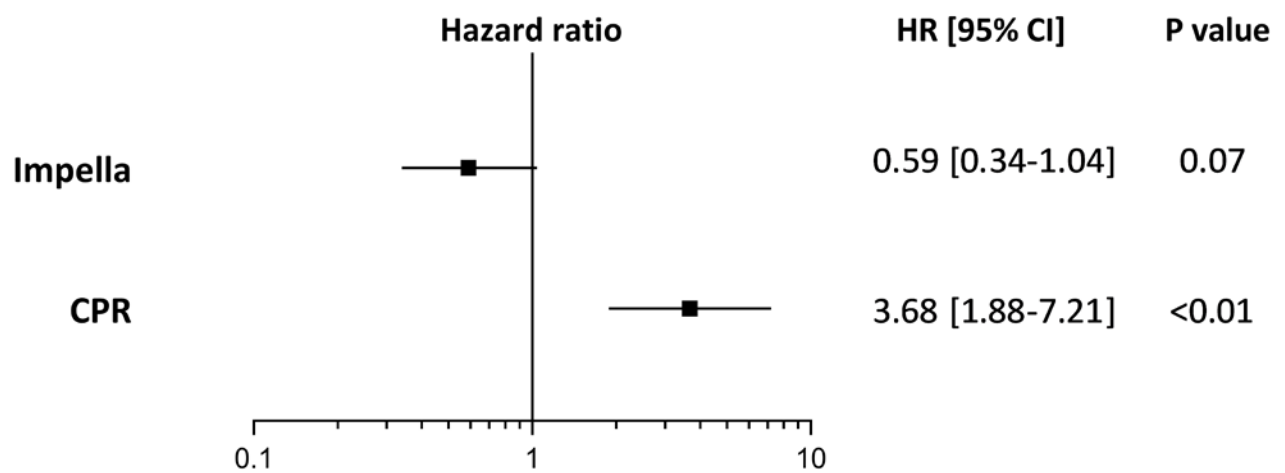
**Tabelle 7: Unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität nach 30 Tagen**



Die Hazard ratios (HR) entstammen einer Cox Regressionsanalyse mit einem 95% Konfidenzintervall (CI). CPR – kardiopulmonale Reanimation

Auch nach Stratifizierung nach dem IABP-SHOCK II Risikoscore zeigte sich in der Subgruppe mit einem niedrigen bis mittleren IABP Shock II Risk Score kein Überlebensvorteil durch eine Impella®- Therapie (HR 0.59, 95% CI 0.34 to 1.04; p=0.07, Tabelle 8). Eine durchgemachte CPR hatte hingegen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

**Tabelle 8: Unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität nach 30 Tagen in der Subgruppe mit niedrigem bis mittlerem IABP Shock II Risk Score**



Die Hazard ratios (HR) entstammen einer Cox Regressionsanalyse mit einem 95% Konfidenzintervall (CI). CPR – kardiopulmonale Reanimation

## 4 Diskussion

### 4.1 Einflussfaktoren auf den klinischen Nutzen der Impella®

In dieser Studie wurden die Effekte der perkutanen hämodynamischen Kreislaufunterstützung mit der Impella® im Vergleich zur IABP bei Patienten im kardiogenen Schock auf dem Boden eines akuten koronaren Syndroms auf die Mortalität nach 30 Tagen untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Mortalität beider Patientengruppen nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich ein Trend zu einer höheren Überlebensrate in der Impella®-Population. Der absolute Mortalitätsunterschied von 15% in unserer Analyse bedeutet, dass in einer randomisierten Studie mit diesem Krankheitsbild für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% 450 Patienten eingeschlossen werden müssten, um einen signifikanten Mortalitätsvorteil der Impella®-Therapie nachzuweisen. In diesem Kontext unterstreichen mehrere Surrogatparameter der Schwere des kardiogenen Schocks, wie z.B. die Dynamik der Serum-Lactatwerte, der Katecholaminbedarf der Patienten, die Verbesserung des SAPS II sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) den überlegenen hämodynamischen Effekt der Impella® verbunden mit einer Verbesserung der klinische Situation der Patienten. Insbesondere starben in der Impella®-Population im Vergleich zur IABP weniger Patienten ursächlich aufgrund eines akuten kardiogenen Schocks.

Der kardiogene Schock auf dem Boden eines akuten koronaren Syndroms bleibt eine Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität (je nach Krankheitsschwere) einhergeht.<sup>65</sup> Nach dem Versagen der Therapiestrategie mit einer IABP, die in der IABP-SHOCK II Studie keinen Überlebensvorteil gegenüber einer medikamentösen Standard-Therapie im kardiogenen Schock aufgrund eines akuten Koronarsyndroms zeigte und auch nicht zur Beeinflussung von Surrogatparametern des Schocks führte<sup>1</sup>, sind alternative Verfahren der perkutanen mechanischen Herz-Kreislaufunterstützung wie die Mikro-Axialpumpen (Impella®) und die Zentrifugalpumpen (veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO) in den Vordergrund gerückt. Diese sollen trotz der höheren Invasivität im Vergleich zur IABP eine bessere hämodynamische Unterstützung bieten.

Pathophysiologisch ergeben sich seitens der Impella® im Vergleich zur VA-ECMO theoretisch Vorteile im Verringern der Volumenüberladung im Herzen durch ein besseres „Entladen“ bzw. „Abpumpen“ („Unloading“) des linken Ventrikels (Senkung des linksventrikulären Volumens und Drucks). Die VA-ECMO steigert vor allem die Nachlast des Herzens mit konsekutiv erhöhtem LVEDP und erhöhter Wandspannung mit konsekutiv erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch und höherer pulmonaler Kongestion. Zum linksventrikulären Venting und zur Therapie eines ggf. durch die Therapie induzierten Lungenödems müssen hier zusätzliche Strategien eingesetzt werden (z.B. VAV-ECMO mit arteriovenösem Shunt in die V. carotis zur Lungenperfusion, ECMELLA – Implantation einer Impella® zusätzlich zur ECMO zum ventrikulären Unloading).<sup>67</sup> Neuere Outcome-Daten bezüglich des Einsatzes einer VA-ECMO während eines kardiogenen Schocks zeigen, dass nur in 56% aller Patienten ein erfolgreiches Weaning stattfand und die Krankenhaussterblichkeit bei ca. 70 % lag.<sup>66</sup>

Das linksventrikuläre Unloading führt zur Verringerung des LV-Volumens und des LV-Druckes, was über eine verminderte Wandspannung zu einem Absinken des mikrovaskulären Widerstandes mit Verbesserung der koronaren Durchblutung.<sup>80</sup> Gleichzeitig führt die verringerte myokardiale Wandspannung zur Senkung der Auswurfleistung („das Herz ruht sich aus“) und zu einem verringerten Sauerstoffverbrauch.<sup>51,68</sup> Präklinische Untersuchungen an Tiermodellen zeigten eine geringere Infarktausdehnung trotz längerem arteriellen Verschluss, wenn ein Abpumpen von Blut aus dem linken Ventrikel stattfand.<sup>68</sup> Dies bedeutet, dass wesentliche kardioprotektive Effekte der Impella® durch eine Senkung der kardialen Nachlast vermittelt werden, während die VA-ECMO eher die Nachlast erhöht.

Dennoch konnte die in der Einleitung schon vorgestellte „IMPRESS“-Studie keinen Überlebensvorteil seitens der Impella®-Patienten feststellen. Weiterhin hat sich eine kürzlich publizierte Metaanalyse mit der Effektivität der Impella® bei kardiogenem Schock auseinandergesetzt. Hierzu wurden im Rahmen dieser Metanalyse vier randomisierte Studien überprüft.<sup>69</sup> Zwei der in der Metanalyse behandelten Studien untersuchten die Impella® (einmal die Impella® CP<sup>92</sup> und einmal die Impella® 2.5<sup>91</sup>) und zwei weitere das TandemHeart<sup>89,90</sup>. Als Vergleichsgruppe diente in allen vier Studien die IABP. Hinsichtlich der Mortalität nach 30 Tagen konnte zwischen allen Therapiegruppen und der jeweiligen Vergleichsgruppe (IABP) kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden, die



Gesamtmortalität betrug in der Population, die ein mechanisches Unterstützungsdevice erhielt, 45,5 %, während die Population, die eine IABP erhielt, eine Gesamtmortalität von 45,1 % aufwies. Bezüglich hämodynamischer und metabolischer Parameter konnte festgestellt werden, dass die Unterstützungsdevice-Population im Vergleich zur IABP-Population statistisch signifikant höhere mittlere arterielle Blutdrücke und niedrigere Laktatwerte aufwies. Der Cardiac Index sowie der pulmonalkapilläre Verschlussdruck waren in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich voneinander. Ähnlich wie in der Studie dieser Dissertation konnten also Unterschiede in den Laktatwerten und anderen Surrogat-Parametern des kardiogenen Schocks nachgewiesen werden. Dennoch blieb das Ergebnis hinsichtlich eines Überlebensvorteils durch die Impella® negativ. Limitierend in all diesen Analysen ist die geringe Patientenzahl, die einer Mortalitätsanalyse entgegen steht. In diesem Kontext befasste sich eine Metanalyse aus diesem Grund mit drei randomisierten und kontrollierten Studien, welche den Effekt der Impella® im Vergleich zur IABP bei Patienten im kardiogenen Schock verglich.<sup>81</sup> Auch hier sind zu geringe Patientenzahlen (n=95, 49 Impella® und 46 IABP Patienten) für eine statistische Analyse limitierend.

Probleme bzw. Limitationen der „IMPRESS“-Studie und der Metanalyse könnten also z.B. die Anzahl der rekrutierten Patienten sein. So ist in der „IMPRESS“-Studie ein Mortalitätsunterschied zwischen Impella®- und IABP-Population von 4% beobachtet worden. Eine zu kleine Stichprobe kann selbst bei einem vorhandenen Effekt selbigen nicht erfassen („underpowered study“). So argumentieren Zeymer und Thiele, dass die „IMPRESS“-Studie 2500 Patienten im kardiogenen Schock rekrutieren müsste, um einen statistisch signifikanten Effekt nachweisen zu können.<sup>65</sup> Ein weiterer Punkt betrifft die Selektion der Patienten. Scoringsysteme wie der IABP-SHOCK II Risk Score machen deutlich, dass allein die Diagnose des kardiogenen Schocks nicht ausreichend ist, um eine dezidierte Prognose bezüglich der Mortalität zu stellen, sondern vielmehr verschiedene Stufen der Krankheitsschwere des kardiogenen Schocks existieren. In diesem Zusammenhang weist die „IMPRESS“-Studie eine 6-Monatsmortalität von 50% auf, was darauf hinweist, dass sich die Patienten nicht im schweren kardiogenen Schock befunden haben, da man ansonsten eine höhere Mortalität nach 6 Monaten erwarten würde<sup>60</sup>, andererseits wurde bei einem großem Teil der Patienten ein Herzstillstand beschrieben. Die Selektion und Unterscheidung der Patienten gemäß ihrer

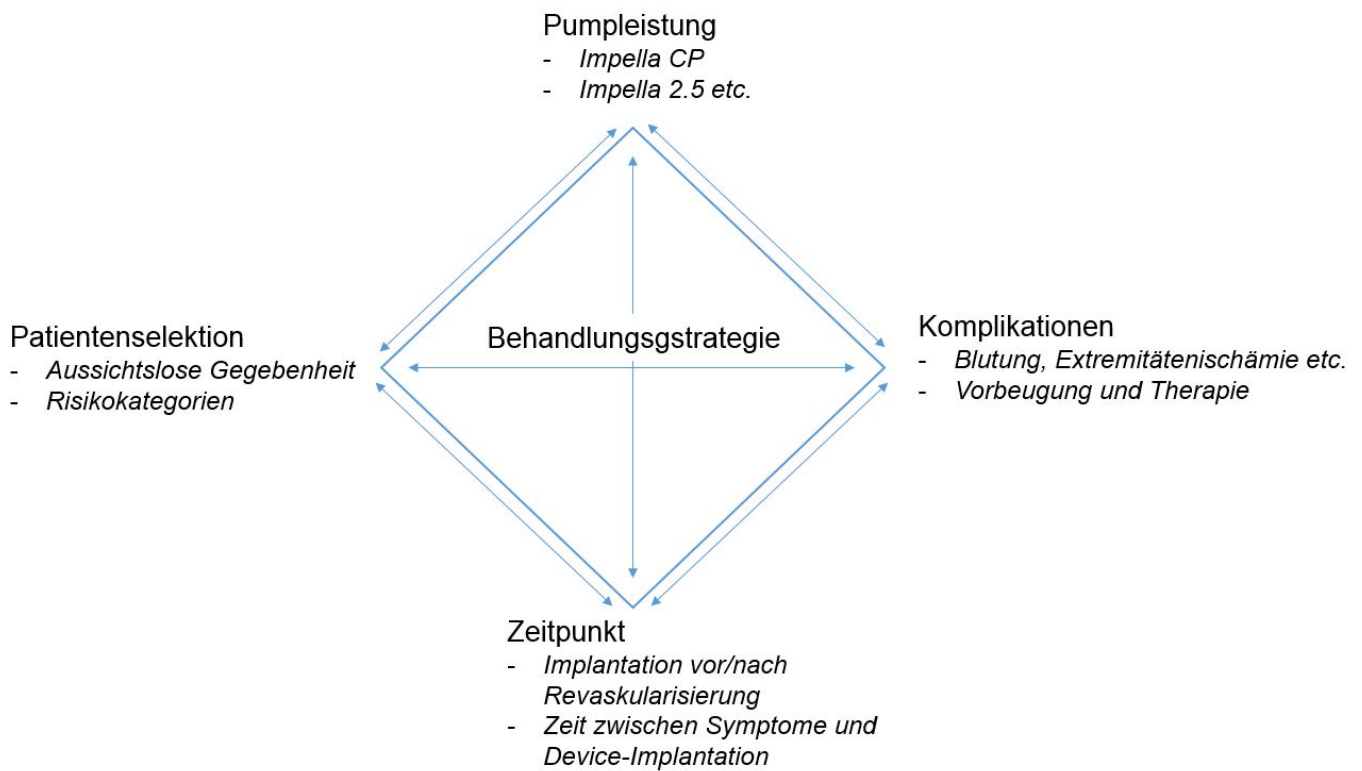
Krankheitsschwere ist also demnach elementar wichtig, um einen differenzierteren Überblick über die Effektivität mechanischer Unterstützungssysteme bei Patienten mit verschiedener kardiogener Schockschwere zu erhalten. Auf die Heterogenität einer Population und damit einhergehenden Variabilität der einzelnen Endergebnisse muss also Rücksicht genommen werden, da auch ungefähr 50% aller Patienten ohne ein mechanisches Unterstützungssystem überleben<sup>1</sup>. Auf der anderen Seite ist womöglich ein Einsatz einer Impella® bei einem sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium oder einer hypoxischen Hirnschädigung (z.B. im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation) vergeblich.

Der Zeitpunkt des Einsatzes des kardialen Unterstützungssystems spielt neben der Patientenselektion für eine bedeutende Rolle für den weiteren klinischen Verlauf. In diesem Zusammenhang konnten experimentelle und Kohortenstudien zeigen, dass eine frühe Implantation der Impella® noch vor der Revaskularisierung des für den Infarkt verantwortlichen Koronargefäßes („Culprit Lesion“) mit einer verringerten Infarktausdehnung, einer besseren LV-EF und einer verminderten Mortalität einhergeht.<sup>70,71</sup> Neben der Patientenselektion spielt also auch der Zeitpunkt der Implantation (vor bzw. nach perkutaner koronarer Intervention) eine Rolle. Die Daten dieser Arbeit zeigten einen zu beobachtenden Trend, der nahelegt, dass eine Implantation des Device vor der Revaskularisierung mit numerisch höheren Überlebensraten einhergeht, wenn auch dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant ist. Allerdings sind auch hier die Aussagen diesbezüglich bzw. bezüglich der Mortaliätsdifferenz aufgrund der kleinen Stichprobe limitiert bzw. abgeschwächt.

Als letzter Punkt soll auch die Pumpkapazität des jeweiligen Unterstützungsdevice angeführt werden. Je nach Device unterscheidet sich maximale Pumpleistung. So ist es der Impella® 2.5. möglich, 2,5 L/min zu pumpen, während die Impella® CP 3,5 L/min pumpen kann.

Einen Überblick zu den verschiedenen möglichen Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit einer Therapie mit einer Impella® gibt Abbildung 15.

**Abbildung 15: Einflussfaktoren auf die Therapie mit einer Impella®**



Die Grafik stellt einen Überblick zu den Einflussfaktoren dar, die die Therapie mit einer Impella® beeinflussen. Es werden zur groben Einteilung vier Überpunkte der Einflussfaktoren mit jeweils zwei Unterpunkten gezeigt. Angelehnt an die Abbildung von Zeymer und Thiele bezüglich des Einsatzes von mechanischen Unterstützungssystemen.<sup>65</sup>

## 4.2 Der Zeitpunkt als Einflussfaktor

Der Zeitpunkt der Impella®-Implantation kann für den klinischen Outcome relevant sein. Zunächst ist die Zeit zwischen Beginn der Symptome und erfolgter Revaskularisierung von Interesse. Je kürzer dieses Zeitintervall ist, desto besser die Prognose, da die Ischämiezeit des Herzens so verkürzt wird.<sup>5</sup> In dieser Studie war diese Zeitdifferenz in beiden Gruppen ähnlich, dieser Einflussfaktor kann also die Diskrepanz in der Mortalität nicht erklären.

Ein weiterer Punkt bezüglich des Zeitpunktes als Einflussfaktor ist die Reihenfolge der perkutanen Revaskularisierung und der Deviceimplantation. Wie schon oben erwähnt, gibt es Hinweise auf eine bessere Prognose bei früher Impella®-Implantation noch vor perkutaner Intervention. Eine frühzeitige Impella®-Implantation soll über ein ventrikuläres Unloading die Drücke im linken Ventrikel und damit auch in der Lunge (PCPW) senken, den Sauerstoffbedarf des Herzens vermindern sowie den Koronarfluss verstärken, gleichzeitig aber die hämodynamische Situation über die Erhöhung des Herzminutenvolumens (2.5-4 l/min) und des Blutdruckes verbessern. Im Falle der „IMPRESS“-Studie erhielten alle Patienten ein Device erst nach erfolgter bzw. abgeschlossener perkutaner Intervention.

In der vorliegenden Studie wurde in 55% aller Impella®-Patienten das Device vor der koronaren Intervention implantiert. In der IABP-Gruppe betrug diese Rate 54%. Es gibt viele Indizien hinsichtlich eines verbesserten Outcomes beim Abpumpen („Unloading“), besonders wenn dies vor der Revaskularisierung geschah.<sup>71,87</sup> O'Neill et al. untersuchten 154 Patienten (rekrutiert von insgesamt 38 verschiedenen Krankenhäusern in der USA, USpella Register), die im Rahmen eines kardiogenen Schocks auf dem Boden eines Myokardinfarktes eine perkutane Intervention und eine Impella® 2.5 erhielten.<sup>71</sup> Verglichen wurden zwei Populationen, 63 Patienten die eine Impella®-Implantation vor perkutaner Intervention und 91 Patienten die eine Impella® nach perkutaner Intervention erhalten haben. Als primärer Endpunkt diente die Überlebensrate bei Entlassung. Im Falle der Population, die eine Impella® vor perkutaner Intervention erhielt, betrug die Überlebensrate 65,1%, für die Gruppe, die eine Impella® nach Revaskularisierung erhielt, betrug diese 40,7% (p= 0,003). Es überlebten statistisch signifikant mehr

Patienten in der Gruppe, die eine Impella® vor perkutaner Intervention erhielten. O'Neill et al. argumentieren, dass das aktive Abpumpen den linken Ventrikels („Unloading“) den Vorwärtsfluss verbessern und so die Abwärtsspirale des Schocks mit verbesserter Hämodynamik verhindern können.<sup>71</sup> Auch für die IABP gibt es entsprechende Vermutungen, wobei hier keine Übersetzung in ein verbessertes klinisches Outcome zu sehen ist.<sup>82</sup> Weiterhin gibt es auch die Option, zunächst eine Ballondilatation im verschlossenen Koronargefäß durchzuführen, dann die Impella® zu implantieren und als letzten Schritt einen Stent in das zuvor dilatierte Gefäß zu setzen. Die Idee hierbei wäre, erst das ursächliche Problem durch die Dilatation des verschlossenen Gefäßes anzugehen, um danach die Impella® zu implantieren. Dadurch kann nun ein Fluss durch die Impella® aufgebaut und eine bessere Perfusion für Herz und Körper erzielt werden, um dann als letztes das Gefäß mit einem Stent zu stützen. Um den Effekt einer Deiceimplantation vor Revaskularisierung besser abschätzen zu können, werden hierfür weitere Untersuchungen gebraucht. Dabei wäre es von Vorteil, wenn nicht nur die Kategorisierung der Implantation des Device in vor und nach erfolgter Revaskularisierung geschieht, sondern auch zwischen Ballondilatation, Stentimplantation und Impella®-Implantation zu differenzieren. Aktuell läuft eine prospektive, multizentrische und randomisierte Studie, die Rolle eines Unloading durch eine Impella® CP vor perkutaner Intervention bei Patienten mit Myokardinfarkt untersucht.<sup>93</sup> Dafür erfolgt eine Randomisierung der Patienten in zwei Gruppen: Eine Gruppe erhält eine Impella®-Implantation 30 Minuten vor der Revaskularisierung während bei der anderen Gruppe eine Impella®-Implantation mit sofortiger nachfolgender perkutaner Intervention erfolgt. Als primärer Endpunkt dient die Erfassung der Ausdehnung des Infarktareals 30 Tage nach erfolgter perkutaner Intervention. Die Ergebnisse dieser Studie könnten weiter dazu beitragen, die potentiell positiven Effekte des Unloading durch eine Therapie mit einer Impella® zu identifizieren.

### 4.3 Patientenselektion als Einflussfaktor

Ein weiterer Faktor stellt die Patientenselektion dar. Zentral ist hier die Fragestellung, welche Patienten von dem Einsatz einer Impella® profitieren können und bei welchen Patienten der Einsatz einer Impella® aufgrund einer schwerwiegenden Krankheitsausprägung nicht mehr sinnvoll erscheint („futile therapy“). Schätzungen gehen davon aus, dass ca. die Hälfte aller Patienten den kardiogenen Schock ohne ein Unterstützungssystem überleben kann. Darüber hinaus gibt es auch einen Teil der Patienten, die einem therapeutischem Regime aufgrund der Schwere der Erkrankung nicht zugänglich ist. Diese sind von dem Patientenklitel zu unterscheiden, die von einem mechanischen Unterstützungssystem profitieren (ein MCS in dieser Patientenpopulation das Leben retten kann).<sup>1,65,69</sup> Thiele und Zeymer argumentieren, dass der Einsatz mechanischer Unterstützungssysteme hauptsächlich im refraktären kardiogenen Schock erwogen werde und die Patientenselektion im klinischen Einsatz oft auf subjektiven Kriterien basiere und es somit schwierig sei, die jeweiligen Patientenpopulationen des kardiogenen Schocks zu untersuchen, auch im Hinblick auf aussichtslose Situationen („Futility“).<sup>65</sup>

In der bisher einzigen randomisierten Studie zum Vergleich der Impella®-Therapie mit einer IABP wurden insgesamt 48 Patienten (24 Impella®, 24 IABP) im Rahmen der „IMPRESS“-Studie eingeschlossen. Diese eingeschlossenen Patienten wiesen einen hohen Krankheitsgrad auf. Alle in die Impella®-Gruppe eingeschlossenen Patienten der „IMPRESS“-Studie erlitten einen Herz-Kreislaufstillstand (100% aller eingeschlossenen Impella®-Patienten, 83% aller eingeschlossenen IABP-Patienten). ROSC waren nach 30 min gefordert, das heißt, eine überlebte CPR<30 min war als Einschlusskriterium zugelassen. Haupttodesursache in der „IMPRESS“-Studie ist der hypoxische Hirnschaden. Dies ist als ein Indikator für längere Hypoxiezeiten zu sehen, die im Rahmen der CPR hätten auftreten können. Diese Daten veranschaulichen auch das Problem, dass in die Studien praktisch Patienten mit 2 Krankheitsbildern, (A) dem Post-Reanimationssyndrom und (B) dem kardiogenen Schock eingeschlossen werden, da diese häufig gemeinsam auftreten. In unserer Studienpopulation waren 34% der Patienten in der Impella® und 20% der Patienten in der IABP Gruppe post-reanimationem

eingeschlossen wurden. Dies entspricht in etwa dem Patientengut des Culprit-Shock trials, der bisher zahlenmäßig größten kardiogenen Schock Studie (n= 683 Patienten).

Um die oben genannte Bedeutung der Krankheitsschwere des kardiogenen Schocks zu berücksichtigen, wurde in der vorliegenden Studie der kürzlich evaluierte IABP-SHOCK II Risikoscore zur Klassifizierung der Patienten verwendet.<sup>60</sup> Dies ist insbesondere in Hinsicht auf die unterschiedliche Mortalität in den Subgruppen (niedriges bis mittleres Risiko: 50%, hohes Risiko: 76%) von Bedeutung. Die Daten des IABP-SHOCK II Risikoscores für die Patienten der IMPRESS-Studie liegen nicht vor.

Die in dieser Dissertation dargestellten Daten zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Mortalität zwischen den mit einer IABP bzw. Impella® behandelten Patienten der einzelnen Risikokategorien (Ausdruck der Krankheitsschwere) beider Gruppen, allerdings gibt es Hinweise auf einen positiven Effekt einer Therapie mit der Impella® bei Patienten mittlerer bis niedriger Risikokategorie. Die Kaplan-Meyer-Kurve zeigt für die Patienten mit leichter-mittlerer Schwere numerische Vorteile nach Impella®-Implantation. Dieser Trend ist in Patienten mit hohem Sterberisiko nicht nachweisbar, hier liegen die Mortalitätskurven übereinander.

Es gibt also durchaus Hinweise, dass die Impella® nicht bei allen Patienten eingesetzt werden sollte, sondern dass Patienten mit der größten Krankheitsschwere nicht vom Einsatz des Systems profitieren. Vorstellbar wären hier die zu späte Vorstellung der Patienten im Krankenhaus mit irreversiblen kardiogenen Schock bzw. einem Schockgeschehen, dass zur Reversion ein potenteres (invasiveres) hämodynamische Unterstützung wie beispielsweise eine VA-ECMO benötigt. Die in der Einleitung erwähnten pathophysiologischen Mechanismen während des kardiogenen Schocks im Sinne einer Abwärtsspirale zeigen, dass ein kardiogener Schock sich selbst aufrechterhält und in ein irreversibles Geschehen aus Entzündung (lokal sowohl als auch systemisch mit Sepsis/SIRS und DIC etc.) und Zellschaden (vor allem ischämische Natur) mündet. Die initiale Mangelversorgung des Herzens mit Sauerstoff wird durch die darauffolgenden Mechanismen immer weiter bestärkt, was wiederum den Sauerstoffmangel im gesamten Körper bis hin zum Multiorganversagen befeuert (Abbildung 3). Nach Erreichen einer kritischen Schwelle spricht man von einem

irreversiblen bzw. refraktären Schock, der dann durch den erwähnten Teufelskreislauf schnell in den Tod münden kann.<sup>83</sup> In Anbetracht dieser Umstände ist die Wirksamkeit des Einsatz einer Impella® bei Patienten, die sich bereits in einem solchen irreversiblen Schockzustand befinden, fragwürdig. Vielmehr scheint ein Einsatz der Impella® bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Krankheitsausprägung erfolgsversprechend zu sein. Hierzu müssen zukünftig weitere Analysen durchgeführt werden, die die verschiedenen Risikokategorien bzw. Krankheitsausprägungen des kardiogenen Schocks beachten, um weiter identifizieren zu können, welches Patientenkontinuum von dem Einsatz einer Impella® profitieren könnte. Die Ergebnisse unserer Studie sind auch in Hinsicht auf randomisierte Studien interessant. Die „Futility“ der Impella®-Therapie in der Patientengruppe mit dem höchsten IABP-Shock II Risk Score macht dies deutlich.

#### **4.4 Pumpleistung der Impella® als Einflussfaktor**

Es existieren verschiedene Typen der Impella®-Pumpen, die auch verschiedene Pumpvolumina aufweisen. So unterscheidet sich das Pumpvolumen der Impella® 2.5 (2,5 L/min) von dem der Impella® CP (3,5 L/min). Darüber hinaus existieren noch andere Modelle der Impella® wie z.B. die Impella® RP (4,6 L/min) oder die Impella® 5.0 (5 L/min), die höhere Pumpvolumina erzielen können. Je höher das Pumpvolumen ist, desto höher der potentielle Blutfluss und einer damit einhergehenden verbesserten Perfusion. Die FDA erteilte der Impella® 2.5, Impella® CP und Impella® 5.0 eine Zulassung zum Gebrauch bei kardiogenem Schock. Inwiefern sich die Devices voneinander in ihrer Wirkung auf Mortalität und weiteren klinischen Merkmalen unterscheidet, ist bisher unklar. Untersuchungen, die verschiedene Impella®-Modelle direkt miteinander vergleichen, existieren nicht.

Die „IMPRESS“-Studie untersuchte die Impella® CP. Die Metanalyse von Thiele et al.<sup>69</sup> schloss zwei Studien ein, von denen jeweils eine die Impella® CP und die andere die Impella® 2.5. untersuchten. Es besteht also kein Konsens darüber, welches Modell der Impella®-Pumpe bei kardiogenem Schock eingesetzt werden sollte.

In unserer Population erhielten in etwa 70% aller Patienten eine Impella® CP, die restlichen 30% eine Impella® 2.5, d.h. der Großteil der Patienten erhielt das Modell mit



der stärkeren Pumpleistung. Ein höheres Pumpvolumen sollte durch eine gesteigerte Perfusion zu einem besseren klinischen Endergebnis führen. Der Einsatz einer Impella® CP für die Indikation des kardiogenen Schocks entspricht auch der klinischen Erfahrung, dass eine robuste hämodynamische Unterstützung benötigt wird. Allerdings können die Vorteile der erhöhten Pumpleistung eventuell nur mit vermehrten Komplikationen aufgrund der Device-Größe erkauft werden. Ein System welches größer ist und entsprechend einen größeren femoralen Zugang benötigt ist mit höheren Komplikationen assoziiert. Es gibt also eine klare Abhängigkeit zwischen der Größe des Device bzw. dem Zugang und der Auftretenswahrscheinlichkeit von Komplikationen.<sup>84</sup>

Die Impella® 2.5. ist mit einem Motor von 12 French das kleinste Modell, gefolgt von der Impella® CP mit einem Motor von 14 French und der Impella® 5.0 mit einem Motor von 21 French. 60 % aller Impella®-Patienten, die eine Extremitätenischämie aufwiesen, erhielten eine Impella® CP. 55% aller Impella®-Patienten, bei denen eine Blutung auftrat, bekamen eine Impella® CP. Es gibt also bezüglich der Komplikationen innerhalb der Impella®-Population kaum Unterschiede, eventuell lag aber auch eine zu geringe Patientenzahl vor, um einen Trend bezüglich des Auftretens von Komplikationen innerhalb der Impella®-Population erfassen zu können.

Insgesamt ist also die momentane Datenlage bezüglich der verschiedenen Modelle noch ungewiss. So wird z.B. die Impella® 5.0 chirurgisch implantiert, während die Impella® 2.5. oder auch Impella® CP perkutan eingeführt wird.<sup>49</sup> Es fehlt an Untersuchungen, die nicht nur die einzelnen Impella®-Modelle mit anderen Geräten, sondern auch untereinander bezüglich Mortalität aber auch aufgetretener Komplikationen vergleicht.

#### **4.5 Einflussfaktor Komplikationen**

Der Einsatz der Impella® geht nicht nur mit potentiellen Vorteilen einher, sondern birgt auch das Risiko von Komplikationen. In diesem Kontext wurden schon häufige Komplikationen des Einsatzes der Impella® erläutert. Es stellt sich die Frage, wie häufig solche Komplikationen sind bzw. ob der Vorteil einer verbesserten hämodynamischen Unterstützung die Nachteile durch mögliche Komplikationen des Devices aufwiegen kann. So würde ein Patient, dessen hämodynamische Situation zwar durch die Impella®

stabilisiert wurde, der aber im Verlauf eine Extremitätenischämie entwickelt und dann an den Komplikationen dieser Ischämie verstirbt, von der hämodynamischen Unterstützung nicht profitieren.

In der Metanalyse von Thiele et al.<sup>69</sup> konnten man statistisch signifikant mehr Blutungen in den Gruppen beobachten, 36 Fälle einer Blutung in der Population, die ein mechanisches Unterstützungsdevice (MCS) erhielt und 12 Blutungen in der IABP-Gruppe wurden verzeichnet (Relatives Risiko von 2,50, 95% Konfidenzintervall 1,55 bis 4,04,  $p < 0.001$ ). Weiterhin ist die numerische Rate an Extremitätenischämien in der MCS-Patientengruppe (13 Fälle) im Vergleich zur Gruppe, die kein mechanisches Unterstützungsdevice erhielt (2 Fälle), höher (Relatives Risiko 2,64, 95% Konfidenzintervall 0,83 bis 8,39,  $p = 0,10$ ). Die „IMPRESS“-Studie konnte in der Impella®-Gruppe im Vergleich zur IABP-Gruppe vermehrt Blutungen feststellen. In zwei Fällen wurde aufgrund einer Hämolyse die Unterstützung durch die Impella® terminiert und das Gerät explantiert. Ein Patient entwickelte im Verlauf einen Schlaganfall. In der PROTECT II-Studie war kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rate von benötigter Operation aufgrund vaskulärer Komplikationen (z.B. Extremitätenischämie) nachweisbar (Impella: 1,3%, IABP: 1,8%,  $p=0,681$ ), dennoch gibt es Hinweise aus Registern, dass die Impella®-Implantation mit numerisch mehr Komplikationen assoziiert ist. Eine Studie verglich hierfür die Impella® 2.5. mit der IABP bezüglich des Auftretens von vaskulären Komplikationen sowohl als auch der Inzidenz von Blutungen.<sup>85</sup> Hier fand sich in Impella® Patienten eine Transfusionsrate von 38,4 % im Vergleich zu 32,2% in IABP Patienten. Auch bezüglich vaskulärer Komplikationen wies die Impella®-Population eine erhöhte Rate an Komplikationen auf (15,3 % aller Impella® Patienten vs. 6,4% aller IABP Patienten). Die Größe der Schleusen muss hier als Ursache angeführt werden, die einen ätiologischen Zusammenhang zwischen auftretenden Komplikationen und Größe der Devices darstellt.<sup>84</sup>

Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten unserer Studie überein. Blutungen waren insgesamt in der Impella®-Gruppe häufiger zu verzeichnen, eine Beobachtung, die auch gut mit dem signifikant höheren Bedarf an EKs in der Impella®-Population in Einklang zu bringen ist. Extremitätenischämien wurden ausschließlich in der Impella®-Gruppe beobachtet. Klinisch relevante Hämolyse konnten bei keinem Patienten beobachtet werden, allerdings waren die LDH-Werte in der Impella®-Gruppe nach Implantation

signifikant höher als in der IABP-Gruppe. Die Impella® birgt in dieser Population also vor allem Risiken für Blutungen und Extremitätenischämien. Diese Komplikationen hatten aber keinen Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit. Jedoch müssen mögliche Komplikationen frühzeitig erkannt und adäquat therapiert werden, um einen Überlebensvorteil für die Patienten erzielen zu können. Ein optimales Management zur Abwendung und Therapie solcher Komplikationen wird also vor allem bei häufigerem bzw. weitläufigem Gebrauch der Impella® notwendig sein.<sup>64</sup> Diese Überlegungen unterstützen die Notwendigkeit des Erstellens von Standard Operating Procedures (SOPs) sowie ein regelmäßiges Training in der Anwendung der Devices im klinischen Alltag.

In diesem Kontext ist auch die Lernkurve der Impella®-Implantation bzw. des allgemeinen Handlings der Impella® von Relevanz. Die PROTECT II Studie umfasste 448 Patienten, die in 74 verschiedenen Zentren eine Impella® 2.5. erhielten. Die Zentren waren unerfahren im Gebrauch des Unterstützungssystems. Die ersten 120 (chronologisch) in den jeweiligen Zentren in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit den restlichen Patienten hinsichtlich dem Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse („Major adverse Events“, MAE) miteinander verglichen.<sup>72</sup> Die Subgruppe der ersten 120 Patienten zeigte eine höhere Rate (in etwa 13 % höher) an MAEs im Vergleich zur restlichen Patientenpopulation. Dieser Unterschied wurde bei IABP-Patienten nicht beobachtet. Nach der Exklusion dieser Patientenpopulation zeigten sich in der ITT-Analyse signifikant niedrigere MAE Raten nach Impella®-Implantation verglichen mit der IABP- Kohorte.

#### **4.6 Limitationen der Studie**

Obwohl die Anzahl der Patienten verglichen mit anderen Studien auf dem Gebiet relativ viele Fälle umfasst, reichen diese dennoch nicht aus, um eine genauere Aussage bezüglich der Mortalität treffen. Die niedrige Anzahl Patienten stellt somit die größte Limitation dar, die auch die statistische Analyse in ihren erfassten Effekten begrenzt („underpowered Study“). Weiterhin stellt das retrospektive, nicht-randomisierte Studiendesign eine Limitation dar, weswegen Kausalzusammenhänge nicht vollständig

bzw. endgültig geklärt werden können. Ein Bias bezüglich der Patientenselektion ist unwahrscheinlich, da alle Patienten mit einem Unterstützungssystem, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, eingeschlossen wurden. In dieser Hinsicht ist die gute Charakterisierung der Patienten (elektronisches Patientendokumentationssystem) hervorzuheben. Änderungen in der interventionellen Therapie könnten zeitabhängig die Ergebnisse beeinflusst haben. Änderungen in den Guidelines der Therapie des kardiogenen Schocks gab es nicht. Infrastrukturelle Änderungen in der Klinik könnten ebenfalls die Ergebnisse in Hinsicht auf ein besseres Abschneiden der Impella®- Gruppe beeinflusst haben.

#### **4.7 Zusammenfassung und Ausblick**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit einer Therapie mit einer Impella® zu evaluieren. Eine Stärke der Studie dieser Dissertation ist der konsekutive Einschluss von gut charakterisierten Patienten, die nach standardisierten Protokollen behandelt wurden. Die Baseline-Charakteristika waren zwischen beiden Populationen gleichmäßig verteilt, nur in Bezug auf der Anzahl der Raucher (mehr Raucher in der IABP-Gruppe,  $p=0,02$ ) und der LV-EF bei Aufnahme (niedrigere Werte in der Impella®-Gruppe,  $p=0,01$ ) gab es statistisch signifikanten Unterschiede. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten im kardiogenen Schock auf dem Boden eines akuten Koronarsyndroms durch den Einsatz des perkutanen mechanischen Unterstützungssystems Impella® in Bezug auf die Verbesserung des Verlaufs von Surrogatparametern (z.B. SAPS II Score und Laktatwerte) des kardiogenen Schocks und des Krankheitszustandes profitieren können. Die SAPS II Werte der Impella®-Population lagen initial numerisch höher ( $p=0,16$ ), am 3. Tag ab Aufnahme waren diese in der Impella®-Population signifikant niedriger ( $p=0,02$ ). Insgesamt zeigte sich ein signifikant schnelleres Abnehmen der SAPS II Werte in der Impella®-Population ( $p<0,01$ ). Ähnliches lässt sich bei den Laktatwerten beobachten: An Tag 1 waren die Laktatwerte der Impella-Gruppe numerisch höher ( $p=0,16$ ), an Tag 2 waren die Werte der Impella®-Patienten niedriger ( $p=0,07$ ). Es zeigte sich ein signifikant schnellerer Abfall der Laktatwerte in der Impella®-Population ( $p=<0,001$ ). Auch die bei Aufnahme signifikant niedrigere LV-EF der Impella®-Population glich sich der LV-EF der

IABP-Gruppe an, sodass weder bei Weaning des Device noch bei Entlassung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Populationen festgestellt werden konnte und sich über den Verlauf eine signifikante Verbesserung der LV-EF für die Impella®-Population zeigte ( $p < 0,001$ ). Die Katecholaminbedürftigkeit (Inotropic Score) war in der Impella®-Gruppe an Tag 1 ( $p = 0,03$ ) und Tag 3 ( $p = 0,04$ ) statistisch signifikant niedriger, an Tag 2 ( $p = 0,06$ ), Tag 4 ( $p = 0,07$ ) und Tag 5 ( $p = 0,06$ ) war diese numerisch in der Impella®-Population im Vergleich zur IABP-Gruppe niedriger, im gesamten Verlauf betrachtet benötigte die Impella®-Population signifikant weniger Katecholamine ( $p < 0,001$ ), was die hämodynamische Wirkung der Impella® verdeutlicht. Der CPI war bis auf Tag 4 zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich voneinander. In Hinsicht auf die Mortalität zeigte sich kein signifikanter Vorteil der Impella® gegenüber der IABP. Allerdings konnte das Versterben der Patienten im kardiogenen Schock durch eine Impella®-Therapie gesenkt werden (mit einem starken Trend der fast Signifikanzniveau erreichte). Besonders in der leicht-mittelgradig erkrankten Patientenpopulation könnte in der Zukunft das Einsatzgebiet der Impella®-Therapie liegen. Die Therapie bei schwer erkrankten Patienten zeigte keinen Effekt.

Ein abschließendes Urteil bezüglich des Einsatzes der Impella® kann aufgrund der vorliegenden Daten bisher nicht formuliert werden. Obwohl in der vorliegenden Patientenpopulation kein Unterschied im Überleben beobachtet werden konnte, zeigten sich bei einer differenzierteren Betrachtungsweise unter Beachtung der erörterten Einflussfaktoren (Zeitpunkt, Patientenselektion, Fluss, Komplikationen) signifikante Effekte des Impella®-Unterstützungssystems bei diesem komplexen Krankheitsbild. Aktuell untersucht die Dan-GER-Studie randomisiert, ob die Impella®-Therapie beim kardiogenen Schock ohne Reanimation einen Überlebensvorteil für den Patienten erzielen kann.<sup>95</sup> Zur Klärung dieser und anderer Fragen, wie beispielsweise Vorteile einer Impella®-Therapie vs. Einsatz anderer perkutaner Unterstützungssystem (ECMO, ECMELLA,) sind zusätzliche randomisierte Studien notwendig.

## Literaturverzeichnis

1. Thiele H, Schuler G, Neumann FJ, Hausleiter J, Olbrich HG, Schwarz B, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, de Waha S, Eitel I, Hambrecht R, Böhm M, Kurowski V, Lauer B, Minden HH, Figulla HR, Braun-Dullaeus RC, Strasser RH, Rocho K, Maier SK, Möllmann H, Schneider S, Ebel H, Werdan K, Zeymer U. Intraaortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: design and rationale of the Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) trial. *Am Heart J* 2012;163:938-45.
2. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM, Russ M, Schlitt A, Buerke U, Christoph A, Schmidt H, Winkler M, Thiery J, Werdan K, Buerke M. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2010;38:152-60.
3. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, Mendes LA, Sleeper LA, White H, Davidoff R, Boland J, Modur S, Forman R, Hochman JS. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1273–1279.
4. Khalid L, Dhakam SH. A review of cardiogenic shock in acute myocardial infarction. *Curr Cardiol Rev* 2008;4:34-40.
5. Carnendran L, Abboud R, Sleeper LA, Gurunathan R, Webb JG, Menon V, Dzavik V, Cocke T, Hochman JS. Trends in cardiogenic shock: report from the SHOCK Study. The SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *Eur Heart J* 2001;22:472-8.
6. Schwarz B, Abdel-Wahab M, Robinson DR, Richardt G. Predictors of mortality in patients with cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention and intra-aortic balloon counterpulsation. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;111:715-722.
7. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, Weber MA, Tebbe U, Gottwik M, Bonzel T, Senges J, Neuhaus KL; Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial

- infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J* 2004;25:322-8.
8. Katz JN, Stebbins AL, Alexander JH, Reynolds HR, Pieper KS, Ruzylo W, Werdan K, Geppert A, Dzavik V, Van de Werf F, Hochman JS; TRIUMPH Investigators. Predictors of 30-day mortality in patients with refractory cardiogenic shock following acute myocardial infarction despite a patent infarct artery. *Am Heart J* 2009;158:680-7.
  9. Cheng JM, Valk SD, den Uil CA, van der Ent M, Lagrand WK, van de Sande M, van Domburg RT, Simoons ML. Usefulness of intra-aortic balloon pump counterpulsation in patients with cardiogenic shock from acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:327-32.
  10. Geppert A, Dorninger A, Delle-Karth G, Zorn G, Heinz G, Huber K. Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2006;34:2035-42.
  11. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;340:1162-8.
  12. Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JH, Morris DC, Califf RM, Berger PB, Topol EJ. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:668-74.
  13. Iakobishvili Z, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. Does current treatment of cardiogenic shock complicating the acute coronary syndromes comply with guidelines? *Am Heart J* 2005;149:98-103.
  14. Mavric Z, Zaputovic L, Zagar D, Matana A, Smokvina D. Usefulness of blood lactate as a predictor of shock development in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;67:565-8.

15. Aymong ED, Ramanathan K, Buller CE. Pathophysiology of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2007;91:701-12; xii.
16. Buerke M, Lemm H, Dietz S, Werdan K. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of infarction-related cardiogenic shock. *Herz* 2011;36:73-83.
17. Silbernagl, S., A. Despopoulos. *Taschenatlas Physiologie* (ISBN 3-13-567707-1). Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007: 204-220
18. Erdmann E. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße* (ISBN 978-3-642-16480-4). Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2011: 17-18
19. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation* 2008;117:686-97.
20. Califf RM, Bengtson JR. Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1994;330:1724-30.
21. Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr Physiol* 2015;5:1841-75.
22. Gowda RM, Fox JT, Khan IA. Cardiogenic shock: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2008;123:221-8.
23. Prondzinsky R, Werdan K, Buerke M. Kardiogener Schock. *Der Internist* 2004;45:284-295.
24. Bartling B, Holtz J, Darmer D. Contribution of myocyte apoptosis to myocardial infarction? *Basic Res Cardiol* 1998;93:71-84.
25. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation* 2008;117:686-97.
26. Herrick JB. Landmark article (JAMA 1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. By James B. Herrick. *JAMA* 1983;250:1757-65.
27. Ginsberg F, Parrillo JE. Cardiogenic shock: a historical perspective. *Crit Care Clin* 2009;25:103-14, viii.
28. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64.
29. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation* 2009;119:1211-9.



30. GERALD M. GACIOCH, MD, STEPHEN G. ELLIS, MD, FACC, LINDA LEE, MD, ERIC R. BATES, MD, FACC, MARVIN KIRSH, MD, FACC, JOSEPH A. WALTON, MD, FACC, ERIC J. TOPOL, MD, FACC. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the use of coronary angioplasty and the integration of the new support devices into patient management. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:647-53.
31. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
32. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016;37:2129-2200.
33. Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking OL, Collins C, Pfeffer M, Rouleau JL, Stevenson LW. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1623-9.
34. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351:389-93.
35. Gillespie TA, Ambos HD, Sobel BE, Roberts R. Effects of dobutamine in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39:588-94.

36. Goldstein RA, Passamani ER, Roberts R. A comparison of digoxin and dobutamine in patients with acute infarction and cardiac failure. *N Engl J Med* 1980;303:846-50.
37. Gowda RM, Fox JT, Khan IA. Cardiogenic shock: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2008;123:221-8.
38. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-22.
39. Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008;36:S66-74.
40. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, LeJemtel TH; SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190-2.
41. Kantrowitz A. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery* 1953;34:678-87.
42. Bregman D, Casarella WJ. Percutaneous intraaortic balloon pumping: initial clinical experience. *The Annals of thoracic surgery* 1980;29:153-5.
43. Krishna M, Zacharowski K. Principles of intra-aortic balloon pump counterpulsation. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2009;9:24-28.
44. Mehlhorn U, de Vivie ER. Mechanische Herzunterstützung mit der intraaortalen Ballonpumpe. *Dtsch Arztebl International* 2001;98:A-2653.
45. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management

- of Patients With Acute Myocardial Infarction). ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:e82-292.
46. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group. [2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2016;17:831-872.
  47. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G; Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638-45.
  48. Impella® Ventricular Support Systems for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI: INSTRUCTIONS FOR USE AND CLINICAL REFERENCE MANUAL, 2016 (zugegriffen am 22.08.2017 unter <http://abiomed-private.s3.amazonaws.com/assets/files/1501102075a3b22db44f6954c6fb0793ccea2c6984.pdf>)
  49. Weber DM, Raess DH, SHJP, Siess T. Principles of Impella® cardiac support: The evolution of cardiac support technology toward the ideal assist device. *Cardiac Intervention Today*. Aug-Sep;(Supplement):3–16.
  50. Leonhardt S., Walter M. *Medizintechnische Systeme: Physiologische Grundlagen, Gerätetechnik und automatisierte Therapieführung* (ISBN 9783642412394). Heidelberg: Springer Verlag; 2016: 135 – 138

51. Sauren LD<sup>1</sup>, Accord RE, Hamzeh K, de Jong M, van der Nagel T, van der Veen FH, Maessen JG. Combined Impella® and intra-aortic balloon pump support to improve both ventricular unloading and coronary blood flow for myocardial recovery: an experimental study. *Artificial organs* 2007;31:839-42.
52. Dixon SR, Henriques JP, Mauri L, Sjauw K, Civitello A, Kar B, Loyalka P, Resnic FS, Teirstein P, Makkar R, Palacios IF, Collins M, Moses J, Benali K, O'Neill WW. A prospective feasibility trial investigating the use of the Impella® 2.5 system in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (The PROTECT I Trial): initial U.S. experience. *JACC Cardiovascular interventions* 2009;2:91-6.
53. Dangas GD, Kini AS, Sharma SK, Henriques JP, Claessen BE, Dixon SR, Massaro JM, Palacios I, Popma JJ, Ohman M, Stone GW, O'Neill WW.. Impact of Hemodynamic Support With Impella® 2.5 Versus Intra-Aortic Balloon Pump on Prognostically Important Clinical Outcomes in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention (from the PROTECT II Randomized Trial). *American Journal of Cardiology*;113:222-228.
54. U.S. Food and Drug Administration. Medical Approvals: 2015 Device Approvals, 2015 (zugegriffen am 22.08.2017 unter <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm430692.htm>)
55. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol BA, Tijssen JG, Henriques JP. Impella® CP Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: The IMPRESS trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2016.
56. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.

57. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction, Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:293, e1-47.
58. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention* 2015;10:1024-94.
59. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G, Greco T, Lembo R, Müllerleile K, Colombo A, Sydow K, De Bonis M, Wagner F, Reichenspurner H, Blankenberg S, Zangrillo A, Westermann D. Concomitant implantation of Impella®(R) on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2017;19:404-412.
60. Pöss J, Köster J, Fuernau G, Eitel I, de Waha S, Ouarrak T, Lassus J, Harjola VP, Zeymer U, Thiele H, Desch S. Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69:1913.
61. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47.
62. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Intensivmedizin: SAPS II, 2017 (zugegriffen am 05.09.2017 unter <http://www.divi.de/empfehlungen/intensivmedizin/194-saps-ii.html>)
63. Badiye AP, Hernandez GA, Novoa I, Chaparro SV. Incidence of Hemolysis in Patients with Cardiogenic Shock Treated with Impella® Percutaneous Left Ventricular Assist Device. *ASAIO Journal* 2016;62:11-14.

64. Bhat TM, Waked A, Teli S, Lafferty J, Gala B. Acute Complication Due to Impella® 2.5 Device (Superficial Femoral Artery Thrombosis): Managed Successfully with Novel Aspiration Thrombectomy Catheter (Pronto V3). *Clinical Medicine Insights Cardiology* 2011;5:17-21.
65. Zeymer U, Thiele H. Mechanical Support for Cardiogenic Shock: Lost in Translation? *J Am Coll Cardiol* 2017;69:288-290.
66. de Waha S, Fuernau G, Eitel I, Desch S, Thiele H. Long-term prognosis after extracorporeal life support in refractory cardiogenic shock - results from a real-world cohort. *EuroIntervention* 2016;12:414.
67. Esposito ML, Shah N, Dow S, Kang S, Paruchuri V, Karas RH, Kapur NK. Distinct Effects of Left or Right Atrial Cannulation on Left Ventricular Hemodynamics in a Swine Model of Acute Myocardial Injury. *ASAIO J* 2016 Jul 20
68. Kapur NK, Paruchuri V, Urbano-Morales JA, Mackey EE, Daly GH, Qiao X, Pandian N, Perides G, Karas RH. Mechanically unloading the left ventricle before coronary reperfusion reduces left ventricular wall stress and myocardial infarct size. *Circulation* 2013;128:328-36.
69. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, Henriques JPS, Seyfarth M, Desch S, Eitel I, Pöss J, Fuernau G, de Waha S. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal* 2017;00:1-9
70. Meyns B, Stolinski J, Leunens V, Verbeken E, Flameng W. Left ventricular support by catheter-mounted axial flow pump reduces infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1087-95
71. O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, Rihal C, Naidu SS, Civitello AB, Dixon SR, Massaro JM, Maini B, Ohman EM. The current use of Impella® 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol* 2014;27:1-11.
72. Henriques JP, Ouweneel DM, Naidu SS, Palacios IF, Popma J, Ohman EM, O'Neill WW. Evaluating the learning curve in the prospective Randomized Clinical Trial of hemodynamic support with Impella® 2.5 versus Intra-Aortic Balloon Pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary

- intervention: a prespecified subanalysis of the PROTECT II study. *Am Heart J* 2014;167:472-479.e5.
73. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, De Waha S. Management of cardiogenic shock. Vol. 36, *European Heart Journal*. 2015;36:1223–30.
74. Perera D, Stables R, Clayton T, De Silva K, Lumley M, Clack L, Thomas M, Redwood S; BCIS-1 Investigators. Long-term mortality data from the balloon pump-assisted coronary intervention study (BCIS-1): A randomized, controlled trial of elective balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2013;127(2):207–12.
75. Romeo F, Acconcia MC, Sergi D, Romeo A, Gensini GF, Chiarotti F, Caretta Q. Lack of intra-aortic balloon pump effectiveness in high-risk percutaneous coronary interventions without cardiogenic shock: a comprehensive meta-analysis of randomised trials and observational studies. *Int J Cardiol [Internet]*. 2013;167(5):1783–93.
76. Canseco DC, Kimura W, Garg S, Mukherjee S, Bhattacharya S, Abdisalaam S, Das S, Asaithamby A, Mammen PP, Sadek HA. Human ventricular unloading induces cardiomyocyte proliferation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(9):892–900.
77. Thiele H, Desch S, Piek JJ, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Noc M, Huber K, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Schneider S<sup>0</sup>, Windecker S, Savonitto S, Briggs A, Torremante P, Vrints C, Schuler G, Ceglarek U, Thiery J, Zeymer U; CULPRIT-SHOCK Investigators. Multivessel versus culprit lesion only percutaneous revascularization plus potential staged revascularization in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Design and rationale of CULPRIT-SHOCK trial. *Am Heart J*. 2016;172:160–9.
78. Mendoza DD, Cooper HA, Panza JA. Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease. *Am Hear J*. 2007;153(3):366–70.
79. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH, Cotter G; SHOCK Investigators. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: A report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):340–8.

80. Shiiya N, Zelinsky R, Deleuze PH, Loisanse DY. Effects of Hemopump support on left ventricular unloading and coronary blood flow. *ASAIO Trans.* 1991;37(3):M361-2.
81. Ouweneel DM, Eriksen E, Seyfarth M, Henriques JPS. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump for Treating Cardiogenic Shock: Meta-Analysis. Vol. 69, *Journal of the American College of Cardiology.* 2017. p. 358–60.
82. S. Tepper, M.F. Masood, M. Baltazar Garcia, M. Pisani, A. Ahmed, A. Khan, A. Itoh. Clinical Outcomes and Left Ventricular Unloading with Intra-Aortic Balloon Pump During Extracorporeal Life Support. *J Hear Lung Transplant [Internet].* 2017 Apr 1;36(4):S138. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.01.362>
83. Johnson HD, Maitland AIL, Williams B. IRREVERSIBLE SHOCK. Vol. 285, *The Lancet.* 1965. p. 385–6.
84. Abaunza M, Kabbani LS, Nypaver T, Greenbaum A, Balraj P, Qureshi S, Alqarqaz MA, Shepard AD. Incidence and prognosis of vascular complications after percutaneous placement of left ventricular assist device. In: *Journal of Vascular Surgery.* 2015. p. 417–23.
85. Boudoulas KD, Pederzoli A, Saini U, Gumina RJ, Mazzaferri EL Jr, Davis M, Bush CA, Capers Q 4th, Magorien R, Pompili VJ. Comparison of Impella® and intra-aortic balloon pump in high-risk percutaneous coronary intervention: Vascular complications and incidence of bleeding. *Acute Card Care.* 2012;14(4):120–4.
86. Burkhoff D, Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol.* 1986;250(6 Pt 2):R1021–7.
87. Remmelink, M. , Sjauw, K. D., Henriques, J. P., de Winter, R. J., Vis, M. M., Koch, K. T., Paulus, W. J., de Mol, B. A., Tijssen, J. G., Piek, J. J. and Baan, J. (2010), Effects of mechanical left ventricular unloading by impella on left ventricular dynamics in high-risk and primary percutaneous coronary intervention patients. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.*, 75: 187-194.
88. Watanabe S, Fish K, Kovacic JC, Bikou O, Leonardson L, Nomoto K, Agüero J, Kapur NK, Hajjar RJ, Ishikawa K. Left ventricular unloading using an impella



- CP improves coronary flow and infarct zone perfusion in ischemic heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(6).
89. Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, Schuler G. Randomized comparison of intraaortic balloon support versus a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2005;26:1276–1283
  90. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J* 2006;152:469.e1–469.e8.
  91. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Fröhlich G, Bott-Flügel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schömig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1584–1588.
  92. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, Vis M, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WL, de Mol BA, Tijssen JG, Henriques JP. Impella CP versus intra-aortic balloon pump support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. The IMPRESS in Severe Shock trial. *J Am Coll Card* 2017;69:278–287.
  93. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2016, 22. Dezember - . Identifier NCT03000270, Door To Unloading With IMPELLA CP System in Acute Myocardial Infarction (DTU); Zugegriffen am 02.05.2018; erreichbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03000270>
  94. Sleeper LA, Reynolds HR, White HD, Webb JG, Džavík V, Hochman JS. A SEVERITY SCORING SYSTEM FOR RISK ASSESSMENT OF PATIENTS WITH CARDIOGENIC SHOCK: A REPORT FROM THE SHOCK TRIAL AND REGISTRY. *Am Heart J* [Internet]. 2010 Sep;160(3):443–50.
  95. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2012, 4. July - . Identifier NCT01633502, Danish Cardiogenic Shock Trial (DanShock); Zugegriffen am 10.11.2018; erreichbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01633502?term=impella&recrs=ab&cntry=DK&rank=1>

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andel Douedari, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das Impella® Unterstützungssystem versus Intraaortaler Ballonpumpe bei Patienten mit kardiogenem Schock auf dem Boden eines akuten Koronarsyndroms“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Berlin, den

## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Andel Douedari hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen (Ergebnisse wurden auf drei Kongressen vorgestellt):

Publikation 1: Skurk C, Alushi B, Douedari A, Landmesser U, Krackhardt MF, Fröhlich G. TCT-553 Percutaneous hemodynamic support in patients with cardiogenic shock due to acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2017 Oct 31;70(18 Supplement):B229. TCT 2017 Denver, CO, USA.

*Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):*

- Komplette Erhebung der Daten
- Teilnahme an der Diskussion der Daten in der Arbeitsgruppe
- Hilfe bei der Analyse (maßgeblich erstellt von Frau Alushi)
- Miterstellen von Abbildungen und Tabellen

Publikation 2: Impella assist device or intraaortic balloon pump for treatment of cardiogenic shock due to acute coronary syndrome B. Alushi, A. Douedari, G. M. Fröhlich, W. Knie, T. Wurster, D. Leistner, B. Stähli, H.-C. Mochmann, B. Pieske, U. Landmesser, F. Krackhardt, C. Skurk. 84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Feb 2018. Mannheim, Deutschland, Highlight-Session.

*Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):*

- Komplette Erhebung der Daten
- Teilnahme an der Diskussion der Daten in der Arbeitsgruppe
- Hilfe bei der Analyse (maßgeblich erstellt von Frau Alushi)
- Miterstellen von Abbildungen und Tabellen sowie der Präsentation

Publikation 3: B Alushi, A Douedari, G Froehlich, W Knie, D Leistner, B Staehli, H.-C Mochmann, B Pieske, U Landmesser, F Krackhardt, C Skurk; P2481 Impella assist device or intraaortic balloon pump for treatment of cardiogenic shock due to acute coronary syndrome, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue suppl\_1, 1 August 2018, ehy565.P2481 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P2481>, Best Poster Award, ESC 2018, München, Deutschland.

*Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):*

- Komplette Erhebung der Daten
- Teilnahme an der Diskussion der Daten in der Arbeitsgruppe
- Hilfe bei der Analyse (maßgeblich erstellt von Frau Alushi)
- Miterstellen von Abbildungen und Tabellen sowie der Präsentation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen  
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen  
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## Publikationsliste

**Publikation 1:** Skurk C, Alushi B, Douedari A, Landmesser U, Krackhardt MF, Fröhlich G. TCT-553 Percutaneous hemodynamic support in patients with cardiogenic shock due to acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Oct 31;70(18 Supplement):B229. TCT 2017 Denver, CO, USA.

**Publikation 2:** Impella assist device or intraaortic balloon pump for treatment of cardiogenic shock due to acute coronary syndrome B. Alushi, A. Douedari, G. M. Fröhlich, W. Knie, T. Wurster, D. Leistner, B. Stähli, H.-C. Mochmann, B. Pieske, U. Landmesser, F. Krackhardt, C. Skurk. 84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Feb 2018. Mannheim, Deutschland, Highlight-Session

**Publikation 3:** B Alushi, A Douedari, G Froehlich, W Knie, D Leistner, B Staehli, H.-C Mochmann, B Pieske, U Landmesser, F Krackhardt, C Skurk; P2481 Impella assist device or intraaortic balloon pump for treatment of cardiogenic shock due to acute coronary syndrome, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue suppl\_1, 1 August 2018, ehy565.P2481 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy565.P2481>, Best Poster Award, ESC 2018, München, Deutschland.



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte Herrn PD Dr. Skurk danken, der mir dieses spannende Thema zur Bearbeitung überlassen und mich mit seiner umfassenden Betreuung und Hilfe zur Erstellung dieser Doktorarbeit unterstützt hat. Auch Frau Dr. Alushi sei an dieser Stelle gedankt, einerseits für die große Hilfe zur Erstellung dieser Doktorarbeit andererseits auch für die Zusammenarbeit in der Arbeitsgruppe von Herrn Skurk zur Erarbeitung dieses Themas.

Darüber hinaus möchte ich besonders meiner Familie und Freunden danken, die mich in jeder erdenklichen Lebenssituation stets unterstützen. Besonderem Dank gilt meiner Mutter Zilal und meinem Vater Ghassan.