

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Behandlungsergebnisse von Patienten im kardiogenen Schock
unter Einsatz einer linksventrikulären Koaxialpumpe***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Antonia Maria Ruth Germayer
aus Landshut
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter:	Prof. Dr. med. Martin Orban
Zweiter Gutachter:	Prof. Dr. Konstantinos Dimitriadis
Dritter Gutachter:	Prof. Dr. Bernhard Heindl
ggf. weitere Gutachter:	-
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	09.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	2
1 Einleitung	3
1.1 Kardiogener Schock	3
1.1.1 Definition des kardiogenen Schocks	3
1.1.2 Epidemiologie des infarktbedingten kardiogenen Schocks	3
1.1.3 Schweregradeinteilung und Genese des kardiogenen Schocks	4
1.1.4 Pathophysiologie des kardiogenen Schocks	5
1.1.5 Risikofaktoren für erhöhte Mortalität im kardiogenen Schock	7
1.1.6 Aktuelles Management des kardiogenen Schocks	8
1.2 Koaxialpumpe	12
1.2.1 Funktionsweise und Aufbau	12
1.2.2 Indikationen und Kontraindikationen	13
1.2.3 Übersicht über die verschiedenen Modelle der Impella-Familie	14
1.2.4 Risikofaktoren unter Koaxialpumpen-Anwendung	15
1.2.5 Komplikationen der Koaxialpumpen-Anwendung	16
1.2.6 Aktuelle Studienlage	16
1.3 Zielsetzung	18
2 Material und Methoden	19
2.1 Patientenkollektiv	19
2.2 Therapie der eingeschlossenen Koaxialpumpen-Patienten	20
2.3 Nachverfolgung (Follow-up)	21
2.4 Klinische Endpunkte der Arbeit und deren Grundlagen	21
2.4.1 Ischämische Endpunkte	21
2.4.2 Blutungen	21
2.4.3 Neurologische Behandlungsergebnisse	23
2.5 Statistische Auswertung	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Basischarakteristika	26
3.2 Behandlungsdaten und Parameter während des Intensivaufenthalts ...	30
3.3 Klinische Endpunkte	33

3.3.1	Mortalitätsrate während des Intensivaufenthalts und innerhalb von 30 Tagen	33
3.3.2	Komplikationen während des Intensivaufenthalts in den ersten 30 Tagen nach Aufnahme	34
3.3.3	Neurologische Behandlungsergebnisse nach Intensivaufenthalt	38
3.4	Langzeitergebnisse	39
3.5	Weiterführende Analysen	41
3.5.1	Mortalität der Patienten mit Myokardinfarkt als Schockursache	41
3.5.2	Analyse von Risikofaktoren des kardiogenen Schocks.....	42
4	Diskussion	44
	Zusammenfassung	53
	Abstract (English)	55
	Literaturverzeichnis	57
	Danksagung.....	65
	Veröffentlichung.....	66
	Affidavit.....	67
	Publikationen.....	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Einteilung des kardiogenen Schocks	4
Abbildung 2	Schockspirale	6
Abbildung 3	Therapie des kardiogenen Schocks	9
Abbildung 4	a) Einführung der Impella CP b) externes Bedienelement	12
Abbildung 5	Position des Impella-Katheters im Herzen	12
Abbildung 6	Die verschiedenen Modelle der Impella-Familie	14
Abbildung 7	Flussdiagramm der Studie	26
Abbildung 8	Love-Diagramm zur standardisierten Mittelwertdifferenz der Matching-Parameter	27
Abbildung 9	Mortalität während des Aufenthalts auf der Intensivstation	33
Abbildung 10	Kaplan-Meier-Kurve zur Mortalität nach 30 Tagen	34
Abbildung 11	Kaplan-Meier-Kurve zur Blutungsrate nach 30 Tagen a) für Blutungen jeglicher Art b) für schwere Blutungen	37
Abbildung 12	CPC-Score bei Entlassung von Intensivstation	38
Abbildung 13	Kurz- und Langzeitmortalitätsraten	39
Abbildung 14	Kaplan-Meier-Kurve zur Mortalität nach a) 1 Jahr und b) 5 Jahren	40
Abbildung 15	Kaplan-Meier-Kurve zur Mortalität nach 30 Tagen in der Subgruppe „Herzinfarkt als Schockursache“	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Zusammenfassung der Daten zu den einzelnen Impella-Arten nach Herstellerangaben	15
Tabelle 2	BARC-Klassifikation der Blutungen	22
Tabelle 3	Einteilung des neurologischen Outcomes in CPC-Kriterien	23
Tabelle 4	Basischarakteristika	29
Tabelle 5	Parameter während des Intensivaufenthalts	32

Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 6	Ischämische Komplikationen während des Intensiv- aufenthalts	35
Tabelle 7	Blutungsraten nach 30 Tagen	35
Tabelle 8	Univariate Analyse von Risikofaktoren für eine erhöhte Langzeitmortalität im kardiogenen Schock	43
Tabelle 9	Multivariate Analyse von Risikofaktoren für eine er- höhte Langzeitmortalität nach Selektion	43

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ASS	Acetylsalicylsäure
BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
CABG	<i>Coronary artery bypass grafting</i> , Koronare Bypassoperation
CPC	<i>Cerebral Performance Category</i>
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	<i>Mechanical circulatory support</i> , Mechanisches Kreis- laufunterstützungssystem
NIV	Nicht-invasive Beatmung
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pVAD	<i>Percutaneous ventricular assist device</i>
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i> , perkutane Koronar- intervention
SAPS-II-Score	<i>Simplified acute Physiology Score-II</i>
STEMI	ST-Hebungsinfarkt

1 Einleitung

1.1 Kardiogener Schock

1.1.1 Definition des kardiogenen Schocks

Der kardiogene Schock ist in den Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) definiert als Hypotension mit einem systolischen Blutdruck $< 90\text{mmHg}$ bei normalem Volumenstatus und Zeichen einer Minderperfusion der Organe. Als Zeichen einer Minderperfusion werden genannt: klinische Zeichen wie Verwirrung, niedrige Blutdruckamplitude, Kaltschweißigkeit oder Oligurie und Laborparameter wie erhöhtes Serum-Laktat, erhöhtes Serum-Kreatinin oder eine metabolische Azidose. (Ponikowski et al. 2016)

Ähnlich definieren auch andere Studien den kardiogenen Schock als eine Zusammenschau aus den folgenden klinischen und labormedizinischen Parametern:

1. Systolischer Blutdruck $< 90\text{mmHg}$ für mehr als 30min
oder die Notwendigkeit von Katecholaminen zur Aufrechterhaltung eines systolischen Blutdrucks $> 90\text{mmHg}$ **und**
2. Zeichen einer Minderperfusion der Endorgane: Verwirrtheit, kalte Extremitäten, Oligurie $< 0,5\text{ml/kg/h}$ bzw. $< 30\text{ml/h}$, Serum-Laktat $> 2,0\text{mmol/L}$
(Thiele, Zeymer, et al. 2012; Thiele et al. 2015; Harjola et al. 2015; Thiele, Akin, et al. 2017; Backhaus et al. 2018) **und**
3. Sichtbare pulmonalvenöse Stauung
(Thiele, Zeymer, et al. 2012; Thiele et al. 2015; Thiele, Akin, et al. 2017)

1.1.2 Epidemiologie des infarktbedingten kardiogenen Schocks

Trotz neuer interventioneller und intensivmedizinischer Therapieansätze in der Kardiologie bleibt der kardiogene Schock ein gefürchtetes Krankheitsbild mit schlechter Prognose.

Die Inzidenz des kardiogenen Schocks unter Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) wird je nach Publikation mit 5 - 15% angegeben (Goldberg et al. 2009; Thiele et al. 2010; Rathod et al. 2018). Auf Grundlage dieser Daten kann davon

ausgegangen werden, dass in Europa jährlich rund 60.000 - 70.000 Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock behandelt werden, in den USA ca. 40.000 - 50.000 Patienten (Thiele and Schuler 2009).

Die Mortalität im kardiogenen Schock sank parallel mit der Einführung der frühen Rekanalisation des Infarktgefäßes vor mehreren Jahrzehnten von ca. 70-85% auf circa 50% zum 30-Tages-Zeitpunkt. In den letzten Jahrzehnten blieb die Sterblichkeit jedoch auf diesem immer noch hohen Niveau konstant. (Goldberg et al. 1991; Thiele et al. 2013; Orban et al. 2014; Thiele, Akin, et al. 2017; Scherer, Kupka, et al. 2020) Die 1-Jahresmortalität im kardiogenen Schock wird mit Werten von 45 - 70% angegeben (Thiele et al. 2013; Rathod et al. 2018; Thiele et al. 2018).

Der kardiogene Schock bleibt damit die häufigste Todesursache bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Thiele et al. 2019).

1.1.3 Schweregradeinteilung und Genese des kardiogenen Schocks

Schweregradeinteilung

Eine neue Schweregradeinteilung des kardiogenen Schocks wurde 2019 von Baran et al. erstellt und in fünf Kategorien aufgeteilt. Das Spektrum reicht von einem prä-Schock-Zustand bis zu einer stark ausgeprägten Form des kardiogenen Schocks. (Abbildung 1) (Baran et al. 2019)

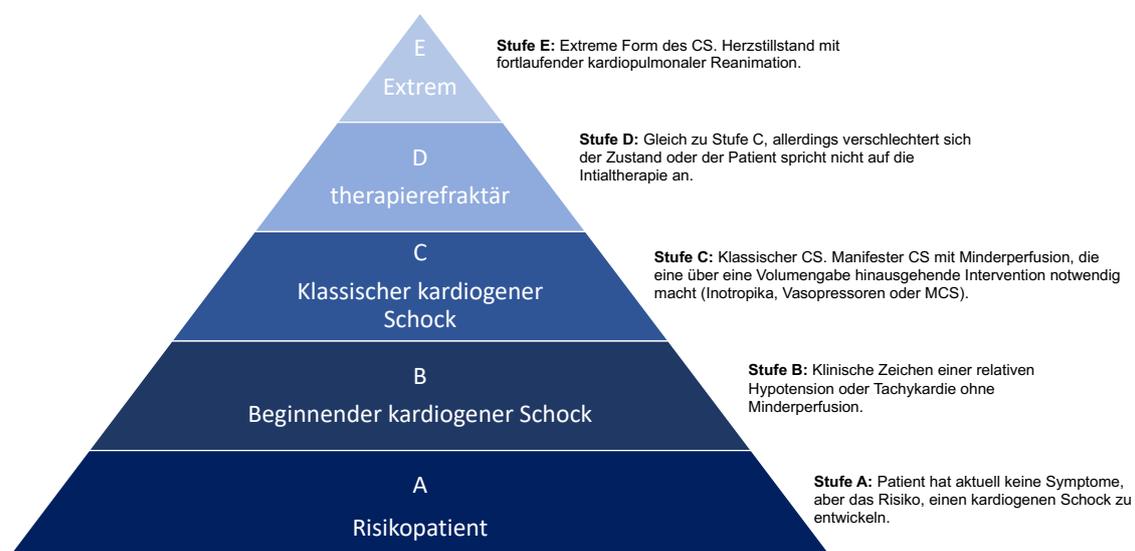


Abbildung 1 Einteilung des kardiogenen Schocks. CS = kardiogener Schock, MCS = Mechanical circulatory support = Mechanisches Kreislaufunterstützungssystem; adaptiert nach (Baran et al. 2019)

Nach diesem Modell treten in Stufe B zum ersten Mal Symptome des kardiogenen Schocks auf. Diese sind eine Tachykardie oder ein niedriger Blutdruck, die insgesamt zu einem positiven Schockindex führen ($\frac{\text{Herzfrequenz}}{\text{systolischer Blutdruck}} > 1$). In

Stufe B/C ist bereits eine vollständige intensivmedizinische Behandlung, wie in Kapitel 1.1.6 beschrieben, gegebenenfalls inklusive mechanischer Herzunterstützungssysteme wie der Koaxialpumpe Impella notwendig.

In Stufe D deutet sich ein progredientes Herzversagen trotz konventioneller intensivmedizinischer Therapie an und in Stufe E wird möglicherweise der Einsatz einer venoarteriellen Membranoxygenierung als Maximalvariante der mechanischen Kreislaufunterstützung beziehungsweise eine Reanimation des Patienten notwendig. (Baran et al. 2019; Thiele et al. 2019)

Ursachen des kardiogenen Schocks

Der kardiogene Schock kann sich als Komplikation verschiedener Grunderkrankungen entwickeln. Am häufigsten ist dabei mit Abstand der akute Myokardinfarkt (AMI) mit ST-Hebung (STEMI) oder ohne ST-Hebung (NSTEMI) im EKG. Die Häufigkeit des akuten Myokardinfarkts als Ursache für einen kardiogenen Schock wird in verschiedenen Arbeiten mit 58% - 81% angegeben (Harjola et al. 2015; Scherer et al. 2021). Der restliche Anteil setzt sich aus den verschiedensten anderen kardialen Ursachen zusammen, führend dabei die chronische Herzinsuffizienz als Folge einer koronaren Herzerkrankung oder einer dilatativen Kardiomyopathie. Weitere seltenere Ursachen sind die Myokarditis, Rhythmusstörungen und Klappenvitien, wie die Aortenstenose oder die Mitralinsuffizienz.

Die CardShock Studie konnte dabei ein signifikant besseres Überleben von Patienten mit kardiogenem Schock, der nicht durch einen AMI ausgelöst wurde, zeigen. (Harjola et al. 2015)

1.1.4 Pathophysiologie des kardiogenen Schocks

Eine Minderdurchblutung bestimmter Anteile des Herzmuskels – meist verursacht durch einen AMI (siehe Kapitel 1.1.3) – führt zu einer kardialen Dysfunktion mit Pumpverschlechterung oder Pumpversagen (systolisches Versagen). Dies ist Ausgangspunkt der Schockspirale. (Abbildung 2) (Hollenberg, Kavinsky, and Parrillo 1999; van Diepen et al. 2017)

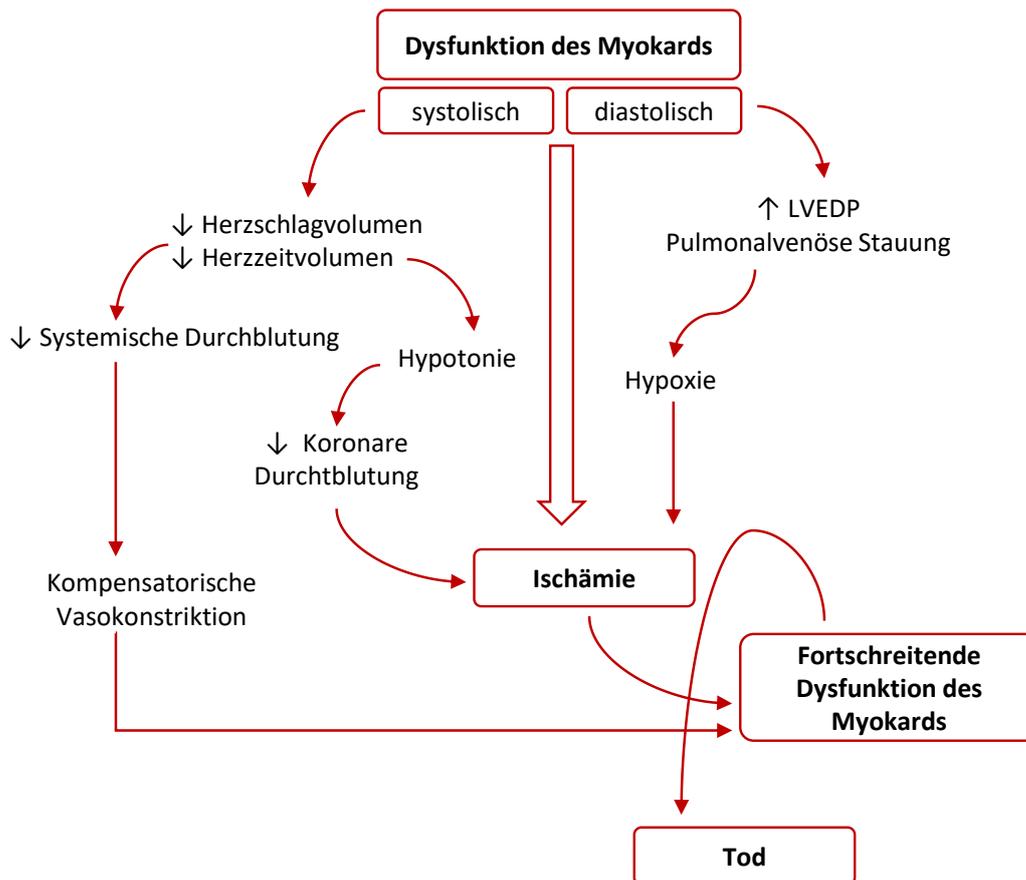


Abbildung 2 Schockspirale. LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure = Linksventrikulärer enddiastolischer Druck; adaptiert nach (Hollenberg, Kavinsky, and Parrillo 1999)

Die systolische Dysfunktion führt ab einem bestimmten Zeitpunkt zu einer Reduktion des Herzschlag- und des Herzzeitvolumens, was in der Folge zu einer deutlichen Erniedrigung des Blutdruckes und damit zu einer verringerten Durchblutung der Herzkranzgefäße führt. Diese Minderversorgung des Myokards verstärkt wiederum die Ischämie des Herzmuskels. (Hollenberg, Kavinsky, and Parrillo 1999)

Systemisch äußert sich die hervorgerufene Hypotonie durch eine Verringerung der Perfusion des Gewebes und kann damit zu einer metabolischen Azidose (Abfall des pH-Wertes im Blut auf einen Wert unter 7,35) aufgrund Anstiegs des Laktats (rechtsdrehende Form der Milchsäure) führen. Ununterbrochen führt die Spirale des kardiogenen Schocks unweigerlich zum Tod des Patienten. (Hollenberg, Kavinsky, and Parrillo 1999)

Durch die verminderte Herzleistung werden Kompensationsmechanismen in Gang gesetzt, die sich allerdings auch negativ auf die Herzleistung auswirken können. So steigt die Herzfrequenz bei sinkendem Blutdruck, was sowohl die

Koronardurchblutung durch eine verkürzte Diastole verschlechtert, als auch den Sauerstoffbedarf des Herzens erhöht. Dieser ist durch die schlechte Pumpfunktion und die erhöhte Wandspannung bereits gesteigert und die Ischämie wird weiter verstärkt. (Hollenberg, Kavinsky, and Parrillo 1999)

Kompensatorisch kommt es außerdem zu einer Vasokonstriktion, um den Blutdruck aufrechtzuerhalten und die koronare und systemische Durchblutung zu verbessern. Dies erhöht allerdings die Nachlast und den Sauerstoffbedarf des Herzens und verschlechtert so die Pumpfunktion in einem Teufelskreis. (Hollenberg, Kavinsky, and Parrillo 1999; van Diepen et al. 2017)

1.1.5 Risikofaktoren für erhöhte Mortalität im kardiogenen Schock

Die Prognose von Patienten im kardiogenen Schock hängt stark von den individuellen Risikofaktoren ab. In der Literatur wird beschrieben, dass das Alter des Patienten und ein akutes Nierenversagen, respektive ein erhöhtes Serumkreatinin, unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität sind (Sleeper et al. 2010; Harjola et al. 2015; Pöss et al. 2017; Backhaus et al. 2018).

Auch ein erhöhtes Serumlaktat bei Aufnahme wird in der Literatur als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität aufgeführt (Harjola et al. 2015; Pöss et al. 2017).

Die große IAPB SHOCK II Studie zeigte außerdem für einen Glucosewert >191mg/dL bei Aufnahme, für einen Schlaganfall in der Vergangenheit und für einen reduzierten Blutfluss in der wiedereröffneten Herzkranzarterie (*TIMI flow grade* < 3) einen Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität im infarktbedingten kardiogenen Schock (Pöss et al. 2017).

Des Weiteren konnten Studien den (niedrigen) systolischen Blutdruck und eine frühere Bypassoperation (*coronary artery bypass grafting* (CABG)) als unabhängige Risikofaktoren identifizieren (Sleeper et al. 2010; Harjola et al. 2015).

Je nach Studie zeigten sich auch die folgenden Faktoren als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität im kardiogenen Schock:

- Schock bei Aufnahme
- eine Organ-Minderperfusion
- ein nichtinferiorer Myokardinfarkt

(Sleeper et al. 2010)

- Akutes Koronarsyndrom (ACS) als Ursache des kardiogenen Schocks
- Verwirrung
- ein früherer Myokardinfarkt
- eine Reduzierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

(Harjola et al. 2015)

Auch eine koronare Herzerkrankung (KHK) mit Beteiligung aller drei Koronarterien scheint ein unabhängiger Risikofaktor für Patienten im kardiogenen Schock zu sein (Backhaus et al. 2018).

1.1.6 Aktuelles Management des kardiogenen Schocks

Momentane Therapiestrategien beziehen sich vor allem auf Patienten, die einen kardiogenen Schock als Folge eines AMI entwickeln. Aufgrund dieser Datenlage soll auch hier vor allem auf das Management von Patienten mit AMI als Ursache eingegangen werden. Es kann allerdings davon ausgegangen werden, dass die klinische Präsentation des kardiogenen Schocks anderer Ursachen und damit auch die Behandlung solcher Patienten annähernd gleich ist (Harjola et al. 2015).

Die Behandlung des kardiogenen Schocks baut im Wesentlichen auf drei Säulen auf: Der frühen notfallmäßigen Revaskularisierung des verschlossenen oder stenosierten Herzkranzgefäßes, intensivmedizinischer Behandlung und dem Einsatz von mechanischen Unterstützungssystemen (Abbildung 3) (Thiele et al. 2019).

Frühe Revaskularisierung

Die frühe Revaskularisierung der zum Infarkt führenden Läsion gilt als wichtigster Bestandteil der Behandlung von Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock (Ponikowski et al. 2016; Thiele et al. 2019). Diese kann mittels perkutaner Koronarintervention (*percutaneous coronary intervention*, (PCI)) oder CABG erfolgen. Beides verbessert signifikant das Outcome des r5rPatienten (Hochman et al. 1999; Hochman et al. 2001; Sleeper et al. 2010; Backhaus et al. 2018).

Die CULPRIT-Shock Studie konnte dabei zeigen, dass bei Patienten mit einer Mehrgefäß-KHK eine alleinige Eröffnung der „*culprit lesion*“, also der für den Infarkt ursächlichen Läsion, im Vorteil gegenüber einer sofortigen Versorgung mehrerer Stenosen ist (Thiele, Akin, et al. 2017).

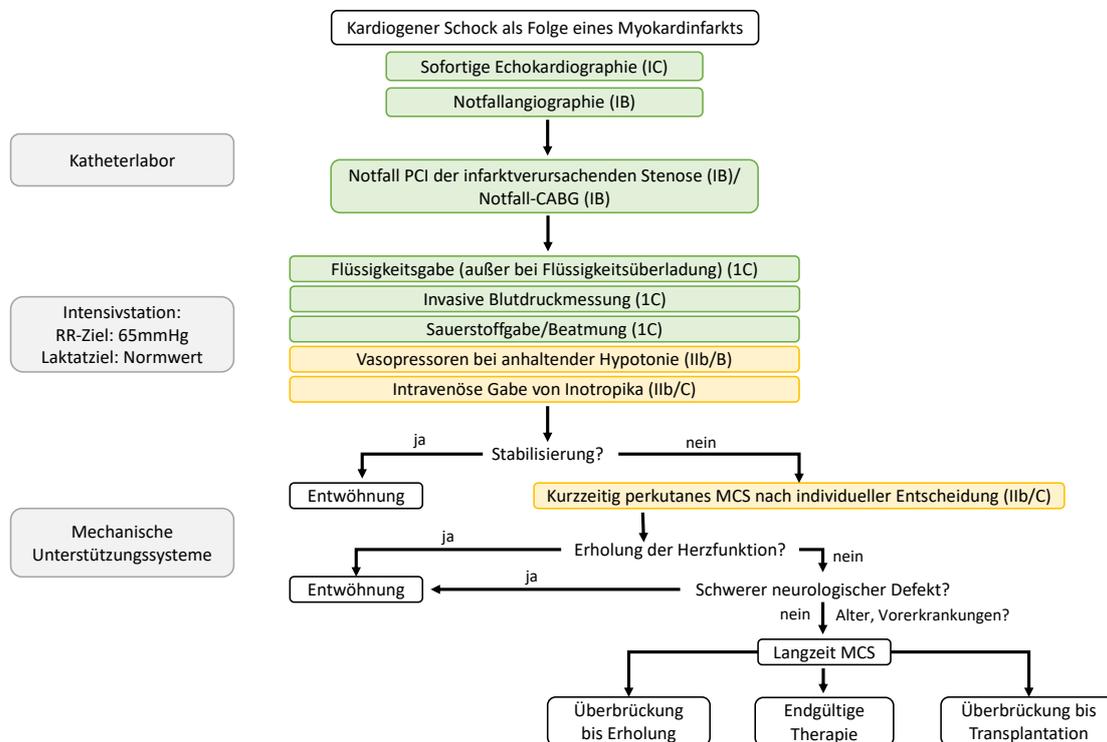


Abbildung 3 Therapie des kardiogenen Schocks. PCI = percutaneous coronary intervention = Perkutane Koronarintervention, CABG = Coronary artery bypass grafting = Koronare Bypass Operation, MCS = Mechanical circulatory support = Mechanisches Kreislaufunterstützungssystem; Klasse I Empfehlungen in grün, Klasse II Empfehlungen in gelb; adaptiert nach (Thiele et al. 2019)

Intensivmedizinische Maßnahmen

Intensivmedizinische Maßnahmen sollen vor allem die hämodynamische Situation des Patienten stabilisieren. Dazu gehört die intravenöse Gabe von Flüssigkeit (Ponikowski et al. 2016; Thiele et al. 2019).

Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdruckes sind in den meisten Fällen zusätzlich Katecholamine notwendig (Ponikowski et al. 2016; Thiele et al. 2019). Ein mittlerer arterieller Blutdruck von 65 - 70mmHg als Ziel scheint – ähnlich wie beim septischen Schock – ausreichend zu sein (Thiele et al. 2015; Thiele et al. 2019). Noradrenalin scheint laut aktueller Datenlage die günstigere Wirkung zu

haben und sollte daher Adrenalin vorgezogen werden. Inotropika wie Dobutamin sollten kombinierend dazu eingesetzt werden. (Ponikowski et al. 2016; Thiele et al. 2019)

Weiterer Bestandteil der intensivmedizinischen Maßnahmen ist die Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung entweder durch Applikation von Sauerstoff oder durch eine Beatmung. In diesem Fall wird eine adäquate lungenprotektive Beatmung mit einem Tidalvolumen von ungefähr 6 mL/kg Körpergewicht empfohlen. Dies kann invasiv oder mittels nicht-invasiver Beatmung (NIV) erfolgen. (Thiele et al. 2019)

Ein mögliches Multiorganversagen sollte regelmäßig re-evaluiert und die Behandlungsstrategie daran angepasst werden. Dazu gehört auch das Überdenken einer möglicherweise notwendigen Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen. (Thiele et al. 2019)

Patienten, die einen Herzstillstand erlitten haben und nach Wiedererlangen des Kreislaufs weiterhin bewusstlos sind, sollten für 24 Stunden einem gezielten Temperaturmanagement unterzogen werden, um das neurologische Behandlungsergebnis zu verbessern (Thiele et al. 2015; Nolan et al. 2021).

Mechanische Kreislaufunterstützung

Unter den mechanischen Unterstützungssystemen war die intraaortale Ballonpumpe (IABP) lange die Standardtherapie im kardiogenen Schock. Erst die groß angelegte randomisierte IABP-SHOCK II Studie zeigte auf, dass die IABP keinen Überlebensvorteil für Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock mit sich bringt. Die IABP wird daher in Europa nicht mehr grundsätzlich empfohlen. (Thiele, Zeymer, et al. 2012; Thiele et al. 2013; Ponikowski et al. 2016; Thiele et al. 2019)

Auch die veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) findet vermehrt Einzug in die Therapie des kardiogenen Schocks (Thiele et al. 2019). Bestehend aus einer Pumpe, einem Wärmetauscher und einem Oxygenator kann die ECMO eine hohe Flussrate generieren und erzeugt dabei im Vergleich zu den meisten anderen mechanischen Unterstützungssystemen (mit Ausnahme der IABP) relativ geringe Kosten (Thiele et al. 2015; Thiele et al. 2019). Die ECMO kann auch während einer Reanimation eingesetzt werden und – falls nötig – die Oxygenierung des Blutes vollständig übernehmen (Thiele et al. 2019). Die

ECMO bringt aber durch ihre Invasivität auch eine hohe Komplikationsrate mit sich (Thiele et al. 2015). Zu den häufigsten Komplikationen gehören eine Ischämie der unteren Extremität und das Kompartmentsyndrom der unteren Extremität, neurologische Komplikationen wie ein Schlaganfall, das Nierenversagen, schwere Blutungen und Infektionen (Cheng et al. 2014).

Der Einsatz eines mechanischen Unterstützungssystems sollte grundsätzlich individuell für jeden Patienten durchdacht und genau abgewogen werden (Ponikowski et al. 2016; Thiele et al. 2019), nicht zuletzt aufgrund der zum Teil sehr hohen Kosten, der bisher unzureichenden Datenlage hinsichtlich einer Prognoseverbesserung, als auch der damit potentiell verbundenen Komplikationen.

Als weiteres Unterstützungssystem wird die linksventrikuläre Koaxialpumpe Impella (Abiomed, Danvers, Massachusetts) genutzt. Bisher sind keine randomisierten Daten vorhanden, die eine Prognoseverbesserung durch die Koaxialpumpentherapie im kardiogenen Schock aufzeigen. (Rathod et al. 2018)

1.2 Koaxialpumpe

1.2.1 Funktionsweise und Aufbau

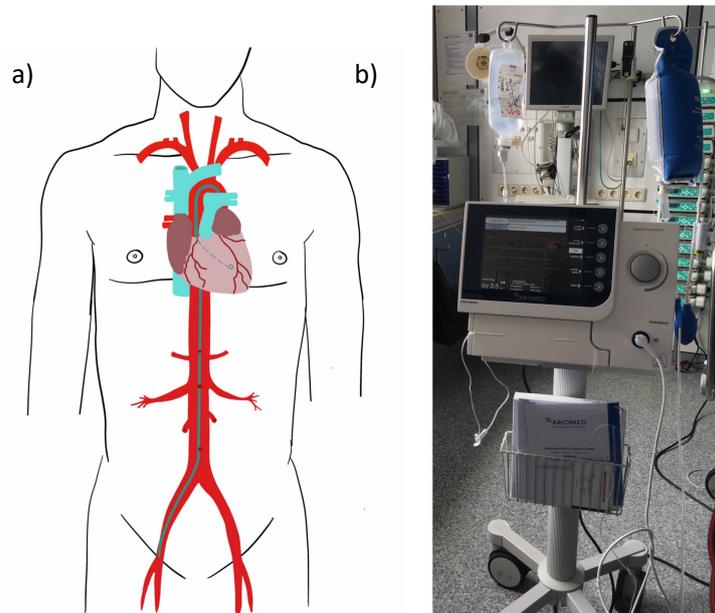


Abbildung 4 a) Einführung der Impella CP b) externes Bedienelement;
a) Zeichnung mit freundlicher Genehmigung durch Maren Lickert; Darstellung des Katheters in der Aorta, Projektion des Pigtail-Katheters auf den linken Ventrikel b) Foto: Antonia Germayer

Die in dieser Arbeit untersuchte linksventrikuläre Impella-Herzpumpe ist eine Koaxialpumpe, die im linksventrikulären Cavum platziert und über ein externes Bedienelement gesteuert wird. Meist wird die Impella über die Arteria femoralis in den linken Ventrikel eingeführt (Abbildung 4). (Burzotta et al. 2018)

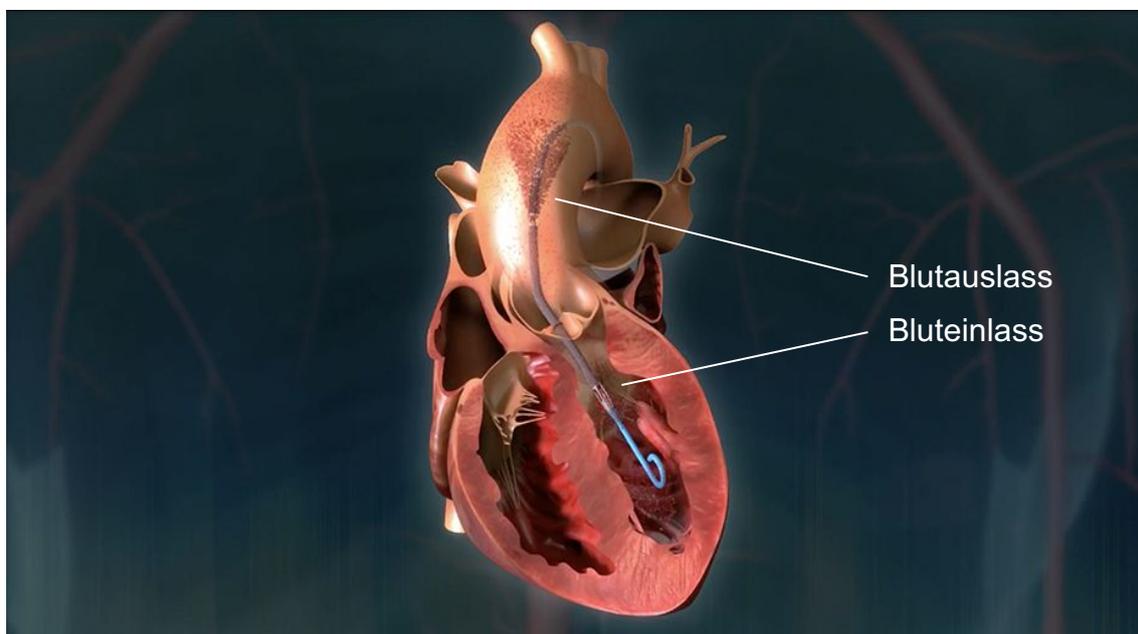


Abbildung 5 Position des Impella-Katheters im Herzen Quelle: adaptiert nach Abiomed

Die Pumpe fördert Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens (Abbildung 5). Die Unterstützung des Kreislaufs resultiert aus der Generierung des Impella-Fördervolumens, welches aortal appliziert wird, den patienteneigenen Auswurf ergänzt und zu einer Steigerung des aortalen und koronaren Perfusionsdrucks führen kann. Die kontinuierliche Leerung des linken Ventrikels führt zu einer Abnahme der linksventrikulären Wandspannung und zur Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Drucks. Dies soll insgesamt zu einer verbesserten hämodynamischen Situation führen. (Remmelink et al. 2007; Remmelink et al. 2010; Ouweneel et al. 2019)

Weitere Unterschiede zwischen den einzelnen Modellen der Impella-Familie finden sich in Punkt 1.2.3.

1.2.2 Indikationen und Kontraindikationen

Die Impella ist ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem (MCS), das ursprünglich für die Kreislaufunterstützung bei einer perkutanen Koronarintervention unter Schutz durch ein Herzunterstützungssystem (*protected PCI*) bei Hochrisikopatienten entwickelt und 2008 in den USA dafür zugelassen wurde (Amin et al. 2020). Zusätzlich zur *protected PCI* erhielt die Impella 2016 auch eine Zulassung zur Behandlung von Patienten im kardiogenen Schock (Basir et al. 2019; Amin et al. 2020).

Im kardiogenen Schock soll die hämodynamische Situation durch eine kontinuierliche Leerung des linken Ventrikels und einen dadurch gesteigerten arteriellen Mitteldruck verbessert werden (siehe Kapitel 1.2.1) (Ouweneel et al. 2019).

Bei Patienten mit linksventrikulärem Thrombus ist die Impella-Koaxialpumpe kontraindiziert, da der Patient durch mechanische Verschleppung des Thrombus durch die Koaxialpumpe einen Schlaganfall oder einen Gefäßverschluss an anderer Stelle erleiden könnte (Gilani et al. 2015; Schäfer et al. 2019). Weitere Kontraindikationen sind ein Ventrikelseptumsdefekt oder eine hämodynamisch relevante Aortenklappeninsuffizienz, die durch die Lage der Koaxialpumpe in der Aortenklappe noch verstärkt werden kann (Gilani et al. 2015). Auch der mechanische Aortenklappenersatz ist im Gegensatz zum biologischen Klappenersatz eine absolute Kontraindikation für den Einsatz einer Impella (Schäfer et al. 2019).

Die schwere Aortenklappenstenose wurde lange als Kontraindikation für den Einsatz einer Impella angesehen (Gilani et al. 2015). Neue Arbeiten zeigen allerdings, dass die Impella möglicherweise bei Aortenklappenstenose und kardiogenem Schock eingesetzt werden kann (Singh et al. 2018).

Auch eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) wird aufgrund des erhöhten Risikos einer Extremitätenischämie als Kontraindikation genannt, beziehungsweise eine genaue Prüfung der Notwendigkeit einer Impella empfohlen (Gilani et al. 2015; Schäfer et al. 2019).

1.2.3 Übersicht über die verschiedenen Modelle der Impella-Familie

Die Impella-Familie besteht mittlerweile aus mehreren verschiedenen Modellen zur linksventrikulären Unterstützung (Abbildung 6): Impella 2.5, Impella CP, Impella 5.0.

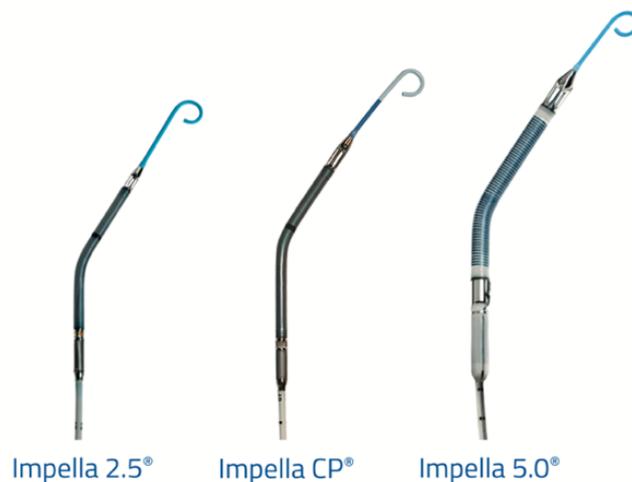


Abbildung 6 Die verschiedenen Modelle der Impella-Familie adaptiert nach Abiomed

Die Impella 2.5 und die Impella CP können perkutan in das linke Herz eingeführt werden (Ouweneel et al. 2019). Meist geschieht dies über die Arteria femoralis (Burzotta et al. 2018).

Für die Implantation der Impella 5.0 ist eine chirurgische Eröffnung der Arteria femoralis oder der Arteria axillaris und die Anlage eines Conduits notwendig (Ouweneel et al. 2019).

Die Funktionsweise der unterschiedlichen Impella-Modelle wurde unter Punkt 1.2.1 erklärt.

Eine Übersicht über die Unterschiede der Impella-Modelle nach Herstellerangaben findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Daten zu den einzelnen Impella-Arten nach Herstellerangaben

	Impella 2.5®	Impella CP®	Impella 5.0®
Funktionsweise	Blutförderung aus dem linken Ventrikel in die Aorta asc.		
Indikation	Schwerer Myokardinfarkt <i>protected PCI</i> kardiogener Schock		Kardiogener Schock
mögliche Wirkung	Stabilisierung der Hämodynamik und Verbesserung der Perfusion der Endorgane Entlastung des linken Ventrikels		
Leistung	max. 2,5L Blut/Min	max. 3,5L Blut/Min	max. 5,0L Blut/Min
Implantation	Perkutan	Perkutan	Chirurgisch

Tabelle 1 Zusammenfassung der Daten zu den einzelnen Impella-Arten nach Herstellerangaben (https://www.protectedpci.eu/de/therapie/produktvarianten/, aufgerufen am 18.03.2020)

1.2.4 Risikofaktoren unter Koaxialpumpen-Anwendung

Die Risikofaktoren, im kardiogenen Schock unter einer Therapie mit der Koaxialpumpe Impella zu versterben, wurden in drei Studien beschrieben (Lauten et al. 2013; Rohm et al. 2019; Ouweneel et al. 2019).

Dabei wurden Risikofaktoren vor und während der Implantation, für die 30-Tages-Mortalität und die Mortalität nach sechs Monaten unterschieden. Risikofaktoren für eine erhöhte 30 Tages-Mortalität war ein Alter > 65 Jahren (Lauten et al. 2013) und ein erhöhtes Serumlaktat vor Impella-Implantation (Lauten et al. 2013; Rohm et al. 2019; Ouweneel et al. 2019).

Für die 6-Monats-Mortalität zeigte sich ein niedriger pH-Wert vor Impella-Implantation als Risikofaktor (Ouweneel et al. 2019; Rohm et al. 2019).

Des weiteren korrelierten hohe Glukosewerte (Ouweneel et al. 2019) und ein niedriges Serum-CO₂ (Rohm et al. 2019) vor Implantation der Impella mit einer erhöhten Sterblichkeit.

Während der Impella-Nutzung war der vermehrt notwendige Gebrauch von Inotropika und Vasopressoren mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Ouweneel et al. 2019; Rohm et al. 2019).

Diese Risikofaktoren decken sich zum Teil mit den Risikofaktoren, die für eine erhöhte Mortalität im kardiogenen Schock allgemein identifiziert werden konnten (siehe Kapitel 1.1.5).

1.2.5 Komplikationen der Koaxialpumpen-Anwendung

Die Koaxialpumpe Impella ist ein invasives Unterstützungsverfahren und aus diesem Grunde komplikationsbehaftet. Dabei scheint die Komplikationsrate höher zu sein als die unter der Anwendung der früher etablierten IABP (Schrage et al. 2019).

Am häufigsten beobachtet wurden Komplikationen des Gefäßsystems, darunter Blutungen aus der Punktionsstelle (Lauten et al. 2013; Thiele, Jobs, et al. 2017; Ouweneel et al. 2019) und eine Ischämie der unteren Extremität (Thiele, Jobs, et al. 2017; Ouweneel et al. 2019).

Außerdem trat Hämolyse als Komplikation auf (Lauten et al. 2013; Ouweneel et al. 2019) und es wurden vermehrt Perikardtamponaden unter Impella-Nutzung beobachtet (Lauten et al. 2013).

1.2.6 Aktuelle Studienlage

Die aktuelle Studienlage zum Einsatz einer Impella CP im kardiogenen Schock ist begrenzt.

Derzeit gibt es mit der IMPRESS-IN-SEVERE-SHOCK eine kleine prospektive randomisierte Studie zur Impella CP. Hier wird der Nutzen und die Sicherheit der Impella CP mit dem Einsatz der bis dato geläufigen IABP verglichen. Es konnte kein Unterschied in der Mortalität nach 30 Tagen zwischen beiden Gruppen gefunden werden (30 Tages Mortalität Impella 46% vs IABP 50%, $p=0,92$). (Ouweneel et al. 2017)

Eine weitere kleine prospektive Studie untersuchte die Impella 2.5 verglichen mit der IABP und konnte eine Überlegenheit der Impella hinsichtlich der Hämodynamik, nicht aber in der Mortalität der Patienten nach 30 Tagen feststellen (Seyfarth et al. 2008).

Eine dritte prospektive Studie, die die Impella 2.5 mit der IABP vergleichen sollte, die IMPRESS in STEMI Studie, musste aufgrund unzureichender Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden (Ouweneel et al. 2016).

Zusätzlich liegen aktuell Daten aus verschiedenen retrospektiven Studien vor (Lackermair et al. 2016; Schrage et al. 2019; Rohm et al. 2019; Ouweneel et al. 2019; Schiller, Hellgren, and Vikholm 2019; Loehn et al. 2020; Amin et al. 2020). Dabei werden allerdings die verschiedenen Arten der Impella (Impella 2.5, Impella CP, Impella 5.0) oftmals nicht unterschieden (Rohm et al. 2019; Ouweneel et al. 2019; Schiller, Hellgren, and Vikholm 2019).

Die Mortalität variiert in den Studien und liegt bis zur Entlassung zwischen ca. 35% und 77% (Rohm et al. 2019; Schiller, Hellgren, and Vikholm 2019; Loehn et al. 2020) und nach 30 Tagen zwischen 46% - 77% (Lackermair et al. 2016; Ouweneel et al. 2017; Schrage et al. 2019; Loehn et al. 2020; Ouweneel et al. 2019).

Dabei scheint nach aktueller Datenlage der Einsatz der Impella vor Beginn der Koronarintervention mit einer geringeren Mortalität verglichen mit dem Einsatz nach der Koronarintervention zu korrelieren (O'Neill et al. 2014; Loehn et al. 2020).

Auch der vermehrte Einsatz der Impella und die damit einhergehende größere Erfahrung eines Zentrums scheint sich positiv auf das Überleben auszuwirken (O'Neill et al. 2018). Dieses Ergebnis konnte in einer großen Studie von Amin et al. aus den Vereinigten Staaten von Amerika allerdings nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich im Gegensatz dazu sogar ein höheres Auftreten von unerwünschten Ereignissen in Kliniken mit häufigerem Nutzen einer Impella. (Amin et al. 2020)

Randomisierte, prospektive Daten mit Langzeit-Nachverfolgung zu Sicherheit und Effektivität einer Impella CP bei kardiogenem Schock sind bislang unzureichend vorhanden. Klarheit soll die prospektive, randomisierte, multizentrische Danish-German Cardiogenic Shock Studie hinsichtlich der Auswirkungen der Impella-Behandlung auf die 30-Tage Mortalität bei Patienten mit STEMI und kardiogenem Schock im Vergleich zur Standardtherapie bringen (DanGer Shock NCT01633502).

1.3 Zielsetzung

Die nach wie vor hohe Mortalität von Patienten im kardiogenen Schock erfordert dringend eine weitere Erforschung und Evaluation der Behandlungsmöglichkeiten. Die Impella Cardiac Power (Impella CP, Abiomed, Danvers, Massachusetts) stellt seit Mitte des letzten Jahrzehnts eine neue Behandlungsmöglichkeit dar und hat sich bei der Behandlung von Patienten im kardiogenen Schock trotz fehlender Daten aus ausreichend großen randomisierten Studien vermehrt etabliert.

Im Gegensatz zur VA-ECMO erhofft man sich durch die Impella CP eine weniger invasive leistungsstarke Kreislaufunterstützung und eine Senkung der Nachlast. Dabei liegen aktuell nur wenige Daten zur Verwendung der Impella im kardiogenen Schock vor (siehe auch Kapitel 1.2.6). Vergleichende retrospektive Daten gegenüber der Standardtherapie im kardiogenen Schock ohne mechanische Kreislaufunterstützung sowie Langzeitdaten sind selten beziehungsweise fehlen gänzlich.

Diese Arbeit soll daher durch eine retrospektiven Analyse von Patienten im kardiogenen Schock den Behandlungserfolg und die Komplikationsrate einer Impella CP gegenüber der Standardtherapie vergleichen und das Langzeitergebnis untersuchen. Dabei soll insbesondere die Mortalität nach 30 Tagen und einem Jahr, Komplikationen der Therapie, insbesondere Blutungen, das neurologische Behandlungsergebnis und das Langzeit-Überleben mit einer Nachverfolgungszeit bis fünf Jahre untersucht werden.

Am Gesamtkollektiv sollen außerdem die Risikofaktoren für die Mortalität im kardiogenen Schock untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden Patienten des LMUshock Registers pseudonymisiert beziehungsweise anonymisiert und retrospektiv ausgewertet. Das LMUshock Register (WHO-Registernummer: DRKS00015860) erfasst Patienten am Klinikum der Universität München, die zwischen 2010 und 2020 auf der Intensivstation auf Grund eines kardiogenen Schocks behandelt wurden. Das Register wurde durch die lokale Ethikkommission genehmigt (Nummer: 18-001) und in Einklang mit der Deklaration von Helsinki und den Deutschen Datenschutzgesetzen durchgeführt.

Einschlusskriterien für diese Studie waren die Kriterien des kardiogenen Schocks, angelehnt an die IABP Shock II Studie (Thiele, Schuler, et al. 2012).

Diese sind

- eine Hypotonie mit systolischem Blutdruck $< 90\text{mmHg}$ für über 30min oder dem Bedarf von Katecholaminen, um den Blutdruck aufrecht zu erhalten
- Zeichen einer pulmonalvenösen Stauung und
- Zeichen der Organminderperfusion wie Kaltschweißigkeit, Oligurie, veränderter Geisteszustand oder ein Serumlaktat $> 2,0\text{mmol/L}$.

Die Ursache des Schocks muss kardiogen bedingt sein (Thiele, Schuler, et al. 2012).

Im Gegensatz zur IABP Shock II Studie wurden in dieser Arbeit Patienten jeglicher Schockursache eingeschlossen, nicht nur Patienten mit Myokardinfarkt.

Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patienten,

- die (zusätzlich) mit einer ECMO oder IABP behandelt wurden.
- die eine Impella im Rahmen einer „*protected PCI*“ erhalten haben.
- bei denen eine Perikardtamponade Ursache des kardiogenen Schocks war.
- die mit einer Impella 2.5 oder 5.0 behandelt wurden.
- bei denen wichtige Daten fehlten.

2.2 Therapie der eingeschlossenen Koaxialpumpen-Patienten

Die Impella CP ist eine Koaxialpumpe, die einen Fluss von ca. 3,7L/min generieren kann. Sie wird über eine 14Fr Schleuse eingeführt und wurde bereits in vorhergehenden Veröffentlichungen (Loehn et al. 2020) und in Kapitel 1.2 dieser Arbeit beschrieben.

Die in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten erhielten die Impella CP in einem Katheterlabor unter Röntgendurchleuchtungskontrolle. Zunächst erfolgt die Anlage der Einführungsschleuse mit einem Durchmesser von 6Fr oder 7Fr über die Arteria femoralis über einen Führungsdraht. Eine Angiografie kontrolliert anschließend die Lage proximal der Femoralisgabel, um einen ausreichend großen Gefäßdurchmesser zu gewährleisten. Daraufhin wird die Schleuse über den liegenden Draht entfernt und mittels Erweiterungshilfen (Dilatatoren) die Eintrittsstelle in das Gefäß erweitert. Im Anschluss wird die eigentliche 14Fr große Schleuse zur Einbringung der Koaxialpumpe über den liegenden Draht eingebracht. Es erfolgt die therapeutische Heparinabgabe. Danach wird ein Pigtail-Katheter über einen Standarddraht in den linken Ventrikel eingesetzt und über diesen anschließend ein 0,18in Platinum Plus 260cm Führungsdraht (Boston Scientific, Natick, MA) vorgeschoben. Über den Führungsdraht wird dann die Impella CP in den linken Ventrikel eingebracht. Nach Entfernung des Führungsdrahtes kann die Impella gestartet werden.

Zur notwendigen Antikoagulation von Patienten unter Behandlung mit einer Impella wurde unfraktioniertes Heparin verabreicht. Es wurde eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit von > 60sec angestrebt. Bei Auftreten von Blutungskomplikationen wurde die Antikoagulation individuell reduziert.

Das Weaning der Impella erfolgte nach Ermessen des behandelnden Arztes, in dessen Rahmen das Fördervolumen der Impella manuell umgestellt werden kann. Das Fördervolumen auf dem niedrigsten Level P1 war allgemein Grundlage für einen Zug der Impella.

Die Explantation der Impella erfolgte auf der Intensivstation am Bett des Patienten. Die Punktionsstelle wurde dabei durch ein Drucksystem komprimiert, um eine Nachblutung zu verhindern.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden leitliniengerecht intensivmedizinisch behandelt.

2.3 Nachverfolgung (*Follow-up*)

Die Nachverfolgung erfolgte telefonisch nach Entlassung der Patienten.

Nach Einverständnis der Patienten wurden anhand eines vorgegebenen Protokolls die relevanten klinischen Endpunkte abgefragt. Dabei wurden Angaben zu erneutem Herzinfarkt, Schlaganfall oder Blutungen, sowie die aktuelle Belastbarkeit und der Beschwerdezustand der Patienten erfasst. Auch das neurologische Outcome wurde anhand des *Cerebral Performance Category (CPC-)*Scores (siehe Kapitel 2.4.3) erneut evaluiert.

Die Telefongespräche fanden mit den Patienten selbst oder mit deren Betreuer beziehungsweise Angehörigen statt. Konnte kein Telefonkontakt hergestellt werden, wurde das letzte bekannte Lebenddatum der Patienten im Register erfasst.

2.4 Klinische Endpunkte der Arbeit und deren Grundlagen

Die Endpunkte der Arbeit sind in drei Kategorien aufgeteilt: Die ischämischen Endpunkte, Blutungen und das Neurologische Behandlungsergebnis.

2.4.1 Ischämische Endpunkte

Als ischämische Endpunkte werden die Mortalität, weitere Myokardinfarkte und In-Stent-Thrombosen gewertet, sowie Schlaganfälle und Gefäßverschlüsse an der Implantationsstelle der Koaxialpumpe.

Alle genannten Endpunkte wurden – sofern möglich – über den gesamten Nachverfolgungszeitraum erfasst.

Die Mortalität wird als Tod jeglicher Ursache (*all-cause-Mortality*) angegeben.

2.4.2 Blutungen

Als eine schwerwiegende Komplikation unter dualer Plättchenhemmung oder voller Antikoagulation während eines Intensivaufenthalts werden Blutungen bei 1% - 10% der Patienten mit einer Koronarintervention beobachtet (Rao et al. 2007; Mehta et al. 2009). Auch unter Impella-Therapie wurden lebensbedrohliche

Blutungsereignisse bei bis zu 8,5% der Patienten beschrieben (Schrage et al. 2019).

Seit 2011 werden die Blutungen nach der Klassifikation des *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) eingeteilt (Tabelle 2) (Mehran et al. 2011).

Tabelle 2: BARC-Klassifikation der Blutungen

BARC-Typ	Beschreibung
0	Keine Blutung
1	Blutungen, die keine medizinische Behandlung nach sich ziehen, wie z.B. Hämatome oder Nasenbluten. Behandlung erfolgt durch den Patienten selbst (inklusive selbstständige Anpassung der Medikation)
2	Behandlungsbedürftige Blutung, die keine der Kriterien der Typen 3, 4 oder 5 erfüllt. Blutung erfordert Behandlung durch medizinisches Personal (dazu zählt auch die Anpassung des Medikationsplanes), eine Krankenhauseinweisung oder eine weitere medizinische Untersuchung.
3a	Offensichtliche Blutung mit dem Bedarf einer Transfusion oder einem Hb-Abfall ≥ 3 bis < 5 g/dL
3b	Offensichtliche Blutung <ul style="list-style-type: none"> - Mit Hb-Abfall > 5g/dL - Aufgrund einer Perikardtamponade - mit Bedarf einer chirurgischen Intervention (außer Zähne/Nase/Haut/Hämorrhoiden) - mit Bedarf von intravenösen vasoaktiven Substanzen
3c	Intrakranielle Blutung (inklusive Blutungen im Spinalkanal) Intraokuläre Blutung mit Visusminderung
4	Blutung in Zusammenhang mit <i>Coronary artery bypass grafting</i> <ul style="list-style-type: none"> - Intrakranielle Blutung innerhalb von 48h - Bedarf einer Reoperation zur Blutstillung - Bedarf der Transfusion von >5 EKs innerhalb von 48h - Blutung > 2L aus Thoraxdrainage innerhalb von 24h
5a	Möglicherweise tödliche Blutung (nicht durch Autopsie oder Bildgebung gesichert)
5b	Tödliche Blutung (offensichtlich oder gesichert durch Autopsie oder Bildgebung)

Tabelle 2 BARC-Klassifikation der Blutungen; Hb=Hämoglobin, EK=Erythrozytenkonzentrat; adaptiert nach (Mehran et al. 2011).

In dieser Arbeit werden alle Blutungen nach der BARC-Klassifikation eingeteilt und ausgewertet. Als schwere Blutungen zählen Blutungen vom Typ 3a, 3b, 3c,

4, 5a und 5b. Diese werden neben Blutungen jeglicher Art gesondert ausgewertet.

2.4.3 Neurologische Behandlungsergebnisse

Das neurologische Behandlungsergebnis der Patienten soll die Lebensqualität bei Überlebenden differenzierter beurteilen. Dafür wird in dieser Arbeit die *Cerebral Performance Category* verwendet. Diese Klassifikation – modifiziert nach der ursprünglich für Schädigungen des Gehirns verwendeten *Glasgow Outcome Scale* (Jennett and Bond 1975) – teilt das mögliche Behandlungsergebnis in fünf Stufen ein (Tabelle 3) ('A randomized clinical study of cardiopulmonary-cerebral resuscitation: design, methods, and patient characteristics. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group' 1986).

Tabelle 3: Einteilung des neurologischen Outcomes in CPC-Kriterien

<i>Cerebral Performance Category</i>	Erklärung
CPC 1 – <i>normales Leben</i>	Bei Bewusstsein, in der Lage zu arbeiten und ein normales Leben zu führen. Geringe psychologische oder neurologische Defizite können vorliegen.
CPC 2 – <i>moderate Behinderung</i>	Bei Bewusstsein, unabhängig im Alltag (Anziehen, Kochen, Fortbewegung). Hemiplegie, Krampfanfälle, Ataxie oder dauerhafte kognitive Veränderungen möglich.
CPC 3 – <i>schwere Behinderung</i>	Bei Bewusstsein, abhängig von Unterstützung im alltäglichen Leben.
CPC 4 – <i>komatös</i>	Nicht bei Bewusstsein, nimmt Umgebung nicht wahr, keine Interaktion mit der Umgebung.
CPC 5 – <i>Hirntod</i>	Bestätigter Hirntod oder Tod nach den klassischen Kriterien.

Tabelle 3 Einteilung des neurologischen Outcomes in CPC-Kriterien; CPC = Cerebral Performance Category; adaptiert nach ('A randomized clinical study of cardiopulmonary-cerebral resuscitation: design, methods, and patient characteristics. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group' 1986)

2.5 Statistische Auswertung

Das Matching der beiden Gruppen „Patienten im kardiogenen Schock mit Standardtherapie“ und „Patienten im kardiogenen Schock mit Standardtherapie plus Koaxialpumpe“ erfolgte mithilfe des Software R Pakets „MatchIt“ Version 3.0.2 mit den folgenden Einstellungen: *1:1 nearest neighbor algorithm*, kein *Replacement*, *logistic link distance measure* und einer Caliper-Weite von 0,1 (Ho et al. 2007).

Die Grundlage für das Matching waren das Alter und das Geschlecht der Patienten, das Laktat zum Zeitpunkt der Aufnahme auf Intensivstation, die Beatmung während des Intensivaufenthalts, ob ein HerzKreislaufstillstand aufgetreten war und ob der Patient bei Aufnahme einen akuten Myokardinfarkt aufwies. All diese Faktoren sind als Risikofaktoren im kardiogenen Schock bekannt (Sleeper et al. 2010; Harjola et al. 2015; Pöss et al. 2017; Schrage et al. 2019), siehe dazu auch Kapitel 1.1.5.

Für die statistische Auswertung wurde die Software R (Version 4.0.1 *the R Foundation*) verwendet.

Dabei werden die Ergebnisse wie folgt angegeben: Normalverteilte Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung, nicht normalverteilte Variablen als Median mit Interquartilsabstand (25. - 75. Perzentile) und kategoriale Variablen als absolute Zahlen und Prozente.

Zum Vergleich der beiden Gruppen wurden ein verbundener und unverbundener t-Test (für normalverteilte Variablen), der Mann-Whitney-U Test (für nicht normalverteilte Variablen) und der exakte Fischer-Test (für kategoriale Variablen) verwendet. Als signifikant wurde ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ betrachtet.

Das Langzeitüberleben und die Blutungskomplikationen wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ermittelt (Bland and Altman 1998). Vergleiche zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Überlebensraten und der Blutungskomplikationen wurden mithilfe eines Log-Rank-Tests bestimmt.

Um den Einfluss verschiedener Variablen auf das Überleben der Patienten zu beurteilen, wurde eine univariate und eine multivariate Cox-Analyse durchgeführt. Folgende Parameter wurden hierfür untersucht: Diabetes, Hypertension, Alter, erstes auf Intensivstation gemessenes Laktat und GFR, Koaxialpumpen-Behandlung, Herzkreislaufstillstand und Myokardinfarkt.

Für die Selektion der Parameter der multivariaten Analyse wurde die *stepAIC function* des R Pakets MASS (version 7.3-51.6) verwendet. Die Parameter wurden dabei rückwärtsgewandt und durch *Bootstrap*-Methode (1000 Wiederholungen) mithilfe des *Akaike information criterion* (AIC) ausgewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

Einschluss und Ausschluss der Patienten erfolgte nach denen in Kapitel 2.1 beschriebenen Kriterien.

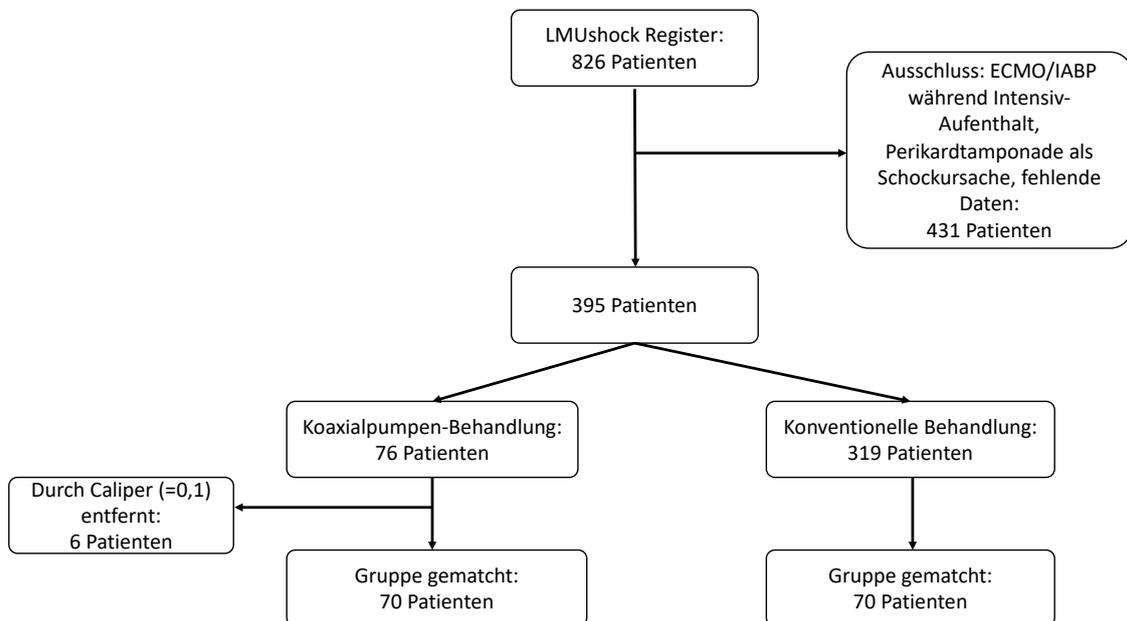


Abbildung 7 Flussdiagramm der Studie adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

Insgesamt lagen von 826 Patienten im Zeitraum von 2010 bis 2020 Daten im Register vor. Davon wurden 431 Patienten aufgrund eines weiteren mechanischen Herzunterstützungssystems (ECMO oder IABP), aufgrund von fehlenden Daten oder aufgrund einer Perikardtamponade als Schockursache ausgeschlossen. Von den übrigen 395 Patienten hatten 76 Patienten eine Behandlung mit einer Impella CP.

Von den 76 Patienten konnten 70 Patienten erfolgreich mit 70 Patienten ohne mechanisches Herzunterstützungssystem gematcht werden. (Abbildung 7)

Die standardisierte Mittelwertdifferenz blieb dabei kleiner als 0,1 für alle Parameter (Abbildung 8).

Dabei waren die 140 Datensätze in den Hauptparametern vollständig, lediglich bei einem Patienten aus der Interventionsgruppe konnte die genaue Behandlungsdauer mit der Koaxialpumpe nicht festgestellt werden.

Ergebnisse

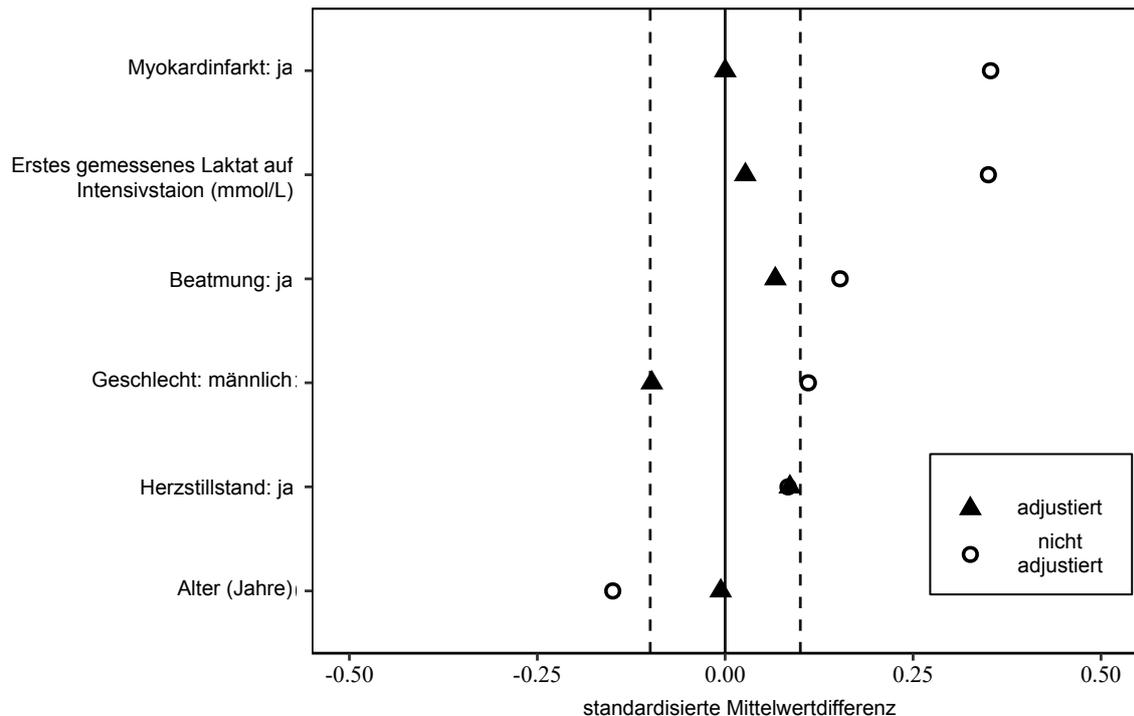


Abbildung 8 Love-Diagramm zur standardisierten Mittelwertdifferenz der Matching-Parameter; vor Matching (nicht adjustiert) und nach dem Matching (adjustiert) adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

Die 70 gematchten Patienten der Vergleichskohorte waren im Schnitt 67 ± 15 Jahre alt, die Patienten der Koaxialpumpen-Kohorte durchschnittlich 67 ± 14 Jahre ($p=0,97$). 80% der Patienten ohne Unterstützungssystem und 75,7% der Patienten mit Koaxialpumpe ($p=0,68$) waren männlichen Geschlechts.

Der *body mass index* in der Vergleichskohorte (27,6) und der Koaxialpumpen-Kohorten (27,3) unterschied sich nicht signifikant ($p=0,77$).

Bei den Vorerkrankungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. 58,6% der Vergleichskohorte und 67,1% der Koaxialpumpen-Kohorte litten unter einer koronaren Herzerkrankung ($p=0,38$), 31,4% der Vergleichskohorte und 35,7% der Koaxialpumpen-Kohorte hatten bereits früher eine Koronarintervention ($p=0,72$) und lediglich 5,7% der Vergleichskohorte und 2,9% in der Koaxialpumpen-Kohorte hatten eine Bypass-OP ($p=0,68$).

Bei 32,9% in der Vergleichskohorte wurde bereits früher ein Herzinfarkt und bei 11,4% ein Schlaganfall diagnostiziert, ein Vorhofflimmern bestand bei 35,7%. In der Koaxialpumpen-Kohorte erlitten in der Vorgeschichte 24,3% einen Herzinfarkt ($p=0,35$), 12,9% einen Schlaganfall ($p=1,00$) und 28,6% hatten Vorhofflimmern ($p=0,47$). Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) hatten 24,3% der Vergleichskohorte und 17,1% der Koaxialpumpen-Kohorte ($p=0,40$).

Die kardiovaskulären Risikofaktoren ähnelten sich in beiden Gruppen. In beiden Gruppen gab es in etwa gleich viele aktive beziehungsweise ehemalige Raucher wie Nichtraucher ($p=0,94$), 72,9% der Vergleichskohorte und 68,6% der Koaxialpumpen-Kohorten hatten eine arterielle Hypertonie ($p=0,71$). Bei der Anzahl der Patienten mit Hypercholesterinämie unterschieden sich die beiden Gruppen numerisch (Vergleichskohorte: 42; Koaxialpumpen-Kohorte: 32), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,13$). Bei der Anzahl an Patienten mit Diabetes mellitus ($p=1,00$) und mit einer kardiovaskulären Familienanamnese ($p=0,62$) unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant.

47,1% der Patienten der Vergleichskohorte hatten einen Herzstillstand, 30,0% erlitten diesen Herzstillstand prähospital. In der Koaxialpumpen-Kohorte hatten 51,4% der Patienten einen Herzstillstand ($p=0,74$), 20,0% hatten diesen Herzstillstand prähospital ($p=0,24$).

Alle Basischarakteristika sind detailliert in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Basischarakteristika

Variablen	Standardtherapie (n=70)	Standardtherapie + Koaxialpumpe (n=70)	p-Wert
Alter, Jahre MW (SD)	67,3 (14,8)	67,2 (14,1)	0,97
Männliches Geschlecht, n (%)	56 (80,0)	53 (75,7)	0,68
Body mass Index (SD)	27,6 (5,6)	27,3 (4,5)	0,77
Koronare Herzerkrankung, n (%)	41 (58,6)	47 (67,1)	0,38
Vorangegangener Herzinfarkt, n (%)	23 (32,9)	17 (24,3)	0,35
Vorangegangene Koronarintervention, n (%)	22 (31,4)	25 (35,7)	0,72
Vorangegangene CABG, n (%)	4 (5,7)	2 (2,9)	0,68
Vorhofflimmern, n (%)	25 (35,7)	20 (28,6)	0,47
Vorangegangener Schlaganfall, n (%)	8 (11,4)	9 (12,9)	1,00
pAVK, n (%)	17 (24,3)	12 (17,1)	0,40
Raucher, n (%)			0,94
Aktiver Raucher	16 (22,9)	17 (24,3)	
Ehemaliger Raucher	16 (22,9)	17 (24,3)	
Nichtraucher	38 (54,3)	36 (51,4)	
Bluthochdruck, n (%)	51 (72,9)	48 (68,6)	0,71
Hypercholesterinämie, n (%)	42 (60,0)	32 (45,7)	0,13
Diabetes, n (%)	23 (32,9)	23 (32,9)	1,00
Kardiovaskuläre Familienanamnese, n (%)	8 (11,4)	11 (15,7)	0,62
Herzstillstand, n (%)	33 (47,1)	36 (51,4)	0,74
Prähospitaler Herzstillstand, n (%)	21 (30,0)	14 (20,0)	0,24

Tabelle 4 Basischarakteristika; MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten, CABG = coronary artery bypass grafting, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

3.2 Behandlungsdaten und Parameter während des Intensivaufenthalts

Ursache des kardiogenen Schocks war in beiden Gruppen zum Großteil ein Herzinfarkt: 70% in der Vergleichskohorte und 77,1% in der Koaxialpumpen-Kohorte ($p=0,38$). Eine Koronarintervention während des Aufenthalts erhielten in der Vergleichskohorte 44 Patienten, in der Koaxialpumpen-Kohorte 53 Patienten. Dieser numerische Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,14$).

Die Patienten wurden im Median 24 Minuten (Vergleichskohorte) beziehungsweise 19 Minuten (Koaxialpumpen-Kohorte) reanimiert ($p=0,22$).

Die Dauer der Koaxialpumpenbehandlung in der Koaxialpumpenkohorte betrug im Median 1,37 Tage.

Die Patienten beider Gruppen zeigten Unterschiede bezüglich der Länge des Intensivaufenthalts. Patienten mit Standardtherapie waren im Median 3,5 Tage auf Intensivstation, Patienten mit Standardtherapie plus Koaxialpumpe im Median 5,5 Tage, dieser Unterschied war gerade nicht statistisch signifikant ($p=0,16$).

Beim *Simplified acute Physiology Score-II* (SAPS-II-Score) unterschieden sich beiden Gruppen nicht (Standardtherapie 68,6; Standardtherapie plus Koaxialpumpe 68,6; $p=0,45$).

Patienten beider Gruppen hatten in etwa den gleichen systolischen Blutdruck ($p=0,57$), unterschieden sich aber in Bezug auf den diastolischen Blutdruck (Standardtherapie: 56,6mmHg; Standardtherapie plus Koaxialpumpe: 59,9mmHg; $p<0,01$) und die Herzfrequenz (Standardtherapie: 84,4bpm; Standardtherapie plus Koaxialpumpe: 91,2bpm; $p<0,01$).

Bei Aufnahme auf Intensivstation wurden sowohl Laktat als auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der Patienten bestimmt. In beiden Gruppen waren das Laktat (Standardtherapie: 3,5mmol/L; Standardtherapie plus Koaxialpumpe: 3,4mmol/L; $p=0,72$) und die GFR (Standardtherapie: 49,6ml/min; Standardtherapie plus Koaxialpumpe 49,2 ml/min; $p=0,97$) sehr ähnlich.

In beiden Gruppen mussten in etwa gleich viele Patienten mechanisch beatmet werden (Standardtherapie 74,3%, Standardtherapie plus Koaxialpumpe 77,1%, $p=0,84$).

Ergebnisse

Die Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS; $p=0,60$) und die Wahl der Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel: $p=0,61$; Prasugrel: $p=0,44$; Ticagrelor: $p=0,44$) unterschieden sich nicht signifikant.

Ergebnisse

Tabelle 5: Parameter während des Intensivaufenthalts

Variablen	Standardtherapie (n=70)	Standardtherapie + Koaxialpumpe (n=70)	p-Wert
Dauer der kardiopulmonalen Reanimation, sofern auswertbar in Minuten, Median [IQA]	24,0 [9,5; 52,5]	19,0 [1; 26,5]	0,22
Ursache des CS, n (%)			0,38
STEMI	25 (35,7)	28 (40,0)	
NSTEMI	24 (34,3)	26 (37,1)	
Kardiomyopathie	13 (18,6)	13 (18,6)	
Myokarditis	1 (1,4)	2 (2,9)	
Arrhythmien	3 (4,3)	0 (0,0)	
valvulär	1 (1,4)	0 (0,0)	
Andere	3 (4,3)	1 (1,4)	
Koronarintervention während Klinikaufenthalt, n (%)	44 (62,9)	53 (75,5)	0,14
CABG während Klinikaufenthalt, n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	1,00
SAPS-II-Score, Median [IQA]	68,6 [58,2; 76,0]	68,6 [62,5; 76,8]	0,45
Dauer des Intensivaufenthalts in Tagen, Median [IQA]	3,5 [1,2; 8,7]	5,5 [1,9; 12,5]	0,16
Dauer der Koaxialpumpentherapie in Tagen, Median [IQA]	-	1,37 [0,24; 3,02]	-
systolischer Blutdruck in mmHg, Median [IQA]	107,7 [100,9; 116,5]	107,4 [100,5; 113,5]	0,57
diastolischer Blutdruck in mmHg, Median [IQA]	56,6 [49,9; 60,0]	59,9 [56,8; 65,7]	<0,01
Herzfrequenz in bpm, Median [IQA]	84,4 [77,1; 92,4]	91,2 [82,8; 101,1]	<0,01
Erstes gemessenes Laktat auf Intensivstation in mmol/L, Median [IQA]	3,5 [1,6; 7,5]	3,4 [1,9; 7,5]	0,72
Erste gemessene GFR auf Intensivstation in ml/min, Median [IQA]	49,6 [30,2; 60,0]	49,2 [37,2; 60,0]	0,97
Mechanische Beatmung während Intensivaufenthalt, n (%)	52 (74,3)	54 (77,1)	0,84
ASS, n (%)	47 (67,1)	43 (61,4)	0,60
Clopidogrel, n (%)	30 (42,9)	34 (48,6)	0,61
Prasugrel, n (%)	21 (30,0)	16 (22,9)	0,44
Ticagrelor, n (%)	2 (2,9)	5 (7,1)	0,44

Tabelle 5 Parameter während des Intensivaufenthalts; IQA = Interquartilsabstand, n = Anzahl der Patienten, CS = kardiogener Schock, NSTEMI = nicht ST-Hebungsinfarkt, STEMI = ST-Hebungsinfarkt, CABG = coronary artery bypass grafting, SAPS-II-Score = Simplified acute Physiology Score-II, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, ASS = Acetylsalicylsäure; adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

3.3 Klinische Endpunkte

3.3.1 Mortalitätsrate während des Intensivaufenthalts und innerhalb von 30 Tagen

Während des Intensivaufenthalts verstarben in der Vergleichskohorte 24 Patienten (34,3%), in der Koaxialpumpen-Kohorte 36 Patienten (51,4%) (Abbildung 9). Dies zeigt eine Tendenz für ein schlechteres Überleben unter Koaxialpumpen-Therapie, die allerdings statistisch nicht signifikant ist ($p=0,06$).

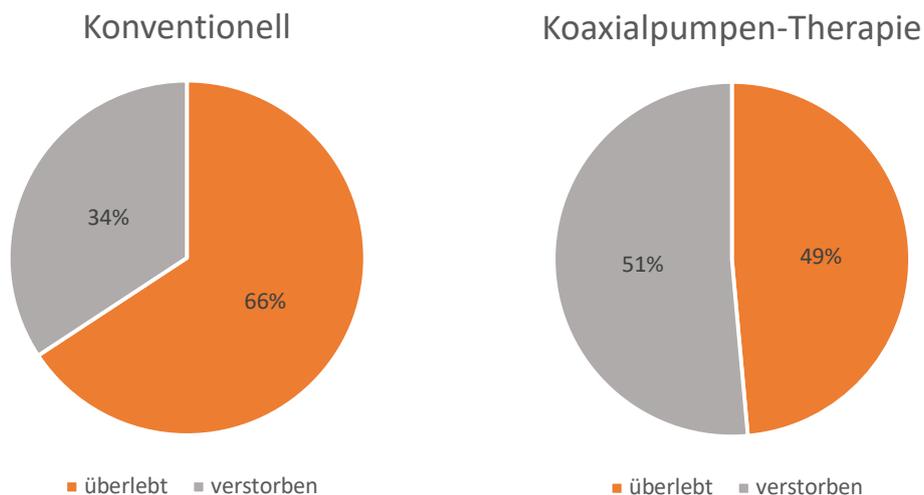


Abbildung 9 Mortalität während des Aufenthalts auf der Intensivstation

Nach 30 Tagen betrug die Mortalitätsrate in der Vergleichskohorte 41,4% und in der Koaxialpumpen-Kohorte 54,3% (Abbildung 13). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p=0,17$).

Das Hazard Ratio zeigte nach 30 Tagen numerisch ein geringeres Mortalitätsrisiko in der Vergleichskohorte ($HR=0,7$, 95% Konfidenzintervall), das allerdings statistisch nicht signifikant war ($p=0,17$) (Abbildung 10).

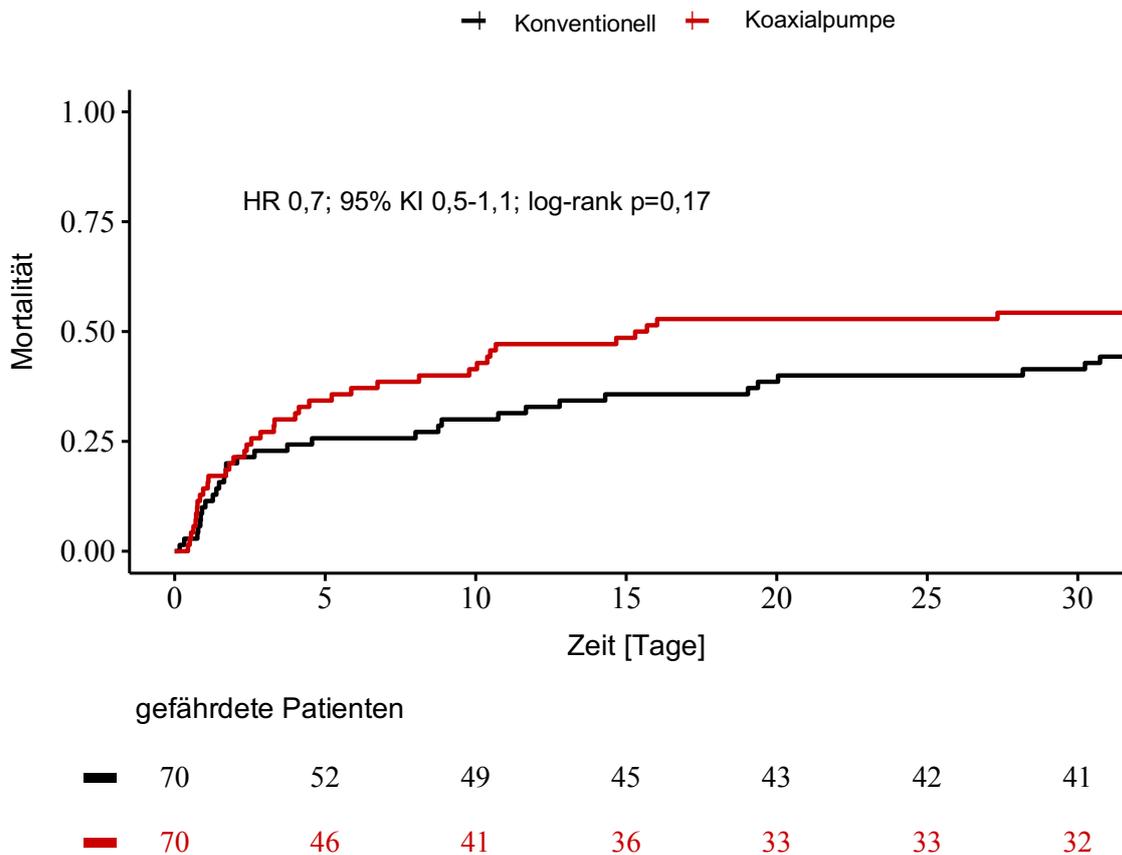


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve zur Mortalität nach 30 Tagen; Patienten mit Standardtherapie (konventionell) schwarz, Patienten mit Standardtherapie plus Koaxialpumpe rot; Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervall für konventionelle Kohorte dargestellt; HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall; adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

3.3.2 Komplikationen während des Intensivaufenthalts in den ersten 30 Tagen nach Aufnahme

Ischämische Komplikationen

Zu den ischämischen Endpunkten während des Intensivaufenthalts zählen der Myokardinfarkt, der Schlaganfall und Gefäßkomplikationen (zum Beispiel an der Implantationsstelle der Koaxialpumpe).

Während des Intensivaufenthalts erlitten 4,3% der standardtherapierten und 1,4% der zusätzlich mit einer Koaxialpumpe behandelten Patienten einen Myokardinfarkt ($p=0,61$). Die Rate an Schlaganfällen während des Intensivaufenthalts betrug in der Gruppe mit Standardtherapie 1,4% und in der Gruppe mit Standardtherapie plus Koaxialpumpe 5,7% ($p=0,36$).

In der Vergleichskohorte kam es während des gesamten Intensivaufenthalts bei keinem der 70 Patienten zu einer Gefäßkomplikation. In der Koaxialpumpen-Ko-

Ergebnisse

horte erlitten 5 Patienten (7,1%) eine Komplikation, vor allem an der Implantationsstelle der Koaxialpumpe. Dies zeigt eine Tendenz zu vermehrten Gefäßkomplikationen unter Therapie mit Koaxialpumpe, war aber mit $p=0,07$ nicht statistisch signifikant. (Tabelle 6)

Tabelle 6: Ischämische Komplikationen während des Intensivaufenthalts

Komplikation	Standardtherapie (n=70)	Standardtherapie + Koaxialpumpe (n=70)	p-Wert
Myokardinfarkt während Intensivaufenthalt, n (%)	3 (4,3)	1 (1,4)	0,61
Schlaganfall während Intensivaufenthalt, n (%)	1 (1,4)	4 (5,7)	0,36
Gefäßkomplikationen während Intensivaufenthalt, n (%)	0 (0,0)	5 (7,1)	0,07

Tabelle 6 Ischämische Komplikationen während des Intensivaufenthalts adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

Blutungen

Die Blutungsrate nach 30 Tagen lag in der Vergleichskohorte bei 37,3%. Für schwere Blutungen (BARC Typ 3a, 3b, 3c, 4, 5a oder 5b) lag die Rate nach 30 Tagen in der Vergleichskohorte bei 14,7%. In der Koaxialpumpen-Kohorte war die Blutungsrate nach 30 Tagen 74,1% ($p<0,001$) und für schwere Blutungen 43,1% ($p=0,002$). (Tabelle 7)

Tabelle 7: Blutungsraten nach 30 Tagen

Blutungen	Standardtherapie (n=70)	Standardtherapie + Koaxialpumpe (n=70)	p-Wert
BARC Typ 1-5, % [95%-KI]	37,3 [23,8; 48,5]	74,1 [58,1; 84,0]	<0,001
BARC Typ 3-5, % [95%-KI]	14,7 [5,2; 23,2]	43,1 [27,0; 55,7]	0,002

Tabelle 7 Blutungsraten nach 30 Tagen adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

Ergebnisse

Patienten, die mit einer Koaxialpumpe behandelt wurden, hatten dementsprechend ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko sowohl für jegliche Blutungen, als auch für schwere, potentiell lebensbedrohliche Blutungen (Abbildung 11).

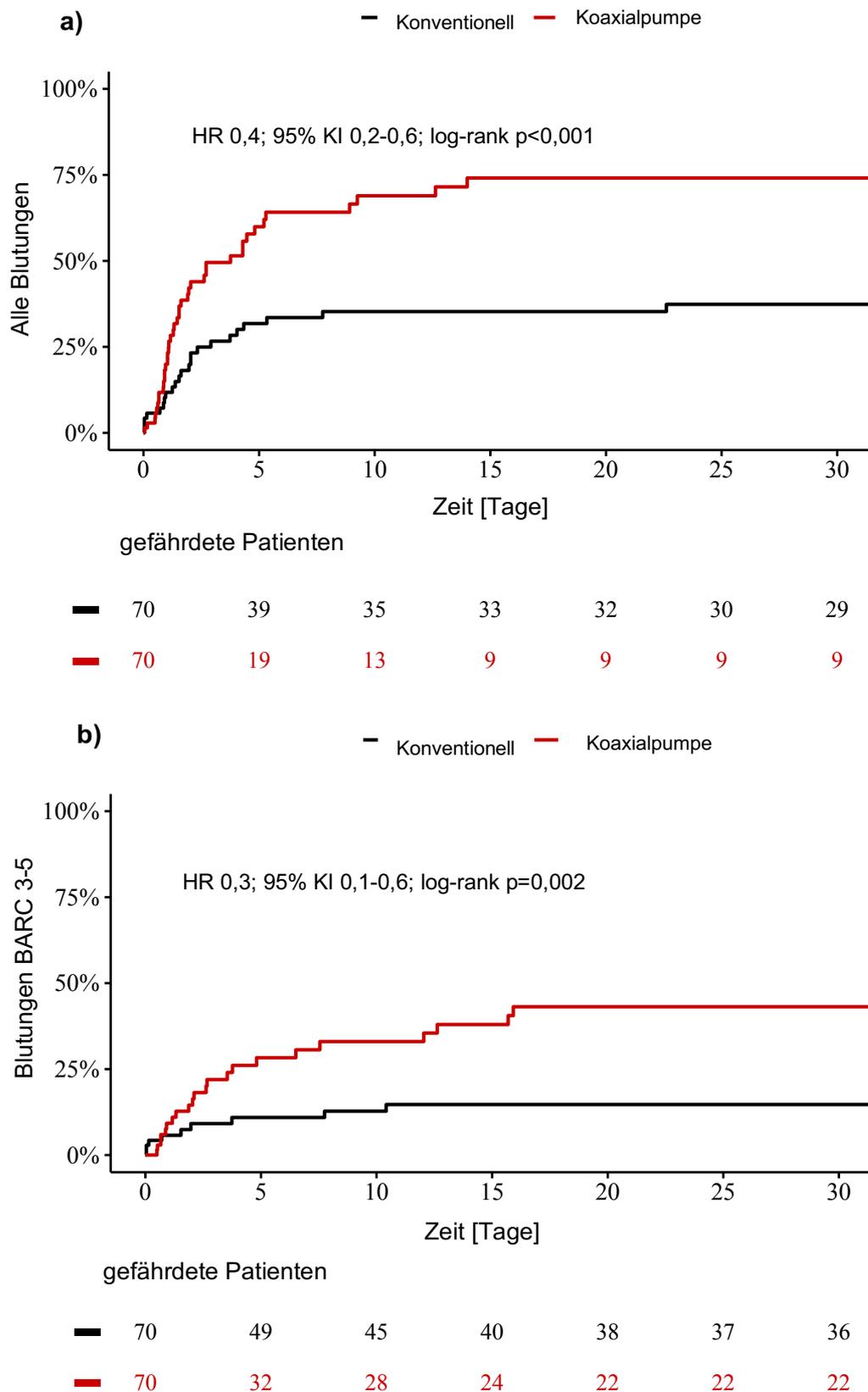


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve zur Blutungsrate nach 30 Tagen a) für Blutungen jeglicher Art b) für schwere Blutungen; Patienten der Standardtherapiegruppe schwarz (konventionell), Patienten mit Standardtherapie plus Koaxialpumpe rot; Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervall für konventionelle Kohorte dargestellt; HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

3.3.3 Neurologische Behandlungsergebnisse nach Intensivaufenthalt

Das neurologische Outcome am Ende des Intensivaufenthalts wurde mittels *Cerebral Performance Category* (CPC) erfasst. Es unterschied sich zwischen den beiden Kohorten nicht signifikant ($p=0,28$) (Abbildung 12).

In der Vergleichskohorte konnten 27,1% der Patienten mit einem normalen neurologischen Zustand (CPC 1), 11,4% der Patienten bei einem CPC 2-Wert und 20% der Patienten mit CPC 3 verlegt werden. 7,1% der Patienten aus der Vergleichskohorte waren bei Verlegung komatös (CPC 4), 34,3% der Patienten verstarben noch auf Intensivstation (CPC 5).

Bei den Patienten mit Koaxialpumpe konnten 18,6% mit einem guten (CPC 1) und 10,0% mit einem moderaten (CPC 2) neurologischem Outcome verlegt werden. Bei 17,1% war die Beeinträchtigung schwerwiegend (CPC 3) und bei 2,9% der Patienten mit Koaxialpumpe war keine Interaktion mit der Umwelt möglich (CPC 4). 51,4% der Patienten mit Koaxialpumpe verstarben auf der Intensivstation (CPC 5).

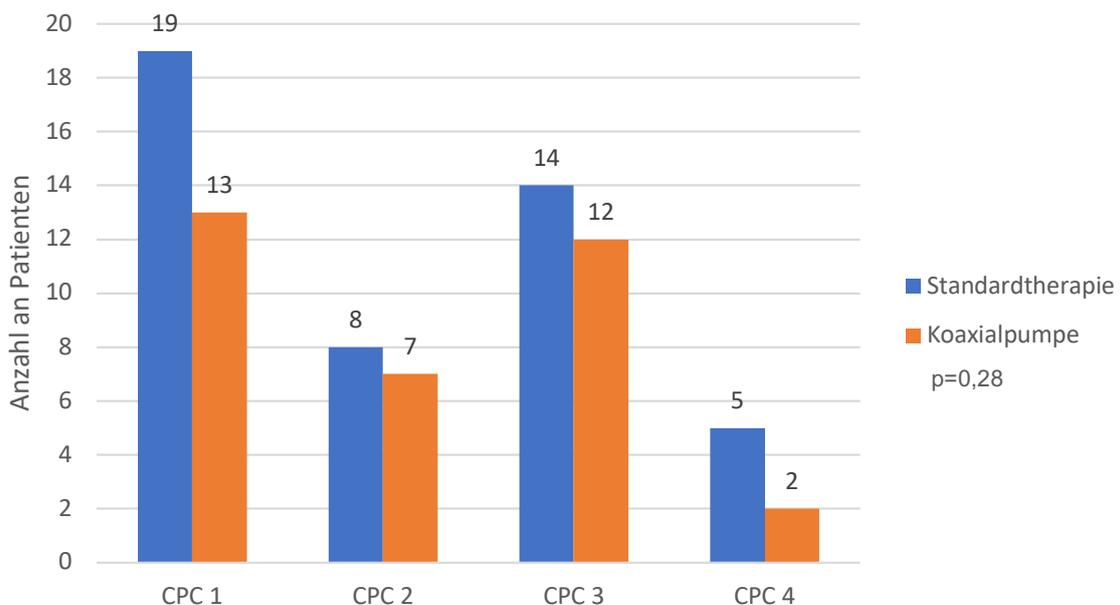


Abbildung 12 CPC-Score bei Entlassung von Intensivstation; CPC = cerebral performance category; adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

3.4 Langzeitergebnisse

Die Mortalität wurde über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren ausgewertet. Nach einem Jahr lag die Mortalitätsrate bei 54,7% in der Vergleichskohorte und bei 58,8% in der Koaxialpumpen-Kohorte ($p=0,30$). Auch nach fünf Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen beiden Kohorten (Vergleichskohorte 64,4%; Koaxialpumpenkohorte 72,5%; $p=0,33$). (Abbildung 13)

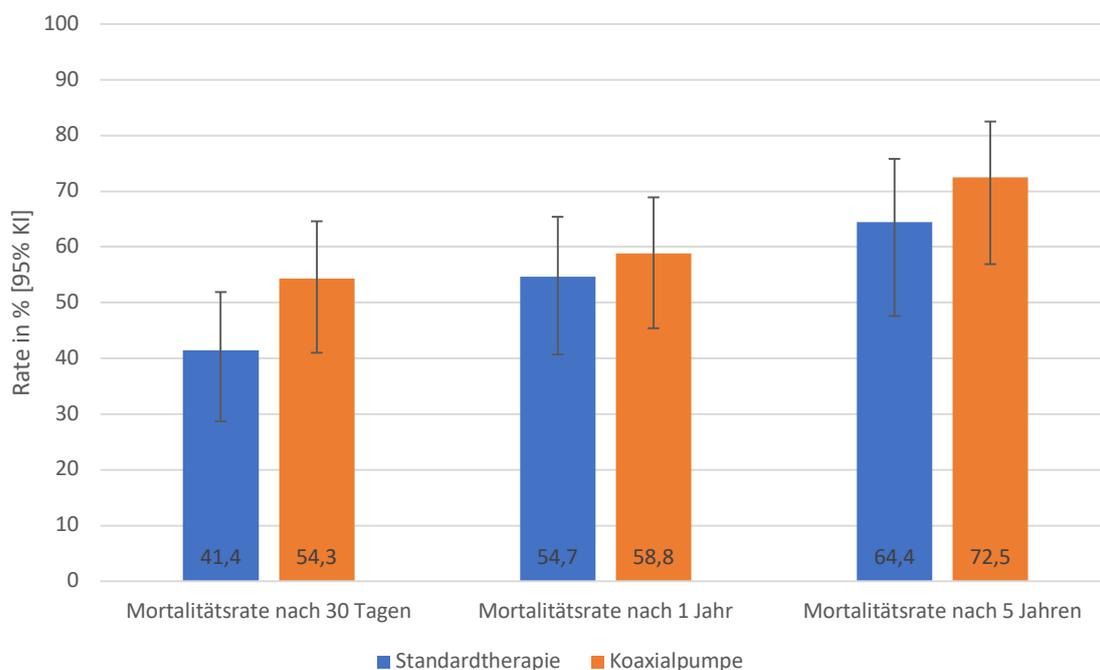


Abbildung 13 Kurz- und Langzeitmortalitätsraten; KI=Konfidenzintervall

Nach einem Jahr und nach fünf Jahren zeigte sich kein Unterschied im Mortalitätsrisiko zwischen den beiden Kohorten (Vergleichskohorte: nach einem Jahr $HR=0,8$; $p=0,30$; nach fünf Jahren $HR=0,8$; 95% Konfidenzintervall; $p=0,33$).

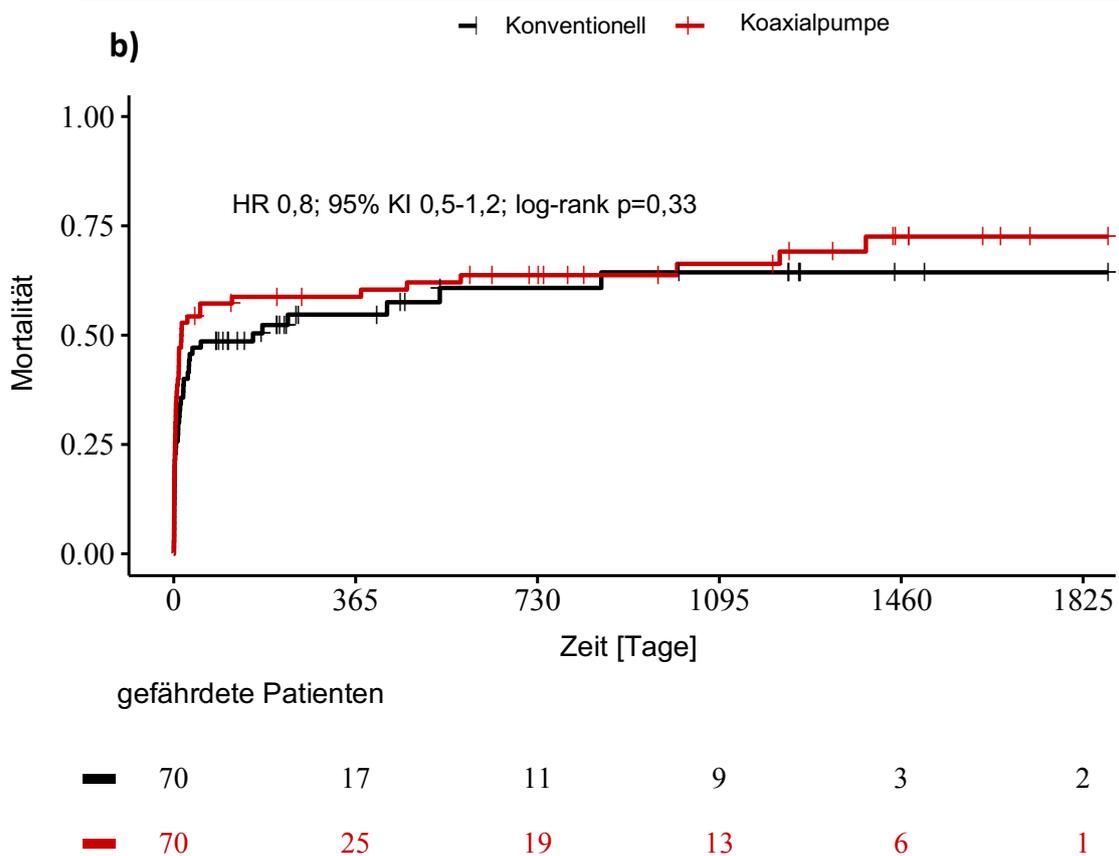
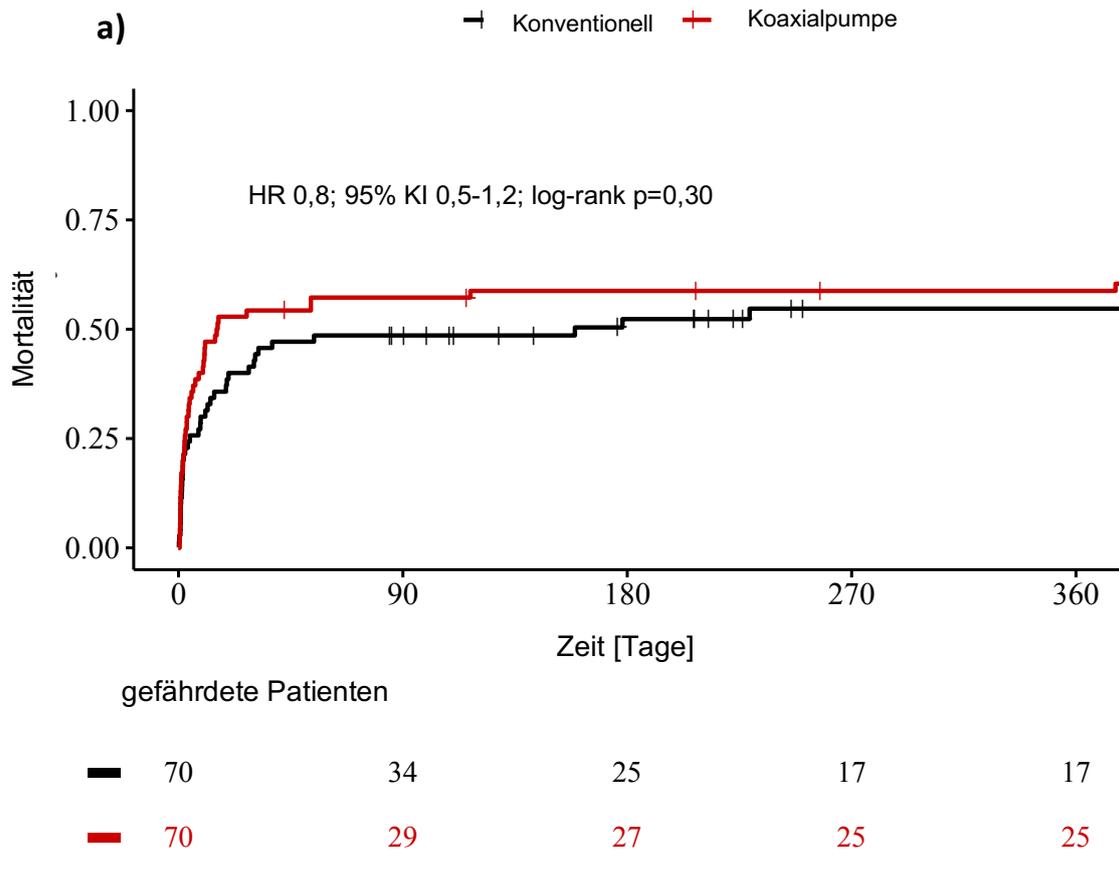


Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurve zur Mortalität nach a) 1 Jahr und b) 5 Jahren; Patienten der Standardtherapiegruppe (konventionell) schwarz, Patienten mit Standardtherapie plus Koaxialpumpe rot; Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervall für konventionelle Kohorte dargestellt; HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall; adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

3.5 Weiterführende Analysen

Um den Einfluss der Koaxialpumpe Impella CP auf Patienten im kardiogenen Schock noch differenzierter einschätzen zu können, sollen in dieser Arbeit zwei weitere Teilaspekte betrachtet werden. Einmal wird die Mortalität von Patienten ohne Koaxialpumpe Impella im Vergleich zu Patienten mit Koaxialpumpe in der Subgruppe derer Patienten mit einem Myokardinfarkt als Schockursache ausgewertet. Zum anderen wird eine Cox-Regressionsanalyse zu Einflussfaktoren auf die Mortalität im kardiogenen Schock am gesamten Patientenkollektiv durchgeführt.

3.5.1 Mortalität der Patienten mit Myokardinfarkt als Schockursache

In der Literatur wird der Herzinfarkt als Schockursache mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht (siehe Kapitel 1.1.3). Daraus ergibt sich die Frage, ob eine Koaxialpumpe bei Patienten mit einem Herzinfarkt als Schockursache einen Einfluss auf die Mortalität hat.

In dieser Arbeit hatten 48 Patienten der Vergleichskohorte und 48 Patienten der Koaxialpumpen-Kohorte einen Myokardinfarkt als Schockursache.

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Sterblichkeit zwischen Patienten mit Standardtherapie und Patienten mit Standardtherapie plus Koaxialpumpe. Numerisch verstarben in den ersten 30 Tagen in der Gruppe mit zusätzlicher Koaxialpumpenbehandlung mehr Patienten als in der Vergleichskohorte (Abbildung 15; $p=0,17$).

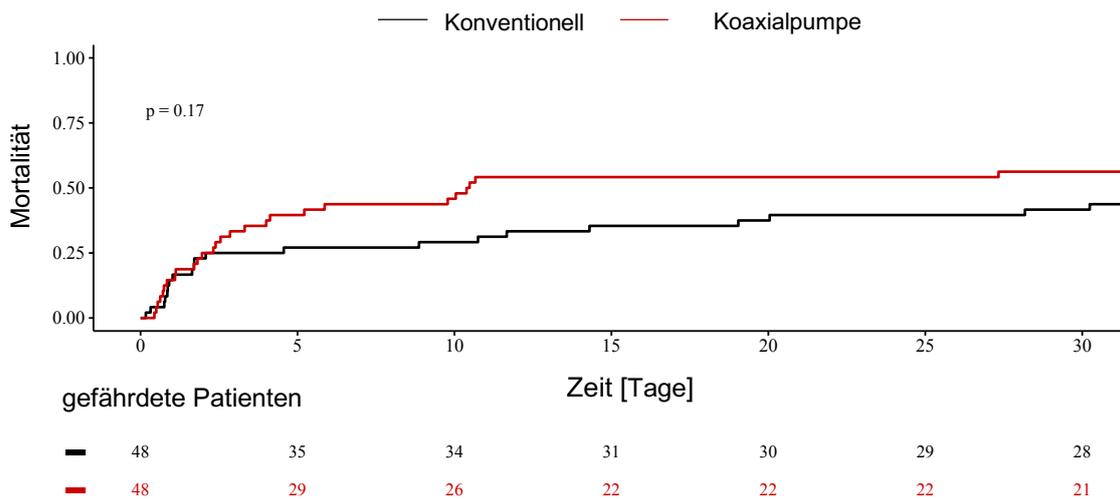


Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurve zur Mortalität nach 30 Tagen in der Subgruppe „Herzinfarkt als Schockursache“; Patienten der Standardtherapiegruppe (konventionell) schwarz, Patienten mit Standardtherapie plus Koaxialpumpe rot

Damit reiht sich dieses Ergebnis in das Ergebnis der Analyse aller Patienten ein.

3.5.2 Analyse von Risikofaktoren des kardiogenen Schocks

Für die Analyse der Risikofaktoren für eine erhöhte Langzeitmortalität im kardiogenen Schock wurden die folgenden Parameter in eine Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen: Alter, Diabetes, Bluthochdruck, erstes gemessenes Laktat und erste gemessene GFR auf der Intensivstation, Herzstillstand, Koaxialpumpen-Behandlung und Herzinfarkt (Tabelle 8). Für diese Analyse wurde der längste in der LMU-shock Datenbank verfügbare Nachverfolgungszeitraum gewertet.

Nach Selektion der Variablen (siehe Kapitel 2.5) zeigten sich in einer multivariaten Analyse das Alter, ein erhöhtes Serumlaktat, eine erniedrigte GFR und ein vorangegangener Herzstillstand als statistisch unabhängige Risikofaktoren (Tabelle 9). Eine Behandlung mit der Koaxialpumpe Impella CP zeigte in der Cox-Regressionsanalyse keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Mortalität der Patienten ($p=0,330$).

Tabelle 8: Univariate Analyse von Risikofaktoren für eine erhöhte Langzeitmortalität

Risikofaktoren	Univariate Analyse		
	Hazard Ratio	95% KI	p-Wert
Alter [Jahre]	1,040	1,022 – 1,058	0,000
Diabetes	1,216	0,786 – 1,880	0,380
Bluthochdruck	1,642	1,005 – 2,685	0,048
Erstes gemessenes Laktat auf Intensivstation [pro mmol/L]	1,151	1,097 – 1,209	0,000
Erste gemessene GFR auf Intensivstation [pro mL/min]	0,983	0,972 – 0,993	0,001
Herzstillstand	1,915	1,250 – 2,932	0,003
Koaxialpumpen-Behandlung	1,235	0,808 – 1,887	0,330
Herzinfarkt	1,374	0,826 – 2,287	0,221

Tabelle 8 Univariate Analyse von Risikofaktoren für eine erhöhte Langzeitmortalität im kardiogenen Schock; KI = Konfidenzintervall; adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

Tabelle 9: Multivariate Analyse von Risikofaktoren für eine erhöhte Langzeitmortalität

Risikofaktoren	Multivariate Analyse nach Selektion		
	Hazard Ratio	95% KI	p-Wert
Alter [Jahre]	1,046	1,026 – 1,067	<0,001
Diabetes			
Bluthochdruck			
Erstes gemessenes Laktat auf Intensivstation [pro mmol/L]	1,099	1,034 – 1,168	0,002
Erste gemessene GFR auf Intensivstation [pro mL/min]	0,987	0,975 – 1,000	0,042
Herzstillstand	1,887	1,096 – 3,249	0,022
Koaxialpumpen-Behandlung			
Herzinfarkt			

Tabelle 9 Multivariate Analyse von Risikofaktoren für eine erhöhte Langzeitmortalität nach Selektion; KI = Konfidenzintervall; adaptiert nach (Scherer, Lüsebrink, et al. 2020)

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Arbeit wurden Daten von insgesamt 140 Patienten im kardiogenen Schock ausgewertet. 70 Patienten wurden mit der Standardtherapie im kardiogenen Schock und 70 Patienten mit Standardtherapie und Koaxialpumpe behandelt. Alle Patienten wurden leitliniengerecht intensivmedizinisch auf der kardiologischen Intensivstation des LMU Klinikums München im Zeitraum von 2010 bis 2020 therapiert.

Ziel der Studie war es, genauere Aussagen über den Nutzen und die Sicherheit des Einsatzes einer Koaxialpumpe im kardiogenen Schock treffen zu können.

Hauptaussagen

Die Hauptaussagen der Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Die Therapie mit einer Koaxialpumpe war mit einer numerisch – jedoch nicht statistisch signifikant – höheren Mortalität während des Intensivaufenthalts und nach 30 Tagen und mit einer ähnlichen Mortalität nach einem Jahr sowie nach fünf Jahren vergesellschaftet.
2. In einem Nachverfolgungs-Zeitraum von 30 Tagen war die Rate an schweren Blutungen (BARC Typ 3-5) in der Koaxialpumpen-Kohorte fast dreimal so hoch wie in der Vergleichskohorte.
3. Im neurologischen Outcome nach Intensivaufenthalt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Vergleichskohorte und der Koaxialpumpen-Kohorte.
4. In der Koaxialpumpen-Kohorte war die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation numerisch – jedoch nicht statistisch signifikant – länger (im Median 2 Tage) verglichen mit der konventionellen Kohorte.
5. Als Risikofaktoren für eine erhöhte Langzeitmortalität im kardiogenen Schock zeigten sich ein zunehmendes Alter, das erste gemessene Laktat auf Intensivstation, die Nierenfunktion und ein Herzkreislaufstillstand.

Studie

Soweit bekannt ist dies die erste Studie, die Patienten im kardiogenen Schock ohne ein mechanisches Herzunterstützungssystem mit Patienten im kardiogenen Schock mit der Koaxialpumpe Impella CP vergleicht und dabei eine Langzeit-Nachverfolgung von bis zu fünf Jahren erreicht.

Es gibt zahlreiche Studien zur Verwendung einer Impella (siehe Kapitel 1.2.6). Diese untersuchten allerdings meist nicht ausschließlich den Einsatz der Impella bei Patienten im kardiogenen Schock, sondern auch den Einsatz bei anderen Indikationen wie zum Beispiel einer „*protected PCI*“ (Kapur et al. 2019; Amin et al. 2020).

Ein weiterer Unterschied dieser Studie zu bereits vorliegenden Daten liegt im Vergleich mit einem Standardtherapiegruppenarm. In dieser Studie wurden Patienten, die mit einer Koaxialpumpe behandelt wurden, verglichen mit Patienten ohne ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem. In anderen Arbeiten werden Koaxialpumpen-Patienten unter anderem mit anderen Devices verglichen wie einer IABP oder einer ECMO, gemischten *percutaneous ventricular assist devices* (pVADS, unter anderem auch TandemHeart) oder es wird kein Vergleich zu einem zweiten Kollektiv genutzt (Lackermair et al. 2016; Garan et al. 2019; Schrage et al. 2019; Schiller, Hellgren, and Vikholm 2019).

Während in dieser Studie alleine der Einsatz einer Impella CP betrachtet wurde, wurden in anderen Arbeiten verschiedene Impella-Arten (2.5, CP, 5.0) gemischt (Seyfarth et al. 2008; O'Neill et al. 2018; Rohm et al. 2019; Garan et al. 2019; Ouweneel et al. 2019; Schiller, Hellgren, and Vikholm 2019). Vor allem die Impella 5.0 weist durch ihre obligat gefäßchirurgische Implantationstechnik deutliche Unterschiede im Vergleich zur perkutanen Implantationstechnik der Koaxialpumpen Impella 2.5 und CP auf.

Bislang wurden Nachverfolgungszeiträume von 30 Tagen (Lackermair et al. 2016; Schrage et al. 2019), sechs Monate (Ouweneel et al. 2017) bis hin zu einem Jahr (Loehn et al. 2020) bei mit Impella CP behandelten Patienten im kardiogenen Schock berichtet. Diese Arbeit weist einen Nachverfolgungszeitraum von bis zu fünf Jahren auf.

Intensivaufenthalt

Interessanterweise zeigte sich in dieser Arbeit ein numerisch etwas längerer Intensivaufenthalt in der Koaxialpumpen-Kohorte (3,5 Tage in der Vergleichskohorte im Gegensatz zu 5,5 Tagen in der Koaxialpumpen-Kohorte). Dies war in dieser Arbeit nicht statistisch signifikant ($p=0,16$). Das könnte daran liegen, dass das Patientenkollektiv für diese Analyse zu klein war und der hier verwendete ungepaarte Test möglicherweise kein signifikantes Ergebnis zulässt.

In der prospektiven IMPRESS-Studie wurde ein vergleichbarer Intensivaufenthalt zwischen der Impella-Kohorte und der IABP-Vergleichskohorte gezeigt (beide 7 Tage) (Ouweneel et al. 2017). Diese Studie hatte allerdings keinen non-device-Vergleichsarm, was ein Vergleichen der Resultate mit dieser Arbeit erschwert.

Da es nach bestem Wissen in der Literatur keine Vergleiche mit der Standardtherapie gibt, ist diese Arbeit die erste, die einen verlängerten Intensivaufenthalt zeigen kann. Obwohl das Ergebnis nicht statistisch signifikant ist, stellt eine um 2 Tage verlängerte Intensivzeit eine im klinischen Alltag sehr relevante Tatsache dar. Berücksichtigt werden sollte hierbei, dass dies möglicherweise keinen Überlebensvorteil mit sich bringt, die Behandlungskosten allerdings deutlich erhöhen und Intensivkapazität binden könnte.

Mortalität

Während des Intensivaufenthalts lag die Mortalität der Koaxialpumpen-Kohorte in dieser Studie bei 51%. Dies ist etwas höher als in bisher berichteten retrospektiven Arbeiten. Hier wurde eine Mortalität während des Intensivaufenthalts von 45% (Rohm et al. 2019) beziehungsweise 37% (Schiller, Hellgren, and Vikholm 2019) festgestellt. Dies könnte am deutlich jüngeren Alter der eingeschlossenen Patienten liegen (61 ± 12 Jahre bei Rohm et al., 52 ± 14 Jahre bei Schiller et al. vs. 67 ± 14 Jahre in dieser Arbeit). Ein höheres Alter zeigte sich sowohl in der Subanalyse der IABP-SHOCK II Studie für die Sterblichkeit nach 30 Tagen als auch in dieser Arbeit als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Langzeitmortalität im kardiogenen Schock (Pöss et al. 2017).

In den Arbeiten von Schiller et al. und Rohm et al. wurden außerdem verschiedene Impella-Arten eingesetzt, in der Studie von Schiller et al. wurde hauptsächlich die Impella 5.0 implantiert, die einen höheren Fluss als die Impella CP generieren kann.

Auch nach 30 Tagen und einem Jahr berichtet Schiller et al. eine niedrigere Mortalität (35% beziehungsweise 42% (Schiller, Hellgren, and Vikholm 2019)), was ebenfalls an der Patientenselektion liegen könnte.

Nach 30 Tagen lag die Mortalität von Patienten im kardiogenen Schock unter Impella in dieser Arbeit mit 54% in etwa auf dem Niveau der Arbeit von Schrage et al. (ca. 49%) (Schrage et al. 2019).

In der IMPRESS-Studie, einer randomisierten kontrollierten Studie, in der die Impella mit der IABP verglichen wurde, lag die Mortalität nach 30 Tagen etwas niedriger bei 46% (Ouweneel et al. 2017). Dies könnte durch das deutlich jüngere Alter der dort eingeschlossenen Patienten (58 ± 9 Jahre in der IMPRESS-Studie im Gegensatz zu 67 ± 14 Jahre in dieser Arbeit) bedingt sein. Auch die strengeren Ein- und Ausschlusskriterien der IMPRESS-Studie könnten einen Einfluss auf den Unterschied in der Mortalität in Bezug auf diese Registerarbeit haben, die den klinischen Alltag einer Intensivstation widerspiegelt.

Etwas höher lag die Mortalitätsrate nach 30 Tagen in zwei retrospektiven Arbeiten über Patienten im kardiogenen Schock mit Impella-CP-Behandlung (64% (Lackermair et al. 2016) und 65% (Loehn et al. 2020)). Dies lässt sich möglicherweise durch eine schlechtere Ausgangssituation der Patienten in beiden Studien verglichen mit dieser Arbeit erklären, erkennbar an einem schlechteren SAPS-II Score bei Lackermair et al. (73 (Lackermair et al. 2016) vs. 68,6 in dieser Arbeit) und einem deutlich höheren Laktat bei Loehn et al. (6,3mmol/L (Loehn et al. 2020) vs. 3,4mmol/L in dieser Arbeit).

Die Arbeit von Loehn et al. betrachtet außerdem den Unterschied der Impella-Implantation vor und nach der Koronarintervention. Dabei lag die Mortalität in der Gruppe mit Impella-Implantation vor Koronarintervention bei 52% nach 30 Tagen und 69% nach einem Jahr, in der Gruppe mit Implantation nach Koronarintervention bei 77% nach 30 Tagen und bei 82% nach einem Jahr (Loehn et al. 2020). In dieser Arbeit wurde die Koaxialpumpe immer nach der Koronarintervention implantiert. Verglichen mit der Kohorte der „Impella-Implantation nach Koronarintervention“ von Loehn et al. zeigt sich daher hier interessanterweise eine deutlich niedrigere Mortalität sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr. Dies

könnte wie oben erwähnt an dem fast doppelt so hohen Ausgangslaktat der Patienten bei Loehn et al. (6,3mmol/L (Loehn et al. 2020) vs. 3,4mmol/L in dieser Arbeit) liegen. Auch der Anteil beatmeter Patienten (87,2% (Loehn et al. 2020) vs. 77,1% in dieser Arbeit) und Patienten mit Herzkreislaufstillstand (66,7% (Loehn et al. 2020) vs. 51,4% in dieser Arbeit) war etwas höher bei Loehn et al. Fraglich bleibt, ob dies bei fast gleichem Alter, Geschlechterverteilung und Nierenfunktion für einen solchen Mortalitätsunterschied als Erklärung ausreicht.

Verglichen mit der Vergleichskohorte konnte in dieser Arbeit kein Überlebensvorteil der Patienten mit Koaxialpumpe gezeigt werden. Statistisch nicht signifikant konnte sogar ein numerisch schlechteres Überleben der mit Koaxialpumpe behandelten Patienten festgestellt werden.

Dies könnte darauf hinweisen, dass die Koaxialpumpe Impella CP möglicherweise keinen zusätzlichen Nutzen bei der Behandlung des kardiogenen Schocks haben könnte.

Dabei könnte die kleine Fallzahl in dieser Studie eventuelle Mortalitätsunterschiede durch eine zu kleine Power verbergen. Ein schlechteres Überleben von Patienten mit Koaxialpumpen-Behandlung kann vor allem bei dem grenzwertig nicht signifikanten Mortalitätsunterschied nach Intensivaufenthalt ($p=0,06$) nicht ausgeschlossen werden. Andererseits könnten unentdeckte Risikofaktoren (*confounders*) einen zusätzlichen Einfluss auf die Mortalität haben und die Koaxialpumpe so als tendenziell schlechter erscheinen lassen.

Ob die Koaxialpumpe Impella CP einen Einfluss auf die Mortalität im Positiven oder im Negativen hat, bleibt damit fraglich und randomisierte Studien, die die Koaxialpumpentherapie im kardiogenen Schock mit der Standardtherapie vergleichen sind dringend notwendig.

Blutungen

Die Rate schwerer Blutungen (definiert als BARC Typ 3-5, mit einem Abfall des Hämoglobins um mindestens drei Punkte, beziehungsweise der Indikation zur Transfusion von Blutprodukten) lag in dieser Arbeit in der Koaxialpumpen-Kohorte bei 43,1% und damit beinahe dreimal so hoch wie in der Vergleichskohorte (14,7%).

Damit liegt sie höher als in vorhergegangenen Publikationen, in denen die Blutungsrate mit 33% (Ouweneel et al. 2017) und 34,2% (Loehn et al. 2020) angegeben wird.

Deutlich niedriger liegt die Blutungsrate bei Schrage et al. 2019 mit 9%, wobei sich auch hier eine Verdreifachung des Blutungsrisikos unter Therapie mit Koaxialpumpe gezeigt hat (3% in der IABP-Shock-II-Gruppe (Schrage et al. 2019)). Die zum Teil deutlichen Unterschiede in den Blutungsraten zwischen dieser Arbeit und den oben genannten Studien könnten von den etwas weiter gefassten Einschlusskriterien dieser Arbeit stammen, sowie von den unterschiedlichen Impella-Modellen, die in anderen Publikationen verwendet wurden.

Es lässt sich allerdings festhalten, dass auch diese Arbeit den Verdacht auf ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko unter Koaxialpumpen-Anlage verstärkt und bei der Anwendung einer Koaxialpumpe im kardiogenen Schock besondere Vorsicht geboten ist. Die hohe Rate an Blutungskomplikationen scheint daher ein limitierender Faktor zum Einsatz einer Koaxialpumpe im kardiogenen Schock zu sein. Fraglich bleibt, ob der Nutzen der Koaxialpumpe das Blutungsrisiko ausgleicht und ein Einsatz trotz des erhöhten Komplikationsrisikos gerechtfertigt ist.

Neurologisches Outcome

Soweit bekannt, ist dies die erste Arbeit, die das neurologische Outcome nach Intensivaufenthalt von Patienten im kardiogenen Schock betrachtet, die mit einer Impella CP behandelt wurden.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im neurologischen Outcome zwischen beiden Gruppen. Am ehesten lässt sich eine niedrigere absolute, aber nicht signifikante Patientenzahl mit sehr gutem neurologischem Überleben unter Behandlung mit einer Koaxialpumpe erkennen (19 Patienten mit CPC 1 in der Vergleichskohorte, 13 Patienten mit CPC 1 in der Koaxialpumpen-Kohorte, siehe Abbildung 12).

Grundsätzlich deckt sich dieses Ergebnis eines fehlenden Vorteils im neurologischen Outcome der Patienten mit Koaxialpumpe auch mit den Mortalitätsraten, die ebenfalls keinen Vorteil für die Patienten mit Koaxialpumpe aufzeigen konnten.

Risikofaktoren

Als weiterführende Analyse wurde in dieser Arbeit eine Cox-Regression an allen Patienten zur Identifizierung von Risikofaktoren im kardiogenen Schock durchgeführt.

Dabei stellten sich im multiplen Modell ein Anstieg des Alters in Jahren, ein erhöhtes Serumlaktat (pro mmol/L), eine erniedrigte GFR (pro ml/min) und ein Herzstillstand als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität heraus. Dies deckt sich zum Teil mit den Ergebnissen früherer Arbeiten, in denen ebenfalls das Alter, die Nierenfunktion und ein Anstieg des Serumlaktats als unabhängige Risikofaktoren gefunden wurden (Sleeper et al. 2010; Harjola et al. 2015; Pöss et al. 2017).

Im Gegensatz zu den beiden Arbeiten von Harjola et al. und Sleeper et al. zeigte sich bei uns der Herzinfarkt nicht als unabhängiger Risikofaktor. Dies könnte mit der vergleichsweise kleinen Fallzahl und damit mit einer zu kleinen Power dieser Arbeit zusammenhängen.

In vorhergehenden Arbeiten wurde ein Herzstillstand nicht in die Analyse miteinbezogen. Dieser zeigte sich in der vorliegenden Arbeit als unabhängiger Risikofaktor für Patienten im kardiogenen Schock.

Ausblick und möglicher Nutzen der Impella CP

Die Ergebnisse dieser Arbeiten geben einen Hinweis darauf, dass die Koaxialpumpe das Outcome von Patienten im kardiogenen Schock möglicherweise nicht verbessert, das Blutungsrisiko allerdings deutlich erhöht. Weitere großangelegte prospektive randomisierte Studien sind notwendig, um Klarheit zur Sicherheit und zur Effektivität des Einsatzes einer Koaxialpumpe bei Patienten im kardiogenen Schock zu bringen. Einen wichtigen Beitrag dazu könnte die Danish-German Cardiogenic Shock trial (DanGer Shock NCT01633502) leisten.

Dabei sollte vor allem auf das Blutungsrisiko geachtet werden, um die Sicherheit der Impella CP genauer zu beurteilen.

Bis zum Vorliegen von weiteren Daten sollte der Einsatz einer Impella im kardiogenen Schock genau abgewogen und individuell für jeden Patienten mit äußerster Vorsicht entschieden werden.

Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen sollte insbesondere die Implantations- und Explantationstechnik optimiert werden. Beispielhaft hierfür sollte die Implantation unter Durchleuchtungskontrolle und angiografischer Darstellung der Leistengefäße erfolgen, um eine Insertionsstelle oberhalb der Femoralisaufzweigung zu gewährleisten. Verschlussysteme könnten die Sicherheit der Entfernung der Koaxialpumpe erhöhen. (Lüsebrink et al. 2022)

Studien weisen darauf hin, dass die Impella möglicherweise in Kombination mit einer Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) Vorteile bringen könnte (Lüsebrink et al. 2022). Die Impella soll dabei die durch die ECMO künstlich erzeugte Vorlasterrhöhung abschwächen und eine dadurch hervorgerufene pulmonalvenöse Stauung verbessern. (Lüsebrink et al. 2020; Schrage et al. 2020; Lüsebrink, Massberg, and Orban 2021) Auch hier fehlen allerdings noch wichtige großangelegte prospektive Studien, um einen Überlebensvorteil von Patienten mit einer Kombinationsbehandlung aus ECMO und Impella CP im kardiogenen Schock zu zeigen.

Limitationen der Arbeit

Diese Arbeit untersucht insgesamt 140 Patienten im kardiogenen Schock, 70 davon mit Impella CP Behandlung und 70 Patienten ohne mechanisches Herzunterstützungssystem.

Die Nachteile liegen dabei im relativ kleinen Patientenkollektiv, sodass die Studie für belastbare Aussagen deutlich zu klein ist. So kann es sein, dass der Mortalitätsunterschied und auch Komplikationsrisiken wie Gefäßkomplikationen nicht ausreichend angezeigt werden. Gerade bei den hier durchgeführten ungepaarten Tests und dem damit verbundenem zusätzlichen Verlust an Aussagekraft könnte das kleine Patientenkollektiv einen deutlichen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Auch der retrospektive Charakter ist ein natürlicher Nachteil. So können durch das Matching zwar Faktoren, die wesentlich einen Einfluss auf die Mortalität haben, ausgeglichen, jedoch nicht jeder Einfluss von externen Faktoren eliminiert werden. Vorsicht ist geboten bei der Beurteilung vor allem in Hinblick auf eventuelle noch unbekannt Risikofaktoren im kardiogenen Schock.

Durch die Anlehnung des *Matchings* an die Kriterien der Arbeit von Schrage et al. sollte dieser Einfluss möglichst klein gehalten werden.

Die Aussage der Cox-Regressionsanalyse ist durch die geringe Größe der Patientenzahl deutlich eingeschränkt.

Grundsätzlich handelt es sich hierbei dennoch um die erste Arbeit, die Patienten im kardiogenen Schock, die mit einer Impella CP behandelt wurden, mit Patienten im kardiogenen Schock ohne Behandlung mit einem mechanisches Kreislaufunterstützungssystem über einen Zeitraum von fünf Jahren vergleicht.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in dieser retrospektiven Registerarbeit kein Überlebensvorteil von Patienten mit Impella CP Behandlung im Vergleich zur Standardbehandlung ohne mechanische Kreislaufunterstützung festgestellt wurde. Auch das neurologische Outcome und das Langzeitüberleben unterschieden sich nicht signifikant. Andererseits war die Blutungsrate vor allem an schweren Blutungen mit Notwendigkeit einer Transfusion in der Impella-Kohorte deutlich erhöht.

Der Einsatz einer Impella CP im kardiogenen Schock sollte nur unter größter Vorsicht erfolgen und die Vorteile und Risiken genau abgewogen werden. Es sind dringend große prospektive randomisierte Studien notwendig, die die Sicherheit und den Nutzen der Impella im kardiogenen Schock weiter untersuchen.

Zusammenfassung

Der kardiogene Schock bleibt mit circa 50% Mortalität ein Krankheitsbild mit sehr schlechter Prognose.

Häufigste Ursache für den kardiogenen Schock ist der akute Myokardinfarkt, der Auslöser bei ungefähr zwei Drittel aller Schockpatienten ist. Ungefähr 5 - 15% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt entwickeln im Verlauf einen kardiogenen Schock.

Die aktuelle Therapie baut auf drei Säulen auf: Die frühe Revaskularisierung (bei akutem Myokardinfarkt als Schockursache), die intensivmedizinische Behandlung und der Einsatz von mechanischen Unterstützungssystemen.

Als mechanische Herzunterstützungssysteme stehen zum Beispiel die veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung oder die Koaxialpumpe Impella *cardiac power (CP)* (Abiomed, Denver, Massachusetts) zur Verfügung.

Die Impella CP ist eine Koaxialpumpe, die Blut von der linken Herzkammer in den Aortenausflusstrakt transportiert und dabei einen Fluss bis ca. 3,5L/min generieren kann. Komplikationen wie Blutungen, Ischämien der unteren Extremität und Hämolyse werden gehäuft beschrieben.

Die Datenlage zum Einsatz einer Impella CP bei Patienten im kardiogenen Schock ist gering, vor allem großangelegte prospektive randomisierte Studien fehlen. Der aktuelle Forschungsstand stützt sich, bis auf zwei kleinere prospektive Studien, vor allem auf retrospektive Studien ohne Langzeitnachverfolgung der Patienten.

In dieser Arbeit wurden insgesamt 140 Patienten mit kardiogenem Schock aus dem LMUshock Register (DRKS00015860) eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die 1) mit anderen mechanischen Unterstützungssystemen wie einer IABP, einer VA-ECMO oder einem anderen Typ Impella (2.5 oder 5.0) behandelt wurden, 2) Patienten mit einer risikoreichen Koronarintervention (*protected PCI*), 3) Patienten mit Perikardtampnade als Schockursache und 4) Patienten, bei denen wichtige Daten fehlten.

Von den 140 Patienten hatten 70 Patienten eine Impella CP. Diese wurden mit 70 Patienten ohne mechanisches Kreislaufunterstützungssystem 1:1 *gematcht*.

In der Analyse lag die Mortalität in der Koaxialpumpen-Kohorte nach 30 Tagen bei 54%, nach einem Jahr bei 59% und nach 5 Jahren bei 72% (Mortalität in der Vergleichskohorte: 30 Tage: 41%; 1 Jahr: 55%; 5 Jahre: 64%).

Dabei zeigte sich ein numerisch erhöhtes Mortalitätsrisiko in der Koaxialpumpen-Kohorte, dieses erwies sich als statistisch nicht signifikant (Vergleichskohorte, 95% Konfidenzintervall: nach 30 Tagen HR=0,7; p=0,17; nach einem Jahr HR=0,8; p=0,30; nach fünf Jahren HR=0,8; p=0,33).

In einer weiterführenden Analyse konnte auch für die Subgruppe der Patienten mit Myokardinfarkt als Schockursache kein Überlebensvorteil unter Impella Behandlung festgestellt werden.

Bei den ischämischen Komplikationen zeigte sich eine Tendenz zu vermehrten Gefäßkomplikationen unter Koaxialpumpen-Therapie.

Bei den Blutungen konnte man ein deutlich erhöhtes Risiko in der Koaxialpumpen-Kohorte nachweisen. Das Risiko, innerhalb von 30 Tagen eine schwere Blutung zu entwickeln, war in der Koaxialpumpen-Kohorte beinahe dreimal so hoch wie in der Vergleichskohorte (Vergleichskohorte: 15%; Koaxialpumpen-Kohorte: 43%).

Im neurologischen Outcome zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität in der Gesamtkohorte lassen sich ein zunehmendes Alter, das erste gemessene Laktat auf Intensivstation, die Nierenfunktion und ein Herzstillstand festhalten.

Abschließend lässt sich sagen, dass der Einsatz einer Impella CP besonders in Hinblick auf das hohe Blutungsrisiko und den möglicherweise geringen Nutzen genauer hinterfragt werden sollte. Weiterführende große prospektive randomisierte Studien sind dringend erforderlich, um die Sicherheit und die Effektivität der Impella im kardiogenen Schock beurteilen zu können.

Abstract (English)

Cardiogenic shock remains a disease with dismal prognosis considering mortality is still high with around 50%.

For around two thirds of patients affected, acute myocardial infarction is the main cause of developing a cardiogenic shock.

Therapy of cardiogenic shock is built on three main pillars: early revascularization (for patients with acute myocardial infarction as cause of cardiogenic shock), intensive care treatment and mechanical support devices, such as Impella or veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation.

Impella cardiac power (CP) is a small axial pump generating a continuous blood flow of up to 3,5 L/min from the left ventricle into the Aorta. Complications such as bleeding, ischemia or haemolysis are described.

Data on the use of Impella CP in patients in cardiogenic shock is scarce, especially large-scale prospective randomised studies are lacking. Apart from two smaller prospective studies, the current state of research is mainly based on retrospective studies without long-term patient follow-up.

140 patients with cardiogenic shock were enrolled in this study through LMUshock registry (DRKS00015860). Patients with 1) other mechanical support devices such as IABP, VA-ECMO or other types of Impella (2.5 or 5.0), 2) patients undergoing a high-risk coronary intervention (protected PCI), 3) patients showing a pericardial tamponade as cause of cardiogenic shock or 4) patients with lacking data were excluded from the study.

70 of 140 patients were treated with Impella CP and matched 1:1 with 70 patients not receiving any mechanical circulatory support.

In this analysis mortality of patients treated with coaxial pump was as high as 54% after 30 days, 58% after one year and 72% after five years (mortality of patients without coaxial pump: 30 days: 41%; one year: 55%; five years: 64%). This showed a numerically increased risk of mortality in the coaxial pump cohort, but proved not to be statistically significant (comparative cohort, 95% confidence

interval: after 30 days HR=0.7; p=0.17; after one year HR=0.8; p=0.30; after five years HR=0.8; p=0.33).

Further analysis of a subgroup of patients with myocardial infarction as cause of cardiogenic shock did not show a survival benefit for patients treated with coaxial pump.

Investigation of ischemic complications showed a tendency towards increased vascular complications in patients treated with coaxial pump.

The patients treated with a coaxial pump had a notably higher risk of bleeding. For severe bleedings within 30 days after event, the risk for the coaxial pump-group was nearly three times as high as in the comparative group (comparative group: 15%; coaxial pump-group: 43%).

There was no significant difference in neurological outcome between the two groups.

Increasing age, first measured lactate on intensive care unit, renal function and cardiac arrest could be determined as risk factors for increased mortality in cardiogenic shock.

In conclusion, the Impella CP must be used with caution and after critical assessment of the individual situation considering the high risk for bleeding and the lack of proof of survival benefit.

Further large prospective randomized trials are necessary to evaluate the safety and efficacy of Impella CP used in cardiogenic shock.

Literaturverzeichnis

- Amin, A. P., J. A. Spertus, J. P. Curtis, N. Desai, F. A. Masoudi, R. G. Bach, C. McNeely, F. Al-Badarin, J. A. House, H. Kulkarni, and S. V. Rao. 2020. 'The Evolving Landscape of Impella Use in the United States Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Mechanical Circulatory Support', *Circulation*, 141: 273-84.
- Backhaus, T., A. Fach, J. Schmucker, E. Fiehn, D. Garstka, J. Stehmeier, R. Hambrecht, and H. Wienbergen. 2018. 'Management and predictors of outcome in unselected patients with cardiogenic shock complicating acute ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Bremen STEMI Registry', *Clin Res Cardiol*, 107: 371-79.
- Baran, D. A., C. L. Grines, S. Bailey, D. Burkhoff, S. A. Hall, T. D. Henry, S. M. Hollenberg, N. K. Kapur, W. O'Neill, J. P. Ornato, K. Stelling, H. Thiele, S. van Diepen, and S. S. Naidu. 2019. 'SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019', *Catheter Cardiovasc Interv*, 94: 29-37.
- Basir, M. B., N. K. Kapur, K. Patel, M. A. Salam, T. Schreiber, A. Kaki, I. Hanson, S. Almany, S. Timmis, S. Dixon, B. Kolski, J. Todd, S. Senter, S. Marso, D. Lasorda, C. Wilkins, T. Lalonde, A. Attallah, T. Larkin, A. Dupont, J. Marshall, N. Patel, T. Overly, M. Green, B. Tehrani, A. G. Truesdell, R. Sharma, Y. Akhtar, T. McRae, 3rd, B. O'Neill, J. Finley, A. Rahman, M. Foster, R. Askari, A. Goldsweig, S. Martin, A. Bharadwaj, M. Khuddus, C. Caputo, D. Korpas, I. Cawich, D. McAllister, N. Blank, M. C. Alraies, R. Fisher, A. Khandelwal, K. Alaswad, A. Lemor, T. Johnson, M. Hacala, and W. W. O'Neill. 2019. 'Improved Outcomes Associated with the use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative', *Catheter Cardiovasc Interv*, 93: 1173-83.
- Bland, J. M., and D. G. Altman. 1998. 'Survival probabilities (the Kaplan-Meier method)', *Bmj*, 317: 1572.
- Burzotta, F., G. Russo, L. Previ, P. Bruno, C. Aurigemma, and C. Trani. 2018. 'Impella: pumps overview and access site management', *Minerva Cardioangiol*, 66: 606-11.
- Cheng, R., R. Hachamovitch, M. Kittleson, J. Patel, F. Arabia, J. Moriguchi, F. Esmailian, and B. Azarbal. 2014. 'Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients', *Ann Thorac Surg*, 97: 610-6.
- Garan, A. R., K. Takeda, M. Salna, J. Vandenberg, D. Doshi, D. Karpaliotis, A. J. Kirtane, H. Takayama, and P. Kurlansky. 2019. 'Prospective Comparison of a Percutaneous Ventricular Assist Device and

- Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Patients With Cardiogenic Shock Following Acute Myocardial Infarction', *J Am Heart Assoc*, 8: e012171.
- Gilani, F. S., S. Farooqui, R. Doddamani, and L. Gruberg. 2015. 'Percutaneous Mechanical Support in Cardiogenic Shock: A Review', *Clin Med Insights Cardiol*, 9: 23-8.
- Goldberg, R. J., J. M. Gore, J. S. Alpert, V. Osganian, J. de Groot, J. Bade, Z. Chen, D. Frid, and J. E. Dalen. 1991. 'Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988', *N Engl J Med*, 325: 1117-22.
- Goldberg, R. J., F. A. Spencer, J. M. Gore, D. Lessard, and J. Yarzebski. 2009. '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*, 119: 1211-9.
- Harjola, V. P., J. Lassus, A. Sionis, L. Kober, T. Tarvasmaki, J. Spinar, J. Parissis, M. Banaszewski, J. Silva-Cardoso, V. Carubelli, S. Di Somma, H. Tolppanen, U. Zeymer, H. Thiele, M. S. Nieminen, and A. Mebazaa. 2015. 'Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock', *Eur J Heart Fail*, 17: 501-9.
- Ho, Daniel E, Kosuke Imai, Gary King, and Elizabeth A Stuart. 2007. 'Matching as nonparametric preprocessing for reducing model dependence in parametric causal inference', *Political analysis*, 15: 199-236.
- Hochman, J. S., L. A. Sleeper, J. G. Webb, T. A. Sanborn, H. D. White, J. D. Talley, C. E. Buller, A. K. Jacobs, J. N. Slater, J. Col, S. M. McKinlay, and T. H. LeJemtel. 1999. '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*, 341: 625-34.
- Hochman, J. S., L. A. Sleeper, H. D. White, V. Dzavik, S. C. Wong, V. Menon, J. G. Webb, R. Steingart, M. H. Picard, M. A. Menegus, J. Boland, T. Sanborn, C. E. Buller, S. Modur, R. Forman, P. Desvigne-Nickens, A. K. Jacobs, J. N. Slater, and T. H. LeJemtel. 2001. 'One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock', *Jama*, 285: 190-2.
- Hollenberg, S. M., C. J. Kavinsky, and J. E. Parrillo. 1999. 'Cardiogenic shock', *Ann Intern Med*, 131: 47-59.
- Jennett, B., and M. Bond. 1975. 'Assessment of outcome after severe brain damage', *Lancet*, 1: 480-4.
- Kapur, N. K., M. A. Alkhouli, T. J. DeMartini, H. Faraz, Z. H. George, M. J. Goodwin, J. A. Hernandez-Montfort, V. S. Iyer, N. Josephy, S. Kalra, A. Kaki, R. H. Karas, C. D. Kimmelstiel, G. C. Koenig, E. Lau, K. Lotun, R. D. Madder, S. F. Mannino, P. M. Meraj, J. A. Moreland, J. W. Moses, R.

- L. Kim, T. L. Schreiber, J. E. Udelson, C. Witzke, D. H. W. Wohns, and W. W. O'Neill. 2019. 'Unloading the Left Ventricle Before Reperfusion in Patients With Anterior ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction', *Circulation*, 139: 337-46.
- Lackermair, K., S. Sattler, B. C. Huber, U. Grabmaier, L. T. Weckbach, A. Bauer, H. D. Theiss, J. Hausleiter, J. Mehilli, S. Massberg, and S. Brunner. 2016. 'Retrospective analysis of circulatory support with the Impella CP® device in patients with therapy refractory cardiogenic shock', *Int J Cardiol*, 219: 200-3.
- Lauten, A., A. E. Engstrom, C. Jung, K. Empen, P. Erne, S. Cook, S. Windecker, M. W. Bergmann, R. Klingenberg, T. F. Luscher, M. Haude, D. Rulands, C. Butter, B. Ullman, L. Hellgren, M. G. Modena, G. Pedrazzini, J. P. Henriques, H. R. Figulla, and M. Ferrari. 2013. 'Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry', *Circ Heart Fail*, 6: 23-30.
- Loehn, T., W. W. O'Neill, B. Lange, C. Pfluecke, T. Schweigler, J. Mierke, N. Waessnig, A. Mahlmann, A. Youssef, U. Speiser, R. H. Strasser, and K. Ibrahim. 2020. 'Long term survival after early unloading with Impella CP(®) in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock', *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9: 149-57.
- Lüsebrink, E., A. Kellnar, K. Krieg, L. Binzenhöfer, C. Scherer, S. Zimmer, B. Schrage, S. Fichtner, T. Petzold, D. Braun, S. Peterss, S. Brunner, C. Hagl, D. Westermann, J. Hausleiter, S. Massberg, H. Thiele, A. Schäfer, and M. Orban. 2022. 'Percutaneous Transvalvular Microaxial Flow Pump Support in Cardiology', *Circulation*, 145: 1254-84.
- Lüsebrink, E., S. Massberg, and M. Orban. 2021. 'The multiple options of left atrial and ventricular venting during veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: practical considerations', *Eur Heart J*.
- Lüsebrink, E., M. Orban, D. Kupka, C. Scherer, C. Hagl, S. Zimmer, P. Luedike, H. Thiele, D. Westermann, S. Massberg, A. Schäfer, and M. Orban. 2020. 'Prevention and treatment of pulmonary congestion in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock', *Eur Heart J*, 41: 3753-61.
- Mehran, R., S. V. Rao, D. L. Bhatt, C. M. Gibson, A. Caixeta, J. Eikelboom, S. Kaul, S. D. Wiviott, V. Menon, E. Nikolsky, V. Serebruany, M. Valgimigli, P. Vranckx, D. Taggart, J. F. Sabik, D. E. Cutlip, M. W. Krucoff, E. M. Ohman, P. G. Steg, and H. White. 2011. 'Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium', *Circulation*, 123: 2736-47.
- Mehta, S. K., A. D. Frutkin, J. B. Lindsey, J. A. House, J. A. Spertus, S. V. Rao, F. S. Ou, M. T. Roe, E. D. Peterson, and S. P. Marso. 2009. 'Bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the

- development of a clinical risk algorithm from the National Cardiovascular Data Registry', *Circ Cardiovasc Interv*, 2: 222-9.
- Nolan, J. P., C. Sandroni, B. W. Böttiger, A. Cariou, T. Cronberg, H. Friberg, C. Genbrugge, K. Haywood, G. Lilja, V. R. M. Moulaert, N. Nikolaou, T. M. Olasveengen, M. B. Skrifvars, F. Taccone, and J. Soar. 2021. 'European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care', *Intensive Care Med*, 47: 369-421.
- O'Neill, W. W., C. Grines, T. Schreiber, J. Moses, B. Maini, S. R. Dixon, and E. M. Ohman. 2018. 'Analysis of outcomes for 15,259 US patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) supported with the Impella device', *Am Heart J*, 202: 33-38.
- O'Neill, W. W., T. Schreiber, D. H. Wohns, C. Rihal, S. S. Naidu, A. B. Civitello, S. R. Dixon, J. M. Massaro, B. Maini, and E. M. Ohman. 2014. 'The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry', *J Interv Cardiol*, 27: 1-11.
- Orban, M., K. Mayer, T. Morath, I. Bernlochner, M. Hadamitzky, S. Braun, S. Schulz, P. Hoppmann, J. Hausleiter, K. Tiroch, J. Mehilli, H. Schunkert, S. Massberg, K. L. Laugwitz, D. Sibbing, and A. Kastrati. 2014. 'Prasugrel vs clopidogrel in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction. Results of the ISAR-SHOCK registry', *Thromb Haemost*, 112: 1190-7.
- Ouweneel, D. M., J. de Brabander, M. Karami, K. D. Sjauw, A. E. Engstrom, M. M. Vis, J. J. Wykrzykowska, M. A. Beijk, K. T. Koch, J. Baan, R. J. de Winter, J. J. Piek, W. K. Lagrand, T. G. Cherpanath, A. H. Driessen, R. Cocchieri, B. A. de Mol, J. G. Tijssen, and J. P. Henriques. 2019. 'Real-life use of left ventricular circulatory support with Impella in cardiogenic shock after acute myocardial infarction: 12 years AMC experience', *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 8: 338-49.
- Ouweneel, D. M., A. E. Engstrom, K. D. Sjauw, A. Hirsch, J. M. Hill, B. Gockel, V. Tuseth, R. J. van der Schaaf, and J. P. Henriques. 2016. 'Experience from a randomized controlled trial with Impella 2.5 versus IABP in STEMI patients with cardiogenic pre-shock. Lessons learned from the IMPRESS in STEMI trial', *Int J Cardiol*, 202: 894-6.
- Ouweneel, D. M., E. Eriksen, K. D. Sjauw, I. M. van Dongen, A. Hirsch, E. J. Packer, M. M. Vis, J. J. Wykrzykowska, K. T. Koch, J. Baan, R. J. de Winter, J. J. Piek, W. K. Lagrand, B. A. de Mol, J. G. Tijssen, and J. P. Henriques. 2017. 'Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction', *J Am Coll Cardiol*, 69: 278-87.
- Ponikowski, P., A. A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J. G. F. Cleland, A. J. S. Coats, V. Falk, J. R. Gonzalez-Juanatey, V. P. Harjola, E. A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J. T. Parissis, B. Pieske, J. P.

- Riley, G. M. C. Rosano, L. M. Ruilope, F. Ruschitzka, F. H. Rutten, and P. van der Meer. 2016. '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', *Eur Heart J*, 37: 2129-200.
- Pöss, J., J. Köster, G. Fuernau, I. Eitel, S. de Waha, T. Ouarrak, J. Lassus, V. P. Harjola, U. Zeymer, H. Thiele, and S. Desch. 2017. 'Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction', *J Am Coll Cardiol*, 69: 1913-20.
- 'A randomized clinical study of cardiopulmonary-cerebral resuscitation: design, methods, and patient characteristics. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group'. 1986. *Am J Emerg Med*, 4: 72-86.
- Rao, S. V., J. A. Eikelboom, C. B. Granger, R. A. Harrington, R. M. Califf, and J. P. Bassand. 2007. 'Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes', *Eur Heart J*, 28: 1193-204.
- Rathod, K. S., S. Koganti, M. B. Iqbal, A. K. Jain, S. S. Kalra, Z. Astroulakis, P. Lim, R. Rakhit, M. C. Dalby, T. Lockie, I. S. Malik, C. J. Knight, M. Whitbread, A. Mathur, S. Redwood, P. A. MacCarthy, A. Sirker, C. O'Mahony, A. Wragg, and D. A. Jones. 2018. 'Contemporary trends in cardiogenic shock: Incidence, intra-aortic balloon pump utilisation and outcomes from the London Heart Attack Group', *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 7: 16-27.
- Rommelink, M., K. D. Sjaauw, J. P. Henriques, R. J. de Winter, K. T. Koch, R. J. van der Schaaf, M. M. Vis, J. G. Tijssen, J. J. Piek, and J. Baan, Jr. 2007. 'Effects of left ventricular unloading by Impella recover LP2.5 on coronary hemodynamics', *Catheter Cardiovasc Interv*, 70: 532-7.
- Rommelink, M., K. D. Sjaauw, J. P. Henriques, R. J. de Winter, M. M. Vis, K. T. Koch, W. J. Paulus, B. A. de Mol, J. G. Tijssen, J. J. Piek, and J. Baan, Jr. 2010. 'Effects of mechanical left ventricular unloading by Impella on left ventricular dynamics in high-risk and primary percutaneous coronary intervention patients', *Catheter Cardiovasc Interv*, 75: 187-94.
- Rohm, C. L., B. Gadidov, M. Leitson, H. E. Ray, and R. Prasad. 2019. 'Predictors of Mortality and Outcomes of Acute Severe Cardiogenic Shock Treated with the Impella Device', *Am J Cardiol*, 124: 499-504.
- Schäfer, A., N. Werner, R. Westenfeld, J. E. Møller, P. C. Schulze, K. Karatolios, F. Pappalardo, J. Maly, D. Staudacher, G. Lebreton, C. Delmas, P. Hunziker, M. Fritzenwanger, L. C. Napp, M. Ferrari, and G. Tarantini. 2019. 'Clinical scenarios for use of transvalvular microaxial pumps in acute heart failure and cardiogenic shock - A European experienced users working group opinion', *Int J Cardiol*, 291: 96-104.

- Scherer, C., D. Kupka, T. J. Stocker, D. Joskowiak, H. Scheuplein, C. M. Schönegger, F. Born, C. Stremmel, E. Lüsebrink, K. Stark, M. Orban, T. Petzold, S. Peterss, J. Hausleiter, C. Hagl, S. Massberg, and M. Orban. 2020. 'Isoflurane Sedation in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment for Cardiogenic Shock-An Observational Propensity-Matched Study', *Crit Care Explor*, 2: e0086.
- Scherer, C., E. Lüsebrink, D. Kupka, T. J. Stocker, K. Stark, J. Kleeberger, M. Orban, A. Kellnar, T. Petzold, S. Deseive, K. Krieg, S. Würbel, S. Kika, M. Istrefi, S. Brunner, D. Braun, C. Hagl, J. Hausleiter, S. Massberg, D. Sibbing, and M. Orban. 2021. 'ADP-induced platelet reactivity and bleeding events in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock', *Platelets*: 1-10.
- Scherer, C., E. Lüsebrink, D. Kupka, T. J. Stocker, K. Stark, C. Stremmel, M. Orban, T. Petzold, A. Germayer, K. Mauthe, S. Kääb, J. Mehilli, D. Braun, H. Theiss, S. Brunner, J. Hausleiter, S. Massberg, and M. Orban. 2020. 'Long-Term Clinical Outcome of Cardiogenic Shock Patients Undergoing Impella CP Treatment vs. Standard of Care', *J Clin Med*, 9.
- Schiller, P., L. Hellgren, and P. Vikholm. 2019. 'Survival after refractory cardiogenic shock is comparable in patients with Impella and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation when adjusted for SAVE score', *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 8: 329-37.
- Schrage, B., P. M. Becher, A. Bernhardt, H. Bezerra, S. Blankenberg, S. Brunner, P. Colson, G. Cudemus Deseda, S. Dabboura, D. Eckner, M. Eden, I. Eitel, D. Frank, N. Frey, M. Funamoto, A. Goßling, T. Graf, C. Hagl, P. Kirchhof, D. Kupka, U. Landmesser, J. Lipinski, M. Lopes, N. Majunke, O. Maniuc, D. McGrath, S. Möbius-Winkler, D. A. Morrow, M. Mourad, C. Noel, P. Nordbeck, M. Orban, F. Pappalardo, S. M. Patel, M. Pauschinger, V. Pazzanese, H. Reichenspurner, M. Sandri, P. C. Schulze, H. G. Schwinger R, J. M. Sinning, A. Aksoy, C. Skurk, L. Szczanowicz, H. Thiele, F. Tietz, A. Varshney, L. Wechsler, and D. Westermann. 2020. 'Left Ventricular Unloading Is Associated With Lower Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Treated With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From an International, Multicenter Cohort Study', *Circulation*, 142: 2095-106.
- Schrage, B., K. Ibrahim, T. Loehn, N. Werner, J. M. Sinning, F. Pappalardo, M. Pieri, C. Skurk, A. Lauten, U. Landmesser, R. Westenfeld, P. Horn, M. Pauschinger, D. Eckner, R. Twerenbold, P. Nordbeck, T. Salinger, P. Abel, K. Empen, M. C. Busch, S. B. Felix, J. T. Sieweke, J. E. Moller, N. Pareek, J. Hill, P. MacCarthy, M. W. Bergmann, J. P. S. Henriques, S. Möbius-Winkler, P. C. Schulze, T. Ouarrak, U. Zeymer, S. Schneider, S. Blankenberg, H. Thiele, A. Schafer, and D. Westermann. 2019. 'Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock', *Circulation*, 139: 1249-58.
- Seyfarth, M., D. Sibbing, I. Bauer, G. Frohlich, L. Bott-Flugel, R. Byrne, J. Dirschinger, A. Kastrati, and A. Schomig. 2008. '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*, 52: 1584-8.
- Singh, V., R. Mendirichaga, I. Inglessis-Azuaje, I. F. Palacios, and W. W. O'Neill. 2018. 'The Role of Impella for Hemodynamic Support in Patients With Aortic Stenosis', *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 20: 44.
- Sleeper, L. A., H. R. Reynolds, H. D. White, J. G. Webb, V. Dzavik, and J. S. Hochman. 2010. 'A severity scoring system for risk assessment of patients with cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial and Registry', *Am Heart J*, 160: 443-50.
- Thiele, H., I. Akin, M. Sandri, S. de Waha-Thiele, R. Meyer-Saraei, G. Fuernau, I. Eitel, P. Nordbeck, T. Geisler, U. Landmesser, C. Skurk, A. Fach, A. Jobs, H. Lapp, J. J. Piek, M. Noc, T. Goslar, S. B. Felix, L. S. Maier, J. Stepinska, K. Oldroyd, P. Serpytis, G. Montalescot, O. Barthelemy, K. Huber, S. Windecker, L. Hunziker, S. Savonitto, P. Torremante, C. Vrints, S. Schneider, U. Zeymer, and S. Desch. 2018. 'One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock', *N Engl J Med*, 379: 1699-710.
- Thiele, H., I. Akin, M. Sandri, G. Fuernau, S. de Waha, R. Meyer-Saraei, P. Nordbeck, T. Geisler, U. Landmesser, C. Skurk, A. Fach, H. Lapp, J. J. Piek, M. Noc, T. Goslar, S. B. Felix, L. S. Maier, J. Stepinska, K. Oldroyd, P. Serpytis, G. Montalescot, O. Barthelemy, K. Huber, S. Windecker, S. Savonitto, P. Torremante, C. Vrints, S. Schneider, S. Desch, and U. Zeymer. 2017. 'PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock', *N Engl J Med*, 377: 2419-32.
- Thiele, H., B. Allam, G. Chatellier, G. Schuler, and A. Lafont. 2010. 'Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials?', *Eur Heart J*, 31: 1828-35.
- Thiele, H., A. Jobs, D. M. Ouweneel, J. P. S. Henriques, M. Seyfarth, S. Desch, I. Eitel, J. Poss, G. Fuernau, and S. de Waha. 2017. 'Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials', *Eur Heart J*, 38: 3523-31.
- Thiele, H., E. M. Ohman, S. de Waha-Thiele, U. Zeymer, and S. Desch. 2019. 'Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019', *Eur Heart J*, 40: 2671-83.
- Thiele, H., E. M. Ohman, S. Desch, I. Eitel, and S. de Waha. 2015. 'Management of cardiogenic shock', *Eur Heart J*, 36: 1223-30.
- Thiele, H., and G. Schuler. 2009. 'Cardiogenic shock: to pump or not to pump?', *Eur Heart J*, 30: 389-90.
- Thiele, H., G. Schuler, F. J. Neumann, J. Hausleiter, H. G. Olbrich, B. Schwarz, M. Hennersdorf, K. Empen, G. Fuernau, S. Desch, S. de Waha, I. Eitel, R. Hambrecht, M. Böhm, V. Kurowski, B. Lauer, H. H. Minden, H. R.

-
- Figulla, R. C. Braun-Dullaeus, R. H. Strasser, K. Rochor, S. K. Maier, H. Möllmann, S. Schneider, H. Ebel, K. Werdan, and U. Zeymer. 2012. '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*, 163: 938-45.
- Thiele, H., U. Zeymer, F. J. Neumann, M. Ferenc, H. G. Olbrich, J. Hausleiter, A. de Waha, G. Richardt, M. Hennersdorf, K. Empen, G. Fuernau, S. Desch, I. Eitel, R. Hambrecht, B. Lauer, M. Bohm, H. Ebel, S. Schneider, K. Werdan, and G. Schuler. 2013. '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*, 382: 1638-45.
- Thiele, H., U. Zeymer, F. J. Neumann, M. Ferenc, H. G. Olbrich, J. Hausleiter, G. Richardt, M. Hennersdorf, K. Empen, G. Fuernau, S. Desch, I. Eitel, R. Hambrecht, J. Fuhrmann, M. Bohm, H. Ebel, S. Schneider, G. Schuler, and K. Werdan. 2012. 'Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock', *N Engl J Med*, 367: 1287-96.
- van Diepen, S., J. N. Katz, N. M. Albert, T. D. Henry, A. K. Jacobs, N. K. Kapur, A. Kilic, V. Menon, E. M. Ohman, N. K. Sweitzer, H. Thiele, J. B. Washam, and M. G. Cohen. 2017. 'Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association', *Circulation*, 136: e232-e68.

Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Steffen Massberg für die Möglichkeit bedanken, in der Medizinischen Klinik I meine Promotion zu absolvieren.

Mein Doktorvater und Betreuer Herr Prof. Dr. med. Martin Orban hat mich dabei stets unterstützt und ermutigt, war Ansprechpartner für alle Fragen und gab zahlreiche Hinweise und wertvolle Ratschläge zur Fertigstellung dieser Arbeit. Vielen Dank für die hervorragende Betreuung!

Mein weiterer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dimitriadis und Herrn PD Dr. med. Braun für ihre Unterstützung als Teil der Betreuungskommission.

Für die große Unterstützung beim Auswerten meiner Daten und für die Hilfe bei allen Statistikfragen möchte ich Herrn Dr. med. Clemens Scherer danken.

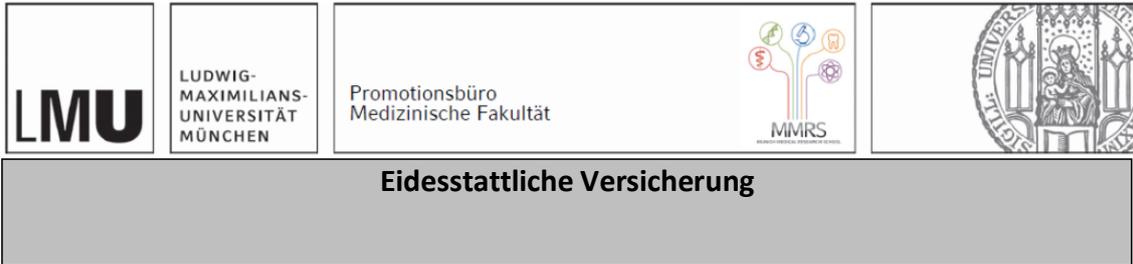
Mein abschließender Dank gilt allen weiteren Personen, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Frau Prof. Dr. med. Kathleen Herkommer für ihre Unterstützung und hilfreichen Ratschläge, Herrn Dr. Oliver Sander für seine Zeit und sein Engagement, meinen Freund*innen fürs Zuhören und Korrekturlesen. Und natürlich meiner Familie, die dafür gesorgt hat, dass ich nie den Mut verliere, und mir die Kraft gegeben haben, diese Arbeit fertigzustellen. Danke!

Veröffentlichung

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgender Fachzeitschrift als Originalarbeiten veröffentlicht:

Scherer, C., E. Lüsebrink, D. Kupka, T. J. Stocker, K. Stark, C. Stremmel, M. Orban, T. Petzold, **A. Germayer**, K. Mauthe, S. Kääb, J. Mehilli, D. Braun, H. Theiss, S. Brunner, J. Hausleiter, S. Massberg and M. Orban (2020). "Long-Term Clinical Outcome of Cardiogenic Shock Patients Undergoing Impella CP Treatment vs. Standard of Care." J Clin Med **9**(12).

Affidavit



Antonia Germayer

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Behandlungsergebnisse von Patienten im kardiogenen Schock unter Einsatz einer linksventrikulären Koaxialpumpe

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Waging, 27.11.2023

Ort, Datum

Antonia Germayer

Unterschrift Doktorandin

Publikationen

Scherer, C., E. Lüsebrink, D. Kupka, T. J. Stocker, K. Stark, C. Stremmel, M. Orban, T. Petzold, **A. Germayer**, K. Mauthe, S. Kääh, J. Mehilli, D. Braun, H. Theiss, S. Brunner, J. Hausleiter, S. Massberg and M. Orban (2020). "Long-Term Clinical Outcome of Cardiogenic Shock Patients Undergoing Impella CP Treatment vs. Standard of Care." J Clin Med **9**(12).