

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



**Prädiktoren schwerer Blutungen bei Patienten mit
infarktbedingtem kardiogenen Schock**

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

vorgelegt von
Sara Teresa Würbel

aus
Siegburg

Jahr
2023

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

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Martin Orban

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Konstantinos Dimitriadis

Drittes Gutachten: Priv Doz Dr. Patrick Möhnle

Promovierter Mitbetreuer: Priv Doz Dr. Daniel Braun

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2023

Vorwort

In wissenschaftlichen Arbeiten gibt es derzeit noch keinen Konsens im Hinblick auf gendersensible Sprache. Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Diese verkürzte Sprachform beinhaltet keinerlei Wertung. Alle personenbezogenen Bezeichnungen und Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Zusammenfassung	VI
Abstract	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XI
Abkürzungsverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
1.1 Kardiogener Schock.....	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Pathophysiologie.....	2
1.1.4 Klassifikation	4
1.1.5 Therapie.....	7
1.1.6 Komplikationen und Prognose	10
1.2 Hämostase	12
1.3 Thrombozytenaggregationshemmung.....	14
1.4 Thrombozytenfunktionsmessung	16
1.5 Klassifikation von Blutungskomplikationen.....	18
1.6 Zielsetzung.....	20
2 Methoden	22
2.1 Patientenkollektiv	22
2.2 Thrombozytenfunktionstestung	24
2.3 Endpunkte	25
2.4 Statistische Analyse	27
3 Ergebnisse	29

3.1	Studienpopulation und Basischarakteristika.....	29
3.2	Klinische Endpunkte nach 30 Tagen.....	33
3.3	ADP-induzierte Thrombozytenaggregation	34
3.4	ADP-induzierte Thrombozytenaggregation und BARC 3-Blutungen ..	35
3.5	Klinische Endpunkte der Patienten mit niedriger und hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation.....	38
3.5.1	Blutungskomplikationen	38
3.5.2	Stentthrombosen, Ischämie- und Überlebensraten.....	44
3.6	ADP-induzierte Thrombozytenaggregation als unabhängiger Risikofaktor für Blutungen	48
3.7	ADP-induzierte Thrombozytenaggregation gemäß Cut-offs durch Konsensuserklärungen für niedrige, normale und hohe peritherapeutische Thrombozytenaggregation	50
4	Diskussion	53
5	Limitationen	58
6	Schluss	60
	Literaturverzeichnis	61
	Danksagung.....	75
	Affidavit.....	76
	Publikationsliste.....	77

Zusammenfassung

Der akute Myokardinfarkt stellt eine der häufigsten unmittelbaren Todesursachen in Deutschland dar. Der kardiogene Schock kann als häufige Komplikation auftreten und geht seinerseits mit hohen Blutungsraten einher. Für stabile Patienten, die eine perkutane Koronarintervention (PCI) erhalten haben, konnten Blutungskomplikationen bereits als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität ermittelt werden. Frühere Studien konnten zudem den Nutzen der Messung von Adenosindiphosphat (ADP)-induzierter Thrombozytenaggregation als unabhängigen Vorhersagewert für diese Blutungen bei stabilen Patienten unter der Therapie mit einem ADP-Rezeptorantagonisten belegen. Diese Zusammenhänge wurden jedoch noch nie für instabile Patienten mit kardiogenem Schock analysiert.

Daher wurden nun mit Hilfe des LMUshock-Registers 233 Patienten im Hinblick auf diese Fragestellungen untersucht: Alle eingeschlossenen Patienten wurden zwischen 2012 und 2020 auf der kardiologischen Intensivstation (ITS) des LMU Klinikums München behandelt und erhielten auf Grund eines akuten Myokardinfarkts mit daraus resultierendem kardiogenen Schock eine PCI. Während der gesamten Behandlungsdauer wurden regelmäßige Messungen der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation unter Therapie eines ADP-Rezeptor Antagonisten durchgeführt. Als Blutungsklassifikation wurde die *Bleeding Academic Research Consortium* Klassifikation (BARC) verwendet. 74 Patienten erlitten im Verlauf mindestens eine schwere Blutung (BARC 3). Bei ihnen war die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation signifikant niedriger als bei den Patienten, die maximal eine BARC 2 Blutung erlitten (10 AU vs. 15 AU, $p < 0,001$). Durch die multivariate Analyse konnte schließlich die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation als unabhängiger Risikofaktor für Blutungen bestätigt werden (HR = 0,968 pro AU). Mittels Messung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation und einer *receiver operating characteristics* (ROC)-Analyse wurde < 12 AU als optimaler Grenzwert für die Erkennung des erhöhten Risikos für Blutungen einer BARC-Klassifikation ≥ 3 ermittelt. Dies entspricht dem medianen Wert der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation in der Studie. Zudem konnten weitere unabhängige Risikofaktoren für ein erhöhtes

Blutungsrisiko (BARC \geq 3) identifiziert werden: Die Therapie mit einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (VA-ECMO) (HR 1,972) oder einer linksventrikulären Koaxialpumpe (HR 2,593), das erstes Laktat nach Aufnahme auf der ITS (HR 1,093 pro mmol/l) und die Thrombozytenzahl bei Aufnahme (HR 0,994 pro G/l) erhöhten ebenfalls die Komplikationsrate für schwere Blutungen. Die zusätzlich untersuchten Ischämieraten unterschieden sich in dieser Studie im Vergleich zwischen Patienten, die hohe bzw. niedrige Messwerte in der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation vorwiesen, nicht.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass niedrige Messwerte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation bei Patienten mit einem infarktbedingten kardiogenen Schock unter Therapie mit einem ADP-Rezeptor Antagonisten mit erhöhten Raten schwerer Blutungen einhergehen. Die Testung der Thrombozytenfunktion zur Prädiktion von schweren Blutungen und seine Bedeutung als Marker für das Therapiemonitoring bei antithrombozytärer Medikation erfordern daher weitere prospektive Untersuchungen.

Abstract

One of the most frequent immediate causes of death in Germany is myocardial infarction. For stable patients who have received percutaneous coronary intervention (PCI), bleeding complications have already been identified as an independent risk factor for increased mortality. Previous studies have also demonstrated the utility of measuring adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation during therapy with an ADP receptor antagonist as an independent predictor of these bleeds in stable patients. However, these correlations have never been studied for unstable patients with cardiogenic shock. Therefore, 233 patients were now studied regarding these questions using the LMUshock registry: All included patients underwent PCI due to acute myocardial infarction with resulting cardiogenic shock and underwent regular measurements of platelet aggregation under therapy of an ADP receptor antagonist during the treatment period. The Bleeding Academic Research Consortium classification (BARC) was used to stratify those bleeds. 79 patients suffered at least one major bleed (BARC 3) during the course of the study. In those cases, ADP-induced platelet aggregation was significantly lower than in patients who suffered at most a BARC 2 bleed (10 AU vs 15 AU, $p < 0.001$). Finally, multivariate analysis confirmed ADP-induced platelet aggregation as an independent risk factor for bleeding (HR = 0.968 per AU). Using measurement of ADP-induced platelet aggregation and ROC analysis, < 12 AU was determined as the optimal cut-off value for detecting the increased risk of bleeding of a BARC classification ≥ 3 . Furthermore, other independent risk factors for increased bleeding risk (BARC ≥ 3) were identified: a) therapy with a veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) (HR 1.972) or a left ventricular coaxial pump (HR 2.593), b) first lactate after admission (HR 1.093 per mmol/l) and c) platelet count (HR 0.994 per G/l). In conclusion, low measures of ADP-induced platelet aggregation are associated with increased rates of major bleeding in patients with infarct-related cardiogenic shock receiving an ADP receptor antagonist. The testing of platelet function to predict severe bleeding and its importance as a marker for monitoring therapy with anti-platelet medication therefore warrants further prospective studies.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie des kardiogenen Schocks	3
Abbildung 2: <i>Society for Cardiovascular Angiography and Interventions</i> – Klassifikation des kardiogenen Schocks	5
Abbildung 3: Phänotypen bei prädominierendem Links-Herz-Versagen	6
Abbildung 4: Übersicht des Managements des kardiogenen Schocks bei Myokardinfarkt.....	7
Abbildung 5: Übersicht über den Ablauf der primären Hämostase.....	13
Abbildung 6: Multiplate®-Analyzer	25
Abbildung 7: Studienflussdiagramm	29
Abbildung 8: Werte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation unter der Therapie mit Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor	35
Abbildung 9: Verteilung der Werte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation und \geq BARC 3-Blutung	36
Abbildung 10: Verteilung der Werte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation und \geq BARC 3-Blutung (ohne Tirofiban)	37
Abbildung 11: Analyse der Grenzwertoptimierungskurve.....	37
Abbildung 12: Blutungskomplikationen BARC 1 - 5 im Vergleich zwischen der Gruppe mit niedriger und der Gruppe mit hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation.....	39
Abbildung 13: Blutungskomplikationen \geq BARC 3 im Vergleich zwischen der Gruppe mit niedriger und der Gruppe mit hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation.....	40
Abbildung 14: Blutungskomplikationen BARC 1 - 5 im Vergleich zwischen der Gruppe mit niedriger und der Gruppe mit hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation (ohne Tirofiban)	41

Abbildung 15: Blutungskomplikationen \geq BARC 3 im Vergleich zwischen der Gruppe mit niedriger und der Gruppe mit hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation (ohne Tirofiban)	42
Abbildung 16: Blutungskomplikationen bei Patienten mit hoher vs. niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation, aufgeschlüsselt nach Clopidogrel-, Prasugrel- oder Ticagrelorbehandlung.	43
Abbildung 17: Erythrozyten-Transfusionen nach Aufnahme auf ITS	44
Abbildung 18: Überleben bei Patienten mit hoher vs. niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation.....	45
Abbildung 19: Ischämische Komplikationen bei Patienten mit hoher vs. niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation	46
Abbildung 20: Überleben bei Patienten mit hoher vs. niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation (ohne Tirofiban)	47
Abbildung 21: Ischämische Komplikationen bei Patienten mit hoher vs. niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation (ohne Tirofiban)	48
Abbildung 22: Phänotyp der ADP-Rezeptorantagonisten-Responder	51
Abbildung 23: Phänotyp der ADP-Rezeptorantagonisten-Responder (ohne Tirofiban)	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Bleeding Academic Research Consortium</i> (BARC)-Klassifikation ...	19
Tabelle 2: <i>Pittsburgh Cerebral Performance Category Scale</i>	26
Tabelle 3: Basischarakteristika	30
Tabelle 4: Parameter während des Intensivaufenthalts.....	32
Tabelle 5: Klinische Endpunkte 30 Tage nach Aufnahme auf Intensivstation ..	33
Tabelle 6: Lokalisation der Blutungen mit Klassifikation \geq BARC 3	34
Tabelle 7: Charakteristika der Patienten mit Stentthrombose.....	45
Tabelle 8: Ein- und mehrdimensionales Cox-Regressionsmodell für die Vorhersage von \geq BARC 3-Blutungen.....	49

Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
AU	<i>Aggregation Units</i>
AUC	<i>area under the curve</i>
BARC	<i>Bleeding-Academic-Research-Consortium</i>
CPR	Herz-Lungen-Wiederbelebung
CYP	Cytochrom-P
ECLS	<i>Extracorporeal Life Support</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GP	Glykoprotein
HPR	<i>high on-treatment platelet reactivity</i> , erhöhte Thrombozytenaggregation unter Therapie mit einem ADP-Rezeptorantagonisten
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IABP	intraaortale Ballonpumpe
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LPR	<i>low on-treatment platelet reactivity</i> , niedrige Thrombozytenaggregation unter Therapie mit einem ADP-Rezeptorantagonisten
MAD	mittlerer arterieller Druck
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PTT	partielle Thromboplastinzeit
ROC	<i>receiver operating characteristics</i>
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
TXA ₂	Thromboxan A ₂
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UFH	unfraktioniertes Heparin
VA-ECMO	venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung
vWF	von-Willebrand-Faktor

1 Einleitung

1.1 Kardiogener Schock

1.1.1 Definition

Für den kardiogenen Schock existiert keine einheitliche Definition. Die *Heart Failure Association* der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (*European Society of Cardiology*, ESC) schlägt in einem 2020 veröffentlichten Statement folgende Definition vor: Der kardiogene Schock ist „ein durch eine primäre kardiovaskuläre Funktionsstörung ausgelöstes Syndrom, bei dem eine inadäquate Herzpumpleistung in einen lebensbedrohlichen Zustand mit Gewebhypoperfusion resultiert und assoziiert ist mit Beeinträchtigung des Sauerstoff-Stoffwechsels im Gewebe und einer Erhöhung des Laktatwertes. Dies kann - abhängig vom Schweregrad - zu einem Multiorganversagen und zum Tod führen.“ (aus dem Englischen nach Chioncel et al. 2020). Die initiale Diagnose wird meist an klinischen Anzeichen der mangelnden Durchblutung der Endorgane (Hypoperfusion) festgemacht, wie zum Beispiel kaltschweißige Extremitäten, schwacher Puls, Schwindel und Verwirrtheitszustände sowie verringerte Harnausscheidung (Oligurie) und erhöhtes Lactat. Teils werden auch noch Übersäuerung (metabolische Azidose, erniedrigter pH-Wert) und erhöhtes Kreatinin mit einbezogen (McDonagh et al. 2021; Ponikowski et al. 2016; Thiele et al. 2012). Des Weiteren wird häufig eine Hypotension als Kriterium aufgeführt, also ein systolischer Blutdruck < 90 mmHg für > 30 min oder die Notwendigkeit der Gabe eines kreislaufwirksamen Medikaments (Vasopressoren) zum Erhalt eines systolischen Blutdrucks über 90 mmHg (Thiele et al. 2012; Ponikowski et al. 2016; Thiele et al. 2017). Da jedoch, zumindest übergangsweise, durch intrinsisch ausgelöste, kompensatorische Gefäßverengung (Vasokonstriktion) ein Erhalt des systolischen Blutdrucks auch bei bereits bestehender Hypoperfusion gewährleistet werden kann, wird dies als Hauptkriterium von der ESC nicht empfohlen (Chioncel et al. 2020). Ein ähnlicher Konsens, in dem Fall für jegliche Schockformen, wurde auch bereits 2014 von der *European Society of Intensive Care Medicine* veröffentlicht (Cecconi et al. 2014).

1.1.2 Ätiologie

Die wohl häufigste Ursache für einen kardiogenen Schock ist das akute Koronarsyndrom (ACS): Die exakten Zahlen variieren, lagen jedoch in einer großen US-amerikanischen Registerstudie in einem Zeitraum von 2005 bis 2014 bei 55,4%, Tendenz fallend (2014: 45,6%) (Shah et al. 2018). Der Großteil dieses Kollektivs (58,3%) erlitt einen ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) als Ursache für den kardiogenen Schock. Eine weitere US-amerikanische/kanadische Studie ermittelte eine Quote von 30% für den Anteil des akuten Koronarsyndroms, wovon ebenfalls 59% auf den STEMI verfielen (Berg et al. 2019). Im Schockregister der LMU ergeben die Daten einen Prozentsatz von ca. 70% für den Anteil der Patienten, die einen für den kardiogenen Schock ursächlichen akuten Myokardinfarkt erlitten (Scherer et al. 2020a; Scherer et al. 2020b). Weitere Ursachen für einen kardiogenen Schock sind unter anderem Erkrankungen des Herzmuskels (Kardiomyopathien), Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), Klappenerkrankungen, Herzmuskelentzündungen (Myokarditiden), Volumenmangel, Perikarderguss etc.

1.1.3 Pathophysiologie

Am Anfang jedes kardiogenen Schocks steht als Auslöser eine kardiale Erkrankung, die die Pumpfunktion des Herzmuskels (Myokard) einschränkt. Im Rahmen eines Myokardinfarktes kommt es beispielsweise auf Grund eines Gefäßverschlusses einer Koronararterie zu einem Sauerstoffmangel in dem von diesem Gefäß versorgten Bereich des Herzmuskels (Ischämie). Dies führt zu einer Reduktion des Auswurfvolumens mit konsekutivem Anstieg der rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke und einem Abfall des Blutdrucks. Folglich kommt es zu einer Hypoperfusion der Endorgane. Eine kompensatorische Vasokonstriktion in der Peripherie wird reflektorisch über verschiedene Mechanismen induziert. Dies führt zu einer größeren Nachlast, die das Herzzeitvolumen wiederum verringert. In der Konsequenz kommt es zu einer verminderten Sauerstoffversorgung auf zellulärer Ebene (Hypoxie) und bei fehlender Unterbrechung/Beeinflussung dieser sogenannten Schockspirale führt dies letztlich zum Tod der Patienten. Durch die erhöhten rechts- und

linksventrikulären Füllungsdrücke kommt es zudem zu einem Rückstau des Blutes in der Lunge, was Flüssigkeitseinlagerungen in der Lunge (Lungenödem) zur Folge haben kann und dann letztlich einen weiteren Sauerstoffmangel im Blut begünstigt. (Thiele 2022; van Diepen et al. 2017)

Der gastrointestinale Trakt scheint sehr früh von der Hypoperfusion beeinträchtigt zu sein und durch darauffolgende Veränderungen, wie z.B. erhöhte Gefäßpermeabilität, eine Translokation von Bakterien oder deren Endotoxine zu begünstigen (Nagatomo und Tang 2015). Aber auch das erhöhte Risiko für Infektionen durch externe Gefäßzugänge ist zu bedenken.

Abbildung 1: Pathophysiologie des kardiogenen Schocks

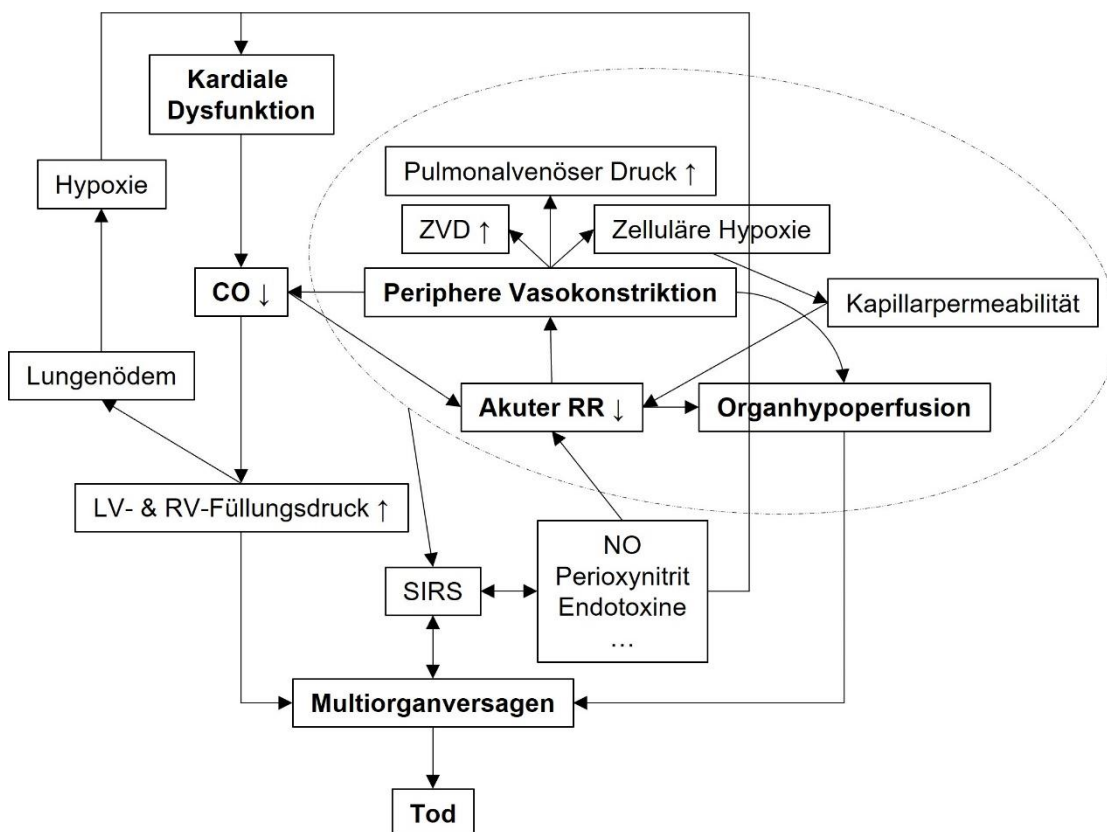


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Pathophysiologie des kardiogenen Schocks nach oben beschriebenen Einflussfaktoren. CO = Cardiac output, ZVD = Zentral-venöser Druck, RR = Blutdruck (RR = Riva-Rocci), SIRS = Systemic inflammatory response syndrome, LV = linksventrikulär, RV = rechtsventrikulär, NO = Stickstoffmonoxid.

Insgesamt führt die verschlechterte hämodynamische Situation über verschiedene Vorgänge in bis zu einem Drittel der kardiogenen Schocks zu einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) (Jentzer et al. 2020; Kohsaka et al. 2005). Im Rahmen dieses Syndroms scheinen weitere freigesetzte Faktoren, wie z.B. Stickstoffmonoxid und Peroxynitrit, die ihrerseits gefäßerweiternd (vasodilatatorisch) und kardiotoxisch wirken, die hämodynamische Situation zusätzlich zu verschärfen (Hochman 2003).

Diese Zusammenhänge werden in vereinfachter Form in Abbildung 1 dargestellt.

1.1.4 Klassifikation

Der kardiogene Schock ist ein dynamisches Syndrom. Um diesen in verschiedene Stadien einzuteilen, existieren verschiedene Klassifikations-Systeme mit unterschiedlichen Ansätzen.

Eine Möglichkeit ist die Unterscheidung in prä-kardiogenen Schock, kardiogenen Schock und refraktären kardiogenen Schock. Ausgangspunkt bei diesem Modell sind Verlaufsvarianten: Der prä-kardiogene Schock wird in diesem Zusammenhang auch als nicht-hypotensiver kardiogener Schock bezeichnet und ist dementsprechend als Schock definiert, bei dem bereits klinische Anzeichen für Hypoperfusion (siehe oben) vorliegen, der systolische Blutdruck jedoch über 90 mmHg liegt und hierfür kein Einsatz von Vasopressoren notwendig ist. Der kardiogene Schock unterscheidet sich folglich durch einen systolischen Blutdruck unter 90 mmHg für mindestens 30 min, einen 30 mmHg niedrigeren mittleren arteriellen Druck (MAD) als der Ausgangswert oder die Notwendigkeit von mechanischer oder medikamentöser Unterstützung, um den Blutdruck oberhalb dieser Grenzwerte zu erhalten. Im Rahmen eines refraktären kardiogenen Schocks würden eben diese Maßnahmen nicht wirken. (Furer et al. 2017)

Die *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* veröffentlichte 2022 eine Aktualisierung ihrer Einteilung des kardiogenen Schocks (Naidu et al. 2022). Diese hatte sich, unabhängig von der Ätiologie, bereits in der vorherigen Version von 2019 als gutes Tool für die Einschätzung der Mortalität erwiesen (Jentzer et al. 2019). Mit Hilfe dieser Klassifikation werden Patienten abhängig

von verschiedenen Parametern (Vitalfunktionen, therapeutische Maßnahmen, Laborchemie, Hämodynamik) in die Stadien A bis E unterteilt. Diese Merkmale können schon bei Aufnahme durch nicht-invasive Maßnahmen zügig erhoben werden. Abbildung 2 stellt diese Einteilung dar.

Abbildung 2: Society for Cardiovascular Angiography and Interventions – Klassifikation des kardiogenen Schocks

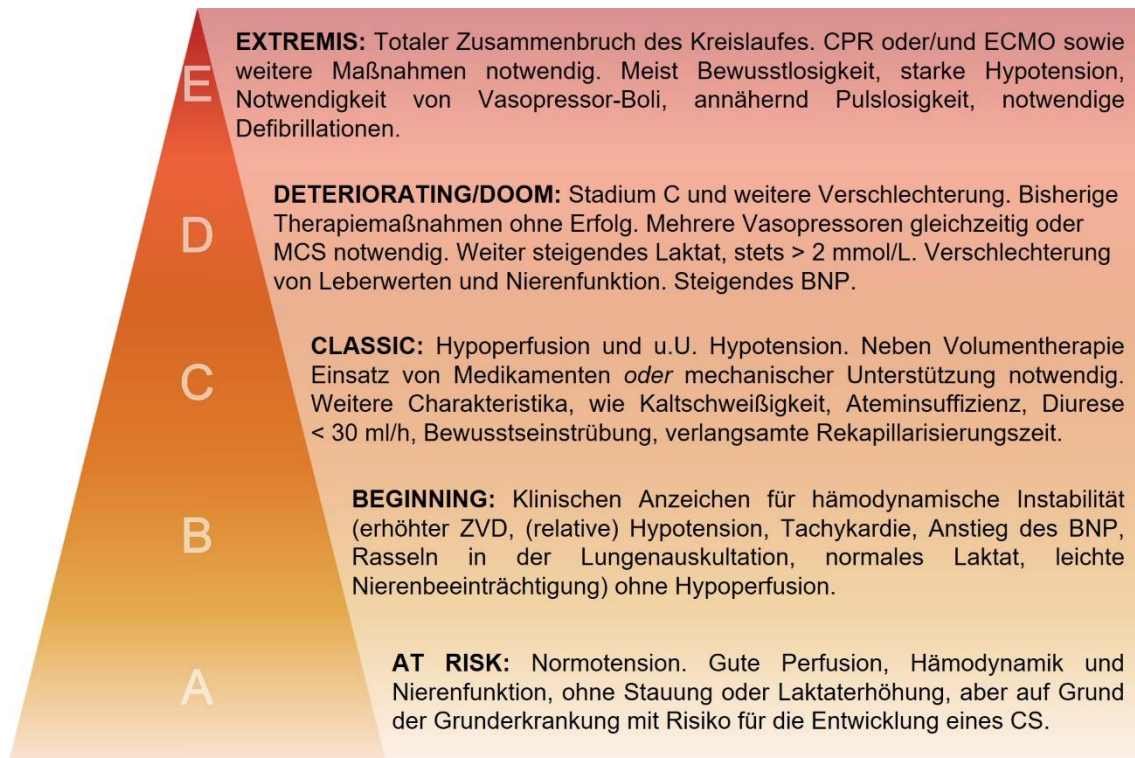


Abbildung 2: Einteilung von Patienten mit kardiogenem Schock entsprechend klinischen Aspekten. Zu A: Normotensiv = SBP \geq 100 mmHg bzw. Patienten-Standard-Blutdruckwerte, normale Hämodynamik = Cardiac Index (CI) \geq 2,5, ZVD \leq 10 mmHg und pulmonalerterielle Sättigung \geq 65%, PCWP \leq 15 mmHg. Zu B: Hypotensiv = SBP < 90 mmHg oder MAD < 60 mmHg oder > 30 mmHg Abfall vom Ausgangswert, Puls \geq 100/min. Zu C: CI < 2,2 L/min/m², PCWP > 15 mmHg, Kreatininanstieg 0,3 mg/dL oder 1,5x des Ausgangswertes oder 50% Abfall der GFR, Laktat \geq 2 mmol/L, erhöhte Leberenzyme und BNP. Zu E: Laktat \geq 8 mmol/L, pH < 7,2, Basendefizit > 10 mEq/L. CPR = cardiopulmonary resuscitation, ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung, HRST = Herzrhythmusstörungen, BNP = Brain natriuretic Peptide, ZVD = Zentralvenöser Druck, CS = Kardiogener Schock. Adaptiert nach (Naidu et al. 2022).

Bei prädominierendem Linksherzversagen kann zudem eine Einteilung in 4 Phänotypen der Herzinsuffizienz bzw. des kardiogenen Schocks erfolgen. Hier spielt die Ausprägung von pulmonaler Stauung und Hypoperfusion eine entscheidende Rolle, die wiederum durch einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand, Zentralisation etc. bedingt sind (Abbildung 3). Diese Profile scheinen ein gutes Tool zur Vorhersage des Outcomes darzustellen. Der kardiogene Schock mit Linksherzinsuffizienz und kardiopulmonaler Stauung entspricht am ehesten dem Stadium kalt und feucht. (Nohria et al. 2003; Ponikowski et al. 2016; McDonagh et al. 2021)

Abbildung 3: Phänotypen bei prädominierendem Links-Herz-Versagen

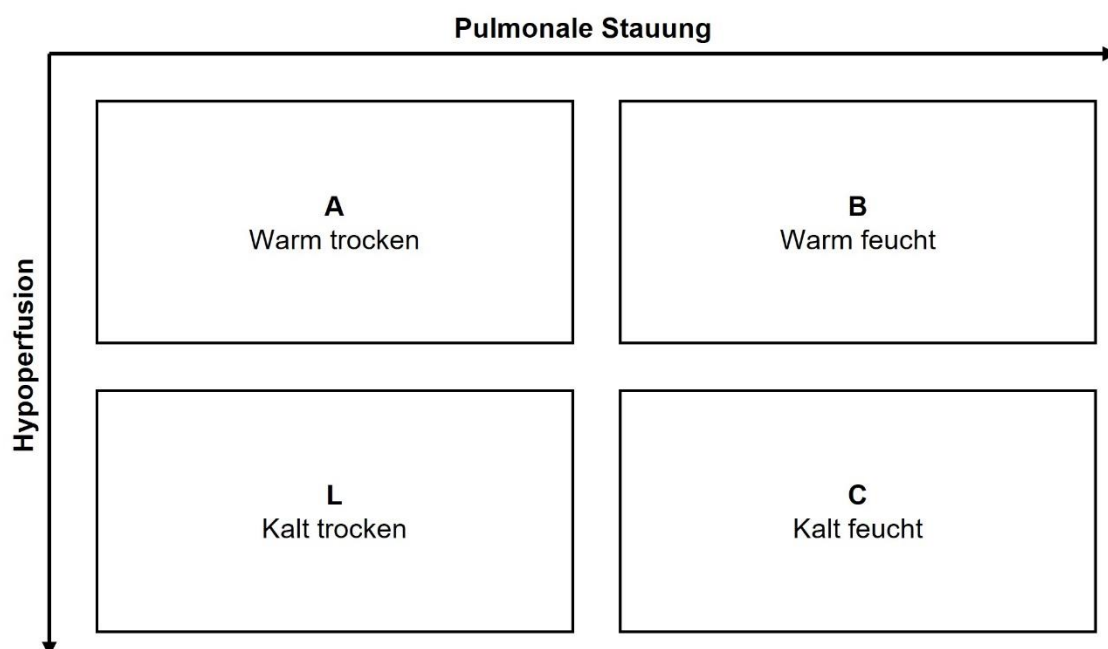


Abbildung 3: Als Anzeichen für Hypoperfusion wurden verhältnismäßig schwacher Pulsdruck, Pulsus alternans, symptomatische Hypotension, kalte Extremitäten und Veränderungen des Bewusstseins herangezogen. Für die pulmonale Stauung wurden verschiedene Merkmale in der körperlichen Untersuchung betrachtet, wie zum Beispiel Jugularvenenstauung, hepatojugulärer Reflux, Aszites und periphere Ödeme. Adaptiert nach (Nohria et al. 2003).

1.1.5 Therapie

Abbildung 4: Übersicht des Managements des kardiogenen Schocks bei Myokardinfarkt

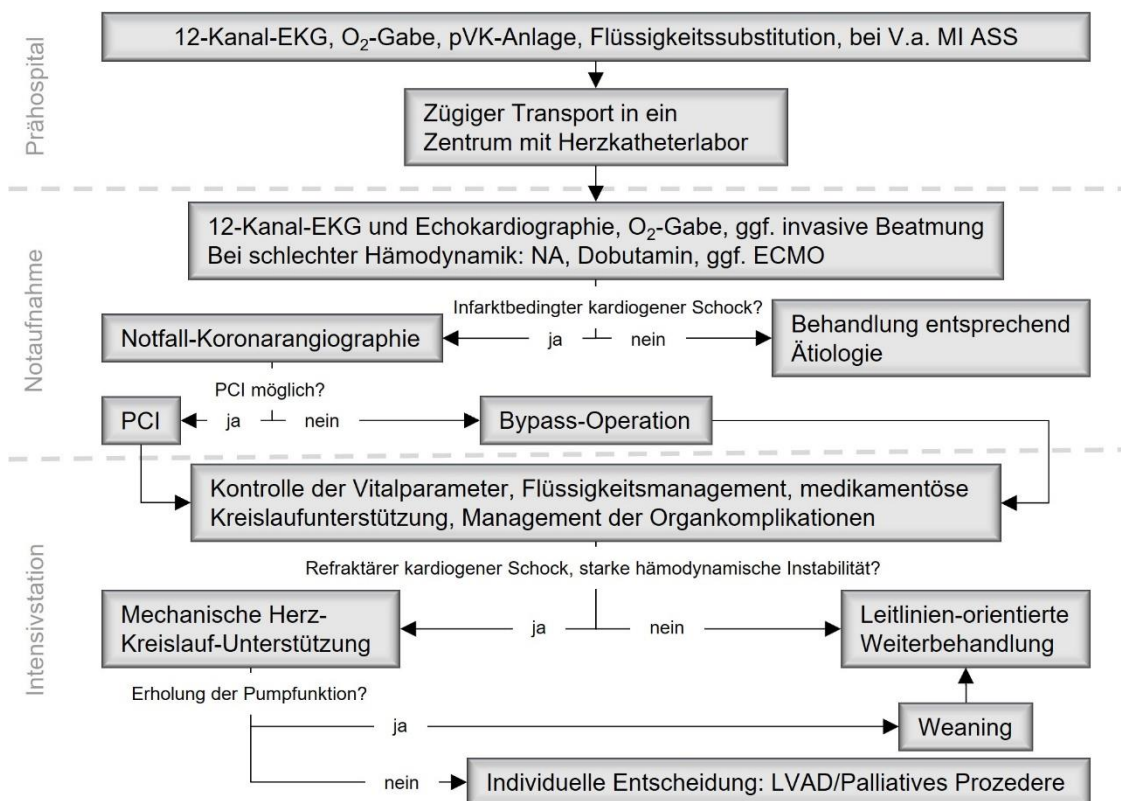


Abbildung 4: Übersicht des empfohlenen Managements des kardiogenen Schocks im Rahmen eines Myokardinfarkts entsprechend des Statements der Heart Failure Association der European Society of Cardiology. EKG = Elektrokardiogramm, O₂ = Sauerstoff, pVK = peripherer Venenkatheter, MI = Myokardinfarkt, ASS = Acetylsalicylsäure, NA = Noradrenalin, PCI = perkutane Koronarintervention, LVAD = linksventrikuläres Unterstützungssystem. Adaptiert nach (Chioncel et al. 2020).

Der akute Myokardinfarkt, besonders in Verbindung mit einem kardiogenen Schock, benötigt eine rasche Therapieeinleitung. Schon prähospital sollte eine Stabilisierung der Patienten unter Monitoring der Vitalparameter erfolgen und dann ein zügiger Transport in ein spezialisiertes Zentrum mit Herzkatheter, Intensivstation und Möglichkeit der mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung ermöglicht werden (McDonagh et al. 2021). Die wichtigste Maßnahme nach Aufnahme im versorgenden Krankenhaus ist eine frühzeitige Wiedereröffnung des verschlossenen Herzkranzgefäßes (Revaskularisation) (Ibanez et al. 2018). Dafür wird in der Regel beim STEMI durch eine Ballondilatation das akut

verschlossene Gefäß wiedereröffnet und eine oder mehrere kleine, medikamentenfreisetzende Prothesen (Stents) eingebracht (Hochman et al. 1999). Hierbei ist eine sogenannte *Culprit-lesion*-Versorgung, also eine isolierte Versorgung des akut verschlossenen Gefäßes im Vergleich zur Versorgung aller verengten Gefäße zu bevorzugen, da dies, z.B. durch die kürzeren Eingriffszeiten und den geringeren Kontrastmittel-Einsatz, zu einer signifikant niedrigeren 30-Tage-Mortalität (8,2%) und einem reduzierten Risiko für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens führt (Thiele et al. 2017).

Zur Prophylaxe eines erneuten Gefäßverschlusses ist bei Patienten mit Myokardinfarkt eine antithrombozytäre Therapie einzuleiten. Mittel der 1. Wahl ist hierbei eine Kombination aus Acetylsalicylsäure (ASS) mit einem Adenosindiphosphat (ADP)-(P2Y₁₂-)Rezeptorantagonisten (Neumann et al. 2019). Als Alternative werden periprozedural Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Antagonisten eingesetzt, für welche die Studienlage jedoch nicht ganz eindeutig ist: Möglicherweise gehen diese auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher (Winchester et al. 2011). Zur Antikoagulation beim akuten kardiogenen Schock stellt unfractioniertes Heparin (UFH) das Mittel der 1. Wahl dar, da dieses mit Protamin schnell antagonisierbar und auch bei akutem Nierenversagen einsetzbar ist (Chioncel et al. 2020).

Sollte ein Herzkatheterlabor nicht innerhalb von 120 min erreichbar sein, sollte eine medikamentöse Auflösung des Gefäßverschlusses (Fibrinolyse) eingeleitet werden (Neumann et al. 2019). Auch eine Bypass-Operation ist eine Behandlungsalternative. Die SHOCK-Studie ermittelte eine ähnliche Ein-Jahres-Mortalität im Vergleich zur PCI, bei gleichzeitig größerer Invasivität und längeren Eingriffszeiten, aber auch dem Vorteil der kompletten Revaskularisation anstatt der meist durchgeführten *Culprit-lesion*-PCI (White et al. 2005).

Zur Kreislaufstabilisierung sollte ein echokardiographisch kontrolliertes Volumenmanagement stattfinden. Des Weiteren stehen Vasopressoren sowie Medikamente zur Unterstützung der Pumpleistung des Herzens (Inotropika) zur Verfügung: Hierbei sollte besonders das Sympathomimetikum Noradrenalin hervorgehoben werden, das bezüglich Mortalität und Outcome dem Adrenalin überlegen scheint. Je nach Indikation könnte aber auch Dobutamin aus der

gleichen Substanzklasse, eine Therapie mit Vasopressin und Milrinon oder eine Therapie mit Levosimendan erfolgen. (Chioncel et al. 2020)

Bei schwerem kardiogenen Schock gibt es zudem die Möglichkeit eine mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung zu integrieren. Diese dient zur Überbrückung bis zur Besserung der Herzleistung, zur erneuten Re-Evaluation, zur Transplantation oder zur Implantation eines linksventrikulären Assistenzsystems (*Left Ventricular Assist Device*, LVAD). Hierfür stehen mehrere Geräte zur Verfügung: Die Intraaortale Ballonpumpe (IABP) steigert die Koronardurchblutung in der Diastole. Überlebensvorteile konnten jedoch nicht nachgewiesen werden (Thiele et al. 2013), weshalb die Einsatzzahlen rückläufig sind. Auch für die Impella, eine mikroaxiale Pumpe zur Linksherzunterstützung, konnte auf Grund hoher Komplikationsraten keine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden (Schrage et al. 2019). Diese kann jedoch auch mit einer VA-ECMO kombiniert werden, was, trotz erhöhter Komplikationen, im Gegensatz zum reinen Impella-Einsatz die Mortalität senkt (Schrage et al. 2020). Eine VA-ECMO ermöglicht über einen venösen Schenkel, der zu einem Oxygenator führt, die Sauerstoffanreicherung des venösen Blutes und somit die Umgehung des Lungenkreislaufs. Durch die Rückführung des nun sauerstoffreichen Blutes über einen weiteren Schenkel in den arteriellen Kreislauf kann zudem auch das Herzzeitvolumen generiert werden. Somit wird das Herz entlastet und die Pumpleistung vom Gerät übernommen. Das Einsatzspektrum ist groß, auch bei Arrhythmien oder im Rahmen der Reanimation bei Herz-Kreislauf-Stillstand kann die VA-ECMO, auch *Extracorporeal Life Support* (ECLS) genannt, eingesetzt werden. Ob das 30-Tage-Überleben mit diesem Device tatsächlich verbessert werden kann, wird aktuell in randomisierten Studien untersucht (Leipzig Heart Institute GmbH et al. 2020). Eine Kombination der ECLS ist nicht nur mit der Impella, sondern auch mit anderen Geräten möglich. Außerdem stellt noch die Zentrifugalpumpe *TandemHeart* eine Option dar, die eine bessere Hämodynamik als die IABP generieren kann, jedoch ebenfalls ohne Reduktion der Mortalität einhergeht (Burkhoff et al. 2006). Mit dem *TandemHeart* und der Impella RP kann zudem eine isolierte rechtsventrikuläre Unterstützung erfolgen.

1.1.6 Komplikationen und Prognose

Die veränderte Hämodynamik führt zu einer langen Liste an möglichen Komplikationen. Obwohl die absoluten Zahlen in den letzten Jahren stetig abgenommen haben und der Myokardinfarkt nun nicht mehr die zweithäufigste Todesursache in Deutschland darstellt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes), sondern im Jahr 2020 nur noch die vierthäufigste (Statistisches Bundesamt 2021), ist die Letalität seiner Komplikationen immer noch sehr hoch. Ungefähr 10% der Infarktpatienten entwickeln einen kardiogenen Schock (Aissaoui et al. 2020; Hunziker et al. 2019; Rathod et al. 2018), welcher damit weiterhin eine der häufigsten intrahospitalen Todesursachen dieses Patientenkollektivs darstellt. Obwohl modernste Verfahren, wie die perkutane Koronarintervention (PCI), das Outcome bedeutend verbessert haben, liegt die 30-Tage-Mortalität des kardiogenen Schocks durch akuten Myokardinfarkt noch immer bei circa 40-50% (Thiele et al. 2013; Thiele et al. 2018; Thiele et al. 2012; Orban et al. 2014). Vor allem bei Patienten, die den kardiogenen Schock erst während des Krankenhausaufenthaltes entwickeln, sind diese Zahlen eher im höheren Bereich angesiedelt (Aissaoui et al. 2020). Aktuelle Register beschreiben weiterhin eine Ein-Jahres-Mortalität von 45-70%, so auch das LMUshock-Register (Rathod et al. 2018; Scherer et al. 2020a). Zum einen sind Patienten mit kardiogenem Schock Hochrisikopatienten für Blutungskomplikationen, was durch verschiedene Faktoren bedingt ist, wie z.B. einer großen Anzahl von Gefäßzugängen, einer notwendigen effektiven Antikoagulation (Ibanez et al. 2018) oder teilweise einer abgelaufenen kardiopulmonalen Reanimation mit Herzdruckmassage. Bei stabilen Patienten, die eine PCI erhalten, hat sich gezeigt, dass diese Blutungsereignisse einen vom Myokardinfarkt unabhängigen Faktor für eine erhöhte Mortalität darstellen (Ndrepepa et al. 2008b). Beim kardiogenen Schock hingegen gehen die notwendigen intensivierten Maßnahmen, wie multiple Einstichstellen für intravaskuläre Katheter, Herz-Lungen-Wiederbelebung (CPR), mechanische Herz-Unterstützungssysteme und therapeutische Hypothermie, mit stark erhöhten Blutungsraten einher (Orban et al. 2014; Orban et al. 2015; Orban et al. 2016). Prospektive Daten für Inzidenz und Auswirkung von Blutungen, die im Zusammenhang mit einem kardiogenen Schock auf Grund eines akuten

Myokardinfarkts stehen, sind spärlich (Orban et al. 2014; Orban et al. 2016; Freund et al. 2020; Thiele et al. 2012): Die CULPRIT-SHOCK-Studie beschreibt einen Prozentsatz von 21,5% für den Anteil der Patienten, die innerhalb der ersten dreißig Tage nach Krankenhauseinweisung eine Blutung erlitten (Freund et al. 2020). Bei den Patienten mit venoarterieller extrakorporaler Membranoxygenierung (VA-ECMO)-Behandlung lag diese Quote sogar bei 56,1% (Mazzeffi et al. 2016). Über die Hälfte der Blutungen treten bereits in den ersten zwei Tagen der Behandlung auf und sind mit einer längeren Therapie mit Katecholaminen und Beatmung sowie mit diversen Komplikationen, wie Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, Kammerflimmern), Sepsis, akuter Nierenschädigung und Durchblutungsstörungen, vergesellschaftet. Bereits bei der untersten Stufe der *Bleeding-Academic-Research-Consortium* (BARC)-Klassifikation (BARC 1) führen sie zu einer 30-Tage-Mortalität von 20% (Freund et al. 2020). Diese Zahlen zeigen, dass die Definition von relevanten Risikofaktoren und Prädiktoren, die diese Blutungen bei Hochrisikokohorten von Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock vorhersagen können, von Bedeutung wären.

Im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes kommt es zudem bei > 50% der Patienten zu einem akuten Nierenversagen. Prävalenz und Schweregrad des Nierenversagens sind dabei abhängig vom Schweregrad des kardiogenen Schocks (Padkins et al. 2021). Hypoperfusion, Stauung, nephrotoxische Medikamente, Kontrastmittelgebrauch und mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung sind dabei u.a. denkbare Ursachen. Je nach Ausmaß wird ein Nierenersatzverfahren (kontinuierliche Hämofiltration) notwendig. Auch die Leber wird durch den Abfall des Herzzeitvolumens sowie durch eine zentralvenöse Stauung geschädigt. Bei erhöhten Leberenzymwerten muss mit einer erhöhten intrahospitalen Mortalität gerechnet werden (Jäntti et al. 2017). Im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung tritt zudem bei einem Großteil der Patienten ein Atemversagen ein, welches oft eine invasive Beatmung notwendig macht und ebenfalls mit einer erhöhten intrahospitalen Mortalität einhergeht (Vallabhajosyula et al. 2019).

1.2 Hämostase

Da das Risiko für einen erneuten Myokardinfarkt bei Patienten mit vorausgegangenem Herzinfarkt gegenüber der Normalbevölkerung signifikant erhöht ist (Smolina et al. 2012), wird heutzutage nach einem initialen Event eine medikamentöse Prophylaxe, die sogenannte duale antithrombozytäre Therapie, eingeleitet. In der Regel wird diese über den Zeitraum eines Jahres weitergeführt und dann auf eine Monotherapie reduziert. Beide Therapieformen sollen die Blutgerinnung, auch Hämostase genannt, hemmen und somit neue Thrombenbildung verhindern. Hier macht man sich pharmakologisch mehrere Schritte in der Aktivierung der wesentlich daran beteiligten weißen Blutplättchen, der Thrombozyten, zu Nutze.

Die Blutgerinnung lässt sich in zwei Abschnitte unterteilen: Die primäre und die sekundäre Hämostase (siehe Abbildung 5). Die Thrombozyten sind die Hauptakteure des ersten Teils des Ablaufs. Innerhalb weniger Minuten bilden sie einen sogenannten weißen Thrombus auf der Gefäßverletzung und führen so bei kleineren Wunden meist bereits zur Blutstillung. Damit die Thrombozyten, die als Zellfragmente von 2-3µm Größe aus Megakaryozyten freigesetzt werden, überhaupt aktiviert werden, benötigt es im ersten Schritt ein Protein: den von-Willebrand-Faktor (vWF). Dieses im Plasma gelöste Protein hat eine Domäne, die sich bei Endothelverletzungen, also Verletzungen der inneren Gefäßwand, an die dadurch freigelegten Kollagenfasern lagert. Diese Verbindung führt zu einer Konformationsänderung im Protein und damit zur Offenlegung einer Andockstelle für das GP Ib, das sich in der Membran der Thrombozyten befindet. Diese Verbindung führt nun wiederum zu einigen Veränderungen in der Struktur der Thrombozyten. Zum einen wird ein weiterer Proteinkomplex frei, das GP IIb/IIIa, das seinerseits einen der Angriffspunkte für die Thrombozytenaggregationshemmung darstellt (s.u.). Eben dieses Protein bindet nun beispielsweise auch unabhängig an den vWF sowie ein Glykoprotein namens Fibronectin, das sowohl löslich als auch in Gefäßwänden vorkommt. Durch diese Verbindungen wird das bereits entstandene Netz weiter verstärkt. Zum anderen wird das im Blutplasma befindliche Glykoprotein Fibrinogen ebenfalls von GP IIb/IIIa gebunden und ermöglicht eine Quervernetzung

zwischen den aktivierten Thrombozyten. Die initiale Aktivierung der Thrombozyten durch den vWF führt auch zur Sezernierung der in den weißen Blutplättchen befindlichen Granula und weiterer Stoffe. Hierzu gehören unter anderem vWF, Gerinnungsfaktoren, Fibronectin, Wachstumsfaktoren, ADP, Calciumionen (Ca^{2+}), Serotonin, Thromboxan A_2 (TXA_2) und der Thrombozyten-aktivierende Faktor (PAF). ADP, TXA_2 , und PAF aktivieren ihrerseits u.a. weitere Thrombozyten, weshalb diese Mediatoren ebenfalls Angriffspunkte für die Thrombozytenaggregationshemmung darstellen.

Abbildung 5: Übersicht über den Ablauf der primären Hämostase

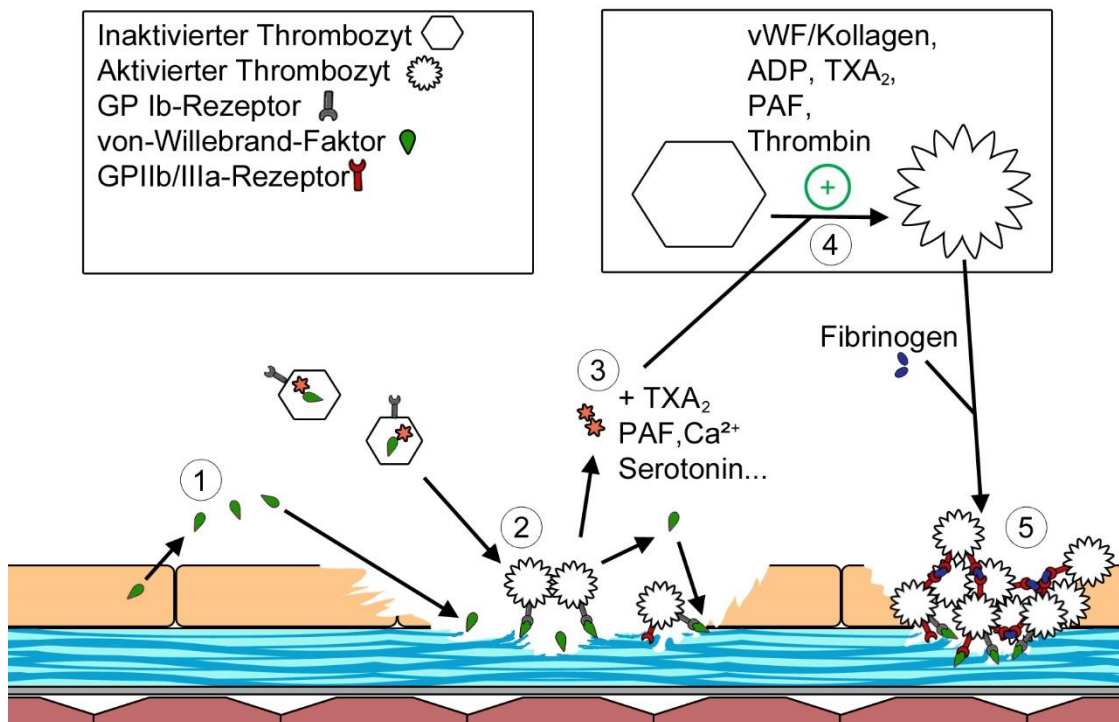


Abbildung 5: Vereinfachte Darstellung des ersten Teilabschnitts der Blutgerinnung. 1) Anlagerung des vWF an freigelegte Kollagenfasern. 2) Aktivierung und Anlagerung der Thrombozyten. 3) Freisetzung der Granula aus den Thrombozyten. 4) Aktivierung weiterer Thrombozyten durch verschiedene Botenstoffe. 5) Quervernetzung der aktivierten Thrombozyten durch Fibrinogen. GP = Glykoprotein, vWF = von-Willebrand-Faktor, ADP = Adenosindiphosphat, TXA_2 = Thromboxan A_2 , PAF = Thrombozyten-aktivierender Faktor. Angelehnt an (Blutstillung und Blutgerinnung - AMBOSS 2023).

Die anschließende sekundäre Hämostase bildet nun noch ein Fibrinnetz zum endgültigen Wundverschluss. Hierfür ist eine Kette von Proteasen zuständig, an deren Ende Fibrin aus Fibrinogen herausgespalten wird. (Graefe et al. 2016; Rassow et al. 2022)

1.3 Thrombozytenaggregationshemmung

Die oben genannten Abläufe bei der Blutgerinnung können pharmakologisch bei der Therapie und Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen genutzt werden. Als Mittel der 1. Wahl bei der Sekundärprophylaxe und in der Akutbehandlung von Myokardinfarkten hat die Acetylsalicylsäure (ASS) wohl die größte Bedeutung. Durch die Hemmung der TXA₂-Bildung in den Thrombozyten senkt ASS Morbidität und Mortalität. Bei *non-Respondern* oder ASS-Unverträglichkeit wird zur Sekundärprophylaxe Clopidogrel oder Prasugrel eingesetzt. (Offermanns 2020; Graefe et al. 2016)

Clopidogrel und Prasugrel gehören, ebenso wie Ticlopidin, Cangrelor und Ticagrelor, zu den ADP-(P2Y₁₂-)Rezeptorantagonisten und finden ihre häufigste Anwendung in der Prophylaxe von Gefäßthrombosen bzw. -stenosen in den ersten 12 Monaten nach Stentimplantation. Wichtige Unterschiede zwischen den Pharmaka liegen im Bereich der Wirkungsweise und der Verstoffwechslung: Während die Thienopyridine Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin zunächst in der Leber in ihre aktive Form überführt werden müssen und somit auch von einer guten Leberfunktion abhängig sind, wirken das Adenosin-Analogon Cangrelor und das Adenosintriphosphat-Analogon Ticagrelor direkt. Sie führen somit nicht nur zu einem schnelleren Wirkeintritt, sondern auch zu einer schnelleren Wirkabnahme. Cangrelor kann des Weiteren nicht oral verabreicht werden. Dadurch ist die Wirkung unabhängig von der metabolischen Funktionsfähigkeit und kann auch ohne Anlage einer Magensonde bei intubierten Patienten verabreicht werden. Ein weiterer nennenswerter Unterschied ist die Wirkdauer: Während Clopidogrel und Prasugrel durch ihre irreversible Rezeptor-Blockade eine Wirkdauer haben, die der Lebensdauer von Thrombozyten entspricht (Ø 7 Tage), ist bei Ticagrelor durch die schnelle Eliminierung eine zweimalige Gabe pro Tag notwendig. Interindividuell wird bei genetischen Varianten der

Cytochrom-P-Enzyme (CYP-Enzyme), die eine große Rolle im Stoffwechsel der ADP-(P2Y₁₂-)Rezeptorantagonisten spielen, oder bei Interaktionen mit weiteren Pharmaka, die einen Einfluss auf die CYP-Enzyme ausüben, diese Wirkdauer ebenfalls verändert. Die unterschiedlichen Risiken für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind bei der Entscheidung für eine Substanz maßgeblich. So führt Prasugrel zum Beispiel häufiger zu Blutungen als Clopidogrel. Und Ticlopidin ist durch sein Risiko für Neutro- und Thrombozytopenien sowie weitere UAW kein Standardtherapeutikum. (Offermanns 2020; Graefe et al. 2016)

Beim Einsatz der ADP-Rezeptorantagonisten im kardiogenen Schock sind einige Einflussfaktoren zu beachten: Diskutiert wird zum Beispiel ein Einfluss der therapeutischen Hypothermie, also der Kühlung des Patienten, auf die gastrointestinale Motilität und dadurch auch auf die Verfügbarkeit dieser Medikamente (Marquis-Gravel et al. 2020). Besonders Clopidogrel scheint durch die Verringerung der Durchblutung des Verdauungstraktes und daher der gastroenteralen Absorption sowie der hepatischen Bioaktivierung in seinem Metabolismus eingeschränkt zu werden (Bjelland et al. 2010; Steblovnik et al. 2015; Kaufmann et al. 2016). Weitere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass dieser Effekt auch für Prasugrel und Ticagrelor gilt (Orban et al. 2015; Ibrahim et al. 2014). Im Vergleich dazu scheint es laut einer Studie des ISAR-SHOCK-Registers keinen Unterschied bezüglich Blutungsraten zwischen Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor zu geben, auch wenn es Hinweise darauf gab, dass Prasugrel möglicherweise zu einer niedrigeren Mortalität führen könnte (Orban et al. 2014). Im Rahmen der IABP-SHOCK II-Studie konnte als Vorteil für den Einsatz von Cangrelor ermittelt werden, dass sich diese Substanz durch die mögliche intravenöse Gabe und seine Unabhängigkeit von der gastrointestinalen Bioverfügbarkeit sowie einen schnelleren Wirkeintritt und Reversibilität bei gleichzeitig nicht erhöhtem Blutungsrisiko auszeichnet (Droppa et al. 2019). Da diese Substanz jedoch erst 2015 in Europa zugelassen worden ist (Kengrexal | European Medicines Agency 2022), ist die Datenlage hierzu noch recht knapp.

Das GP IIb/IIIa ist Ansatzpunkt der Substanzen Abciximab, Eptifibatid sowie Tirofiban und wird von diesen inhibiert. Sie sind die effizientesten Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation und nur parenteral (also nicht oral) applizierbar,

weshalb sie nur in der akuten und subakuten Therapie eingesetzt werden. Ihr wichtigster Einsatzbereich ist periinterventionell bei PCI in Kombination mit ASS, Clopidogrel und Heparin. Neben ihrer chemischen Struktur liegen wichtige Unterschiede auch bei der Affinität (Abciximab > Tirofiban > Eptifibatid) und Wirkdauer (Abciximab > Eptifibatid, Tirofiban). Tirofiban ist beispielsweise durch seine hohe Affinität und geringe Wirkdauer sehr gut steuerbar. Auch bei den GP IIb/IIIa-Inhibitoren kann es zu UAW kommen: Blutungen (insb. bei Kombination mit Heparin oder anderen Substanzen, die ihrerseits das Blutungsrisiko erhöhen), Thrombozytopenie, immunallergische Reaktionen, Antikörper-Bildung gegen Abciximab etc. (Offermanns 2020; Graefe et al. 2016)

1.4 Thrombozytenfunktionsmessung

Um die Funktion von Thrombozyten zu messen, wurden bereits in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts erste Verfahren entwickelt, die jedoch in ihrer Anwendung noch sehr aufwendig, nicht standardisiert und somit nur schlecht in die klinische Routine integrierbar waren (Orban und Sibbing 2014). Heute stehen weitere Verfahren zur Verfügung. Eines davon ist der Multiplate®-Analyser von Roche Diagnostics (Funktionsweise s. Methoden). Dieser kann auf der Station durchgeführt werden, ist einfach in der Handhabung und liefert standardisierte, zuverlässige Daten. Einige Aspekte sind jedoch zu beachten: Die Werte sind abhängig von Hämatokrit und Thrombozytenzahl, bei zusätzlicher Gabe von GP IIb/IIIa-Inhibitoren ist die P2Y₁₂-Rezeptor abhängige Thrombozytenhemmung nicht differenzierbar und es wird weiterhin eine geschulte Fachkraft zum Pipettieren und zur Probenvorbereitung benötigt (Orban und Sibbing 2014).

Die beste Studienlage gibt es bezüglich der Aussagekraft der Messwerte der Thrombozytenfunktionsmessung im Hinblick auf das Risiko für Stentthrombosen. So konnte dargestellt werden, dass eine verringerte Antwort auf Clopidogrel mit einer weiterhin erhöhten Thrombozytenaggregation (HPR) einhergeht und dies zu einem erhöhten Risiko für Stentthrombosen in den ersten 30 Tagen nach PCI führt (Sibbing et al. 2009). Dieser Zusammenhang konnte auch für Patienten mit kardiogenem Schock und nicht nur unter Therapie mit Clopidogrel, sondern auch mit Prasugrel, nachgewiesen werden (Orban et al. 2011; Orban et al. 2012).

Diese Ergebnisse konnten durch eine Metaanalyse mit über 20 000 Patienten noch ausgeweitet werden: Eine Kontrolle der antithrombozytären Therapie mittels Thrombozytenfunktionsmessung scheint nicht nur kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren zu können, sondern auch kleine Blutungsereignisse (Galli et al. 2021). Starke Blutungen und die Mortalitätsrate waren in der Studie jedoch im Vergleich zu der nicht über die Thrombozytenfunktionsmessung kontrollierten Kohorte unverändert. Da zwischen den einzelnen integrierten Studien auch einige Unterschiede bezüglich Medikation, Dosierung etc. vorlagen, ist jedoch auch hier die Aussagekraft vorsichtig zu betrachten. Zu vermehrten Myokardinfarkten und Schlaganfällen sowie zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität scheint eine Deeskalation der medikamentösen antithrombozytären Therapie auf Basis der Thrombozytenfunktionsmessung auf jeden Fall nicht beizutragen (Sibbing et al. 2017b). Zusätzlich muss beachtet werden, dass der Zustand der HPR eher zur Risikostratifizierung dient und durch niedrige positiv prädiktive Werte eher weniger als prognostischer Marker herangezogen werden kann (Tilemann et al. 2018). Im Hinblick auf Blutungskomplikationen ist die Studienlage jedoch insgesamt eher rar. U.a. konnte aber auch nachgewiesen werden, dass mit *Point-of-care-testing*, also der Messung der Thrombozytenfunktion auf Station, und einem Algorithmus zum Management der Koagulation entsprechend der Messwerte der Bedarf an Bluttransfusionen gemindert zu werden kann (Görlinger et al. 2011; Weber et al. 2012). Dass hier unter anderem ADP-(P2Y₁₂-)Rezeptorantagonisten und eine niedrige Thrombozytenaggregation (LPR) eine Rolle spielen, konnte ebenfalls in einigen Studien nachgewiesen werden (Sibbing et al. 2010; Serebruany et al. 2010). Im Allgemeinen liegt also ein Wechselspiel zwischen guter antithrombozytärer Wirkung mit einer geringeren Anzahl an kardiovaskulären Komplikationen und mehr Blutungskomplikationen vor. Untereinander sind viele Studien durch mangelnde Standardisierung leider schlecht vergleichbar. Im Hinblick auf die Thrombozytenfunktionsmessung zur Prädiktion von Blutungskomplikationen bei kardiogenem Schock gab es bisher keine ausreichenden Daten.

1.5 Klassifikation von Blutungskomplikationen

Wie bereits oben beschrieben, geht der kardiogene Schock mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher (Freund et al. 2020; Mazzeffi et al. 2016). Doch wie kann man diese Blutungen einteilen? Und wie grenzt man leichte von klinisch relevanten Blutungen ab?

In den letzten Jahrzehnten gab es viele unterschiedliche Blutungsdefinitionen. Eine der bekanntesten und in kardiovaskulären Studien häufig verwendete ist die *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)-Klassifikation. Sie unterteilt Blutungen in jene, die mit einer koronararteriellen Bypass-Operation assoziiert sind und jene, die keine Beziehung zu einem solchen Eingriff aufweisen. Letztere werden nun in vier Schweregrade unterteilt: Minimal, Notwendigkeit medizinischer Behandlung, ‚*minor*‘ und ‚*major*‘. Die Kriterien hierfür sind u.a. Blutungslokalisationen, Hämoglobinabfall, Transfusionsbedürftigkeit oder unterschiedliche notwendige Therapiemodalitäten. Auch weitere Klassifikationen wie z.B. die *Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries* (GUSTO)-Definition nutzen ähnliche Kriterien, jedoch oft in anderen Kombinationen. Ggf. werden aber auch die Begriffe ‚*minor*‘ und ‚*major*‘ verwendet. In neueren Studien wurden diese Definitionen teils vermischt, weiterentwickelt oder neue Aspekte hinzugefügt. In der Konsequenz konnten Blutungskomplikationen zwischen unterschiedlichen Studien schlecht verglichen werden. Aus diesem Grund wurde im Jahre 2010 durch eine Zusammenarbeit von US-amerikanischen und europäischen Forschungsorganisationen sowie Repräsentanten der Wirtschaft und der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (*Food and Drug Administration*, FDA) eine neue standardisierte Definition geschaffen: Die *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)-Klassifikation. (Mehran et al. 2011)

Tabelle 1: Bleeding Academic Research Consortium (BARC)-Klassifikation

Typ	Definition
0	Keine Blutung
1	Nicht behandlungsbedürftige Blutung, die weder weitere Diagnostik noch Behandlung im Krankenhaus oder im ambulanten Setting durch eine medizinische Fachkraft nötig machen. Das Aussetzen einzelner Dosen der Regelmedikation durch die Patienten selbst sind kein Ausschlusskriterium. Beispiel: Hämatome, Nasenblutung.
2	Klinisch offensichtliche Blutungen, die nicht den Kriterien für eine Blutung mit BARC Typ 3-5 entsprechen. Des Weiteren muss ≥ 1 der folgenden Kriterien erfüllt werden: <ol style="list-style-type: none">1) Die Blutung erfordert weitere Untersuchungen, führt also zu einem ungeplanten Aufsuchen medizinischen Fachpersonals, das Diagnostik veranlasst (Bildgebung oder Laboruntersuchung, wie bspw. Messung des Hämatokrits, Endoskopie, Computertomographie, Urinanalyse).2) Die Blutung führt zu einer Krankenhausbehandlung, verlängert diese oder führt zu einer Verlegung in ein spezialisierteres Krankenhaus.3) Die Blutung erfordert eine Behandlung durch eine medizinische Fachkraft oder eine perkutane Intervention zur Behandlung oder zum Stillen der Blutung. Eingeschlossen sind zeitweiliges oder dauerhaftes Aussetzen einer (Studien-)Medikation. Beispiele: Druckverband, <i>Coiling</i>, Gabe von Antidots gegen Antikoagulantien, Aussetzen einer Therapie mit antithrombozytärer Medikation.
3	Klinische, laboratorische und/oder bildgebende Hinweise auf eine Blutung, die spezielle Therapieentscheidungen nach sich ziehen: <p>3a: Jede offensichtliche Blutung, die zu einer Bluttransfusion führt oder die mit einem blutungsbedingten Hämoglobinabfall von ≥ 3 bis < 5 g/dl einhergeht. (Bluttransfusionen würden mit 1 U Erythrozytenkonzentrat/Vollblut = - 1 g/dl einberechnet werden.)</p> <p>3b: Jede offensichtliche Blutung mit einem in Zusammenhang dazu stehenden Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl. (Bluttransfusionen würden mit 1 U Erythrozytenkonzentrat/Vollblut = - 1 g/dl einberechnet werden.). Des Weiteren fallen in diese Kategorie blutige Herzbeutelamponaden und Blutungen, die kreislaufunterstützende Medikamente oder einen operativen Eingriff zur</p>

Blutstillung nötig machen (ausgenommen sind Zahn-/Nasen-/Haut- oder Hämorrhoidalblutungen).

3c: Intrakranielle Blutungen mit durch Bildgebung, Lumbalpunktion oder Autopsie bestätigter Unterkategorie (inklusive intraspinale Blutungen, ausgenommen sind Mikroblutungen oder hämorrhagische Transformation) und intraokulare Blutungen, die das Sehvermögen einschränken.

-
- 4** Blutungen, die in Zusammenhang mit einem koronararteriellen Bypass stehen und mindestens einer Typ 3-Blutung entsprechen, beziehungsweise Blutungen, die in zeitlichem Zusammenhang (48h) mit einem koronararteriellen Bypass stehen und einer Blutung von Typ 4 entsprechen: Notwendigkeit einer Resternotomie zur Blutungskontrolle, perioperative (48h) intrakranielle Blutung, ≥ 2 Liter Flüssigkeitsverlust in 24 h über eine Thoraxdrainage sowie die Notwendigkeit von ≥ 5 Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten als allogene Transfusion innerhalb von 48h.

-
- 5** Zum Tode führende Blutungen:

5a: Blutung als wahrscheinlichste Todesursache (nicht direkt beobachtet oder durch eine Autopsie/Bildgebung bestätigt, aber klinisch naheliegend als Todesursache).

5b: Blutung als sichere Todesursache (beobachtet oder durch Autopsie bestätigt).

Tabelle 1: Standardisierte Blutungsdefinitionen entsprechend der Konsensuserklärung des Bleeding Academic Research Consortiums (Mehran et al. 2011).

1.6 Zielsetzung

Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass über die Effizienz, Sicherheit und antithrombozytäre Wirkung der verschiedenen ADP-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit durch akuten Myokardinfarkt bedingtem kardiogenen Schock besonders wenig bekannt ist. Eine Subanalyse von Daten der IABP-SHOCK II- und der CULPRIT-SHOCK-Studie konnte zwar darstellen, dass Clopidogrel im Vergleich zu Ticagrelor eine signifikant höhere Rate an intrahospitalen Blutungen aufweist (kein signifikanter Unterschied zwischen Clopidogrel und Prasugrel), jedoch kann hier, auf Grund einer nicht vollständig möglichen Adjustierung für eine höhere Mortalitätsrate der Clopidogrel-Kohorte, eine *Selection Bias* nicht ausgeschlossen werden (Orban et al. 2021). Im Gegensatz dazu konnte für

Patienten, die in einem stabilen Zustand eine PCI erhielten, gezeigt werden, dass die Thrombozytenaggregation als Prädiktor herangezogen werden kann (Aradi et al. 2015). Diese Ergebnisse, in Zusammenschau mit dem starken Einfluss der Blutungskomplikationen auf Morbidität und Mortalität der Patienten mit einem infarktbedingten kardiogenen Schock (Thiele et al. 2018; Orban et al. 2016; Freund et al. 2020; Thiele et al. 2012; Mazzeffi et al. 2016; Ndrepepa et al. 2008a), weisen auf die Notwendigkeit der Untersuchung einer gut überwachten Studienpopulation hin, bei der regelmäßig die Thrombozytenfunktion getestet wird, um ein besseres Verständnis des Zusammenhangs von erhöhter ADP-Rezeptorantagonist-Antwort und Blutungen zu bekommen.

In dieser Studie suchen wir die wesentlichen Risikofaktoren für Blutungskomplikationen bei Patienten mit einem infarktbedingten kardiogenen Schock. Ein besonderer Fokus liegt hierbei auf der Messung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation. Ziel ist es, dadurch Marker und prognostische Faktoren zu ermitteln, um diese Ereignisse zu reduzieren.

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv, das für die Studie analysiert wurde, stammt aus dem LMUshock-Register. Dieses ist im Portal der WHO *International Clinical Trials Registry* Plattform registriert (WHO Studiennummer: DRKS00015860) und wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (IRB-Nummer: 18-001). In genanntem Register werden alle Patienten aufgenommen, die seit 2010 mit kardiogenem Schock oder nach kardiopulmonaler Reanimation auf der kardiologischen Intensivstation (ITS) des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU Klinikum) behandelt werden. Die Erhebung der Daten erfolgt retrospektiv anonymisiert und bei erfolgter Aufklärung der Teilnehmer prospektiv pseudonymisiert durch Einpflegung der digitalen oder Papier-Akten in das eigens für die Studie geschaffene Programm. Zu jeder Zeit wurden hierbei die deutschen Datenschutzgesetze eingehalten und die Prinzipien der Deklaration von Helsinki beachtet.

Die Kriterien für den kardiogenen Schock wurden entsprechend einer ESC-Leitlinie von 2016 (Ponikowski et al. 2016), der IABP-SHOCK II-Studie (Thiele et al. 2012) sowie der CULPRIT Shock-Studie (Thiele et al. 2016) wie folgt definiert:

- 1) Systolischer Blutdruck unter 90 mmHg für eine Dauer von mindestens 30 min oder die Notwendigkeit des Einsatzes von Katecholaminen zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks über 90 mmHg
- 2) Pulmonalvenöse Stauungszeichen
- 3) Mindestens ein weiteres Zeichen der Organminderperfusion, das auf die kardiologische Dysfunktion zurückgeführt werden kann: Veränderung des Wachheitszustandes, Kaltschweißigkeit, Oligurie mit einer Harnausscheidung von < 30 ml/h, schwacher Puls, metabolische Azidose, Serum-Laktat > 2 mmol/l, erhöhtes Kreatinin

Für die Analyse dieser Arbeit wurden aus dem Register nur Patienten in die Analyse aufgenommen, bei denen ein Myokardinfarkt ursächlich für den kardiogenen Schock war und zugleich zu Beginn sowie während der Therapie die Thrombozytenfunktion überprüft wurde (siehe unten). Die untersuchte

Kohorte wurde zwischen 2010 und 2020 auf der ITS der LMU München behandelt.

Je nach Therapieentscheidung der aufnehmenden Ärzte, erhielten Patienten, die vor Aufnahme noch nicht mit einem ADP-Rezeptorantagonisten behandelt worden waren, eine *Loading*-Dosis von 300 mg oder 600 mg Clopidogrel, 60 mg Prasugrel oder 180 mg Ticagrelor. Im Anschluss wurden die Koronargefäße aller Patienten entsprechend der aktuellen Richtlinien (Neumann et al. 2019) mittels Koronarintervention untersucht, wobei als intravenöse Antikoagulation unfractioniertes Heparin verabreicht wurde. Zudem wurde, wenn dies aus Sicht der behandelnden Ärzte als sinnvoll erachtet wurde, ebenfalls der GP IIb/IIIa-Inhibitor Tirofiban eingesetzt. In diesem Fall wurde initial ein Bolus von 0,25 mg/kg Körpergewicht gegeben und eventuell dann ein Perfusor mit einer Rate von 0,125 µg/kg/min für 12 Stunden angeschlossen. Im weiteren Verlauf wurde leitlinienkonform mit einer Dauertherapie der dualen Thrombozytenaggregationshemmung begonnen. Hierfür wurden 100 mg ASS nach individueller Entscheidung durch die Ärzte mit entweder Clopidogrel (75 mg, einmal täglich), Prasugrel (5 oder 10 mg, einmal täglich) oder Ticagrelor (90 mg zweimal täglich) kombiniert. Je nach Zustand der Patienten wurde die Therapie auf Anweisung der behandelnden Ärzte entsprechend der Standardverfahren des LMU Klinikums (Lüsebrink et al. 2020a; Lüsebrink et al. 2020b; Lüsebrink et al. 2019) zusätzlich um ein mechanisches Herzunterstützungsgerät, wie beispielsweise die venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung oder eine Koaxialpumpe, erweitert. Zudem kamen, wenn dies die mangelnde Nierenfunktion erforderlich machte, gängige Nierenersatzverfahren zum Einsatz. Es erfolgte eine leitlinien-orientierte intensivmedizinische Behandlung.

Zur Erhebung der *Follow-Up*-Daten wurden Telefongespräche mit den Patienten geführt. Hierbei wurde ein standardisiertes Protokoll bezüglich der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.3) ausgefüllt. Im Vorfeld wurde hierzu das schriftliche Einverständnis eingeholt: Entweder bereits am Ende des Krankenhausaufenthalts oder bei der ersten Kontaktaufnahme. Wenn ein persönliches Gespräch mit den Patienten nicht möglich war, da diese zum Beispiel mittlerweile verstorben waren oder aus sonstigen Gründen eine Kontaktaufnahme auch zu einem späteren Zeitpunkt nicht möglich war, wurde

das Gespräch mit deren Angehörigen, Betreuern oder anderweitigen Kontaktpersonen geführt, wenn diese alle erforderlichen Informationen geben konnten. Wenn keine Kontaktperson mehr ausfindig gemacht werden konnte, wurde Auskunft über das Einwohnermeldeamt beantragt und entweder nachfolgend Kontakt aufgenommen oder das Versterben im Register hinterlegt.

2.2 Thrombozytenfunktionstestung

Zur Messung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation wurde der bereits in anderen Studien beschriebene Multiplate®-Analyzer (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) verwendet (Sibbing et al. 2009; Aradi et al. 2015; Sibbing et al. 2017a). Die Funktionsweise wird als „Multiple Elektroden Impedanz Aggregometrie“ bezeichnet und wurde nach folgenden Standards durch die Laboratoriumsmedizin der Klinik durchgeführt (Orban und Sibbing 2014): Als Material für die Testung diente in unserer Studie Vollblut, welches zu verschiedenen Zeitpunkten unter stationären Bedingungen entweder aus der arteriellen Schleuse oder durch Venenpunktion entnommen wurde. Als Behältnis für die Blutprobe wurden 4,5 ml große, das Antikoagulanz Lepirudin (25 µg/ml, Refludan, Dynabyte, München, Deutschland) beinhaltende Plastikröhrchen verwendet, welche eine möglichst physiologische Struktur der Blutzusammensetzung und somit auch weiterhin funktionsfähige Interaktionen der Blutbestandteile ermöglichen. Im Multiplate®-Analyzer werden in einer Messzelle nun diese Blutprobe und zwei Sensorpaare, die wiederum jeweils aus zwei Elektroden bestehen, zusammengebracht. Die Messung mit zwei Sensorpaaren ermöglicht eine interne Validierung. Bei physiologischer Körperkerntemperatur von 37°C werden nun durch die Zugabe der Testsubstanz die Thrombozyten aktiviert. Im Fall unserer Studie wurde als Aktivator ADPtest verwendet (6,4 µM), also eine ADP-induzierte Thrombozytenaggregation initiiert. Diese aktivierten Thrombozyten verändern ihre Struktur (siehe Abschnitt 1.3) und heften sich („aggregieren“) an die silberbeschichteten Sensordrähte. Hierdurch wird der elektrische Widerstand („Impedanz“) verändert. Diese Impedanz wird kontinuierlich für 6 min aufgezeichnet und in Aggregations-Einheiten (aggregation units, AU) quantifiziert. Diese Messwerte werden dann gegen die

Zeit aufgetragen und aus der dadurch entstandenen Kurve das Integral errechnet (*Area under the curve*, AUC).

Für die Analyse in der in dieser Arbeit beschriebenen Studie wurde der niedrigste erhobene Wert in den ersten 24 h nach Aufnahme auf der ITS verwendet, mit dem Ziel auch eventuelles *Nachloading* etc. miteinzubeziehen. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten standen zum Testzeitpunkt unter dualer antithrombozytärer Therapie.

Abbildung 6: Multiplate®-Analyzer



Abbildung 6: Auf diesem Foto ist ein Multiplate®-Analyzer zu sehen, ähnlich dem, der im Rahmen der Studie verwendet wurde. (Multiplate® Analyzer – Roche.de 2022)

2.3 Endpunkte

Hauptendpunkt für die Fragestellung waren Blutungsereignisse, die während der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf die ITS auftraten. Diese wurden entsprechend der Klassifikation des *Bleeding Academic Research Consortiums* eingeteilt (Mehran et al. 2011) (siehe Abschnitt 1.5). Zur Ermittlung des neurologischen Outcomes wurde bei der Entlassung die *Pittsburgh Cerebral Performance Category* (CPC) ermittelt (siehe Tabelle 2). Diese dient der Beschreibung des neurologischen Outcomes bei Entlassung aus dem Krankenhaus. Ursprünglich 1981 von Peter Safar veröffentlicht (Cerebral Performance Categories - Extended (CPC-E) | University of Pittsburgh School of

Health and Rehabilitation Sciences 2022), wird heute die in Tabelle 2 dargestellte Standarddefinition verwendet.

Tabelle 2: Pittsburgh Cerebral Performance Category Scale

1	Normale/gute zerebrale Leistung	Wach, ansprechbar, arbeitsfähig, führt ein normales Leben. Hat ggf. geringfügige psychologische oder neurologische Defizite (z.B. milde Dysphasie, Hemiparese, die nicht zur Arbeitsunfähigkeit führt, minimale Abnormalitäten der Funktion der Hirnnerven)
2	Moderate Einschränkung	Wach, kann in geschützter Umgebung in Teilzeit arbeiten oder unabhängig den Alltag bewältigen (z.B. Anziehen, Nahrung zubereiten, öffentliche Verkehrsmittel nutzen). Hat ggf. eine Hemiplegie, Krampfanfälle, Ataxie, Dysarthrie, Dysphasie, dauerhafte Veränderungen der Psyche oder des Gedächtnisses.
3	Schwere Einschränkung	Wach, aber stark von der Hilfe durch ein Pflegeheim oder pflegende Angehörige abhängig. Mindestens eine eingeschränkte Wahrnehmung liegt vor. Kategorie 3 ist sehr weitreichend: Von schweren Gedächtnisstörungen bis zum Locked-in-Syndrom.
4	Bewusstlos	Bewusstlos, keine Wahrnehmung oder verbale sowie psychologische Interaktion mit der Umwelt.
5	Hirntot	Kriterien für Hirntod oder klinischen Tod werden erfüllt.

Tabelle 2: Aktuelle Standarddefinition der Pittsburgh Cerebral Performance Category Scale. Adaptiert nach (MSD Manual Professional Edition 2022).

Zudem wurde das Auftreten von weiteren ischämischen Erkrankungen, wie Myokardinfarkt, Stentthrombose und Schlaganfall während des ersten Monats und zum Zeitpunkt des letztmöglichen *Follow-Ups* aufgezeichnet. Ebenso wurde die Gesamtmortalität in den ersten dreißig Tagen analysiert. Für eine detailliertere Untersuchung der Rolle der Thrombozytenfunktionsmessung in der Erkennung von Risikofaktoren und Behandlung von Blutungskomplikationen wurde zudem eine Subanalyse durchgeführt. Hierzu wurde, basierend auf der

aktuellen Konsenserklärung einer internationalen Experten-Arbeitsgruppe zur Thrombozytenfunktion, die Kohorte in drei Gruppen eingeteilt: Niedrige, mittlere und hohe ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (LPR, NPR, HPR) mit den für stabile Patienten etablierten Cut-off-Werten < 19 AU, $19 - 46$ AU und ≥ 46 AU (Sibbing et al. 2019; Aradi et al. 2015).

2.4 Statistische Analyse

Zur Datenauswertung wurde die Software ‚R‘ verwendet (Version 4.0.1, *The R foundation for Statistical Computing*, Wien, Österreich). Die Auswertung und die Darstellung der Daten erfolgte gemäß den Empfehlungen des TRIPOD (*Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis*) Statements (Collins et al. 2015). Kategoriale Variablen wurden in absoluten Zahlen und Prozentzahlen dargestellt. Zu deren Vergleich wurde der exakte Fischer-Test herangezogen. Für stetige normalverteilte Variablen wurde wiederum der Mittelwert mit Standardabweichung ermittelt. Bei stetigen, nicht-normalverteilten Variablen wurde der Median mit Interquartilsabständen (25. und 75. Perzentile) berechnet. Für die Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden t-Test und Mann-Whitney-U-Test angewendet. Für die Gegenüberstellung von mehr als zwei Gruppen wurde die Einweg-Varianz bestimmt und der Kruskal-Wallis-Rangsummentest durchgeführt. Alle Tests wurden zweiseitig ausgeführt und p-Werte von $< 0,05$ für die Ergebnisse als signifikant gewertet. Mortalität und Blutungsraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ausgewertet und mit log-rank-Tests verglichen. Die Programmerweiterung ‚cutpoint‘ von R (Version 1.0.32) wurde zur Erstellung der Grenzwertoptimierungskurve (*receiver operating characteristics*, ROC) mit Berechnung der Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC) sowie zur optimalen Schnittpunktberechnung nach der Youden-Methode verwendet. Zudem wurde mittels ein- und mehrdimensionaler Cox-Regressionsanalyse die Korrelation zwischen dem Risiko für eine Blutung \geq BARC 3 in den ersten 30 Tagen nach ITS-Aufnahme mit den klinischen und laboratorischen Parametern überprüft. Folgende Kovariaten wurden dabei berücksichtigt: Alter, Geschlecht, STEMI, Herzstillstand, Therapie mit koaxialer linksventrikulärer Herzunterstützung (Impella CP, Abiomed, Aachen,

Deutschland), VA-ECMO-Therapie, Dialyse während des ITS-Aufenthaltes, erstes gemessenes Lactat und erste gemessene glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auf ITS, Thrombozytenzahl bei Aufnahme, niedrigster Wert der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation und mediane partielle Thromboplastinzeit (PTT) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der ITS, Einsatz des GP IIb/IIIa-Inhibitors Tirofiban und das erste gemessene Hämoglobin auf ITS. Die schrittweise Auswahl der Parameter für die multivariate Analyse erfolgte hierbei mit Hilfe der ‚stepAIC‘-Funktion der ‚R‘-Programmerweiterung ‚MASS‘ (Version 7.3-51.6). Es erfolgte eine Rückwärtsselektion unter Verwendung des Akaike-Informationskriteriums und 1000 Bootstrap-Stichprobenwiederholungen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation und Basischarakteristika

Insgesamt umfasste das LMUshock-Register am Ende des Zeitraumes von November 2012 bis Juli 2020 627 Patienten. Da dieses jedoch Patienten mit vielen verschiedenen Ursachen für den kardiogenen Schock einschließt, mussten 265 Patienten ausgeschlossen werden, da diese keinen ursächlichen Myokardinfarkt erlitten hatten. Die Untersuchung der Thrombozytenfunktion stand im gesamten Zeitraum von November 2012 bis zum Abschluss der Analyse 2020 zur Verfügung. Bei 129 Patienten wurde diese jedoch nicht gemessen oder die Daten fehlten. Insgesamt konnten dadurch 233 Patienten mit durch akuten Myokardinfarkt bedingtem kardiogenen Schock und mit verfügbaren Werten für die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation in die Analyse einbezogen werden (Abbildung 7).

Abbildung 7: Studienflussdiagramm

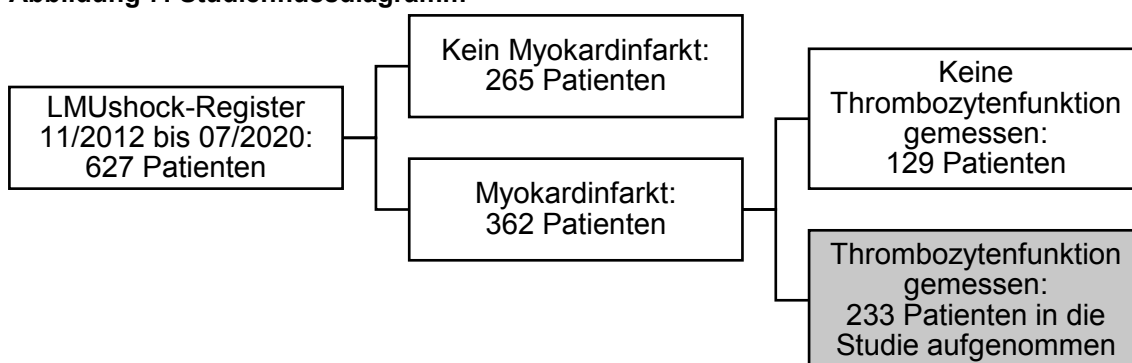


Abbildung 7: Studienflussdiagramm der Probandenselektion. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

76% der Studienpopulation waren männlichen Geschlechts und das Durchschnittsalter lag bei Aufnahme bei 67 ± 12 Jahren. Der häufigste Auslöser für den kardiogenen Schock war der STEMI, welcher bei 61% der Patienten auftrat und somit bei deutlich mehr Patienten ursächlich war als der Nicht-ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI) (39%). Insgesamt trat bei 69% der Patienten ein Herz-Kreislaufstillstand ein. 33% der Patienten erlitten diesen bereits vor

Erreichen des Krankenhauses. Die mediane CPR-Dauer lag bei 22 Minuten. Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes, zu dem der Herzinfarkt-bedingte kardiogene Schock geführt hatte, eine PCI durchgeführt. Dies stellt ein Einschlusskriterium dar. 34% der Patienten hatten zudem bereits eine PCI in der Vorgeschichte erhalten. Der hohe Anteil kardial vorerkrankter Patienten spiegelt sich ebenfalls dadurch wider, dass ein Viertel der Patienten bereits einen diesem Event vorausgegangenen Myokardinfarkt erlitten hatten. Die Hauptfaktoren zur kardiovaskulären Risikoabschätzung sind im Patientenkollektiv häufig vertreten: So liegt der durchschnittliche Body-Mass-Index bei 27 kg/m² und damit im Bereich des Übergewichts. 71% leiden unter einer arteriellen Hypertonie, 46% haben eine Fettstoffwechselstörung, ein Anteil von 32% der Patienten ist an einem Diabetes mellitus erkrankt und insgesamt 44% sind entweder aktive oder ehemalige Raucher. Diese Daten sowie weitere Basischarakteristika sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Basischarakteristika

Variable	Patienten insgesamt n = 233	Niedrige ADP-induzierte Thrombozyten-aggregation (< 12 AU, n = 111)	Hohe ADP-induzierte Thrombozyten-aggregation (≥ 12 AU, n = 122)	p-Wert
Alter in Jahren (SD)	66,5 (12,0)	63,7 (11,7)	69,0 (11,8)	$< 0,01$
Männliches Geschlecht, n (%)	177 (76,0)	88 (79,3)	89 (73,0)	0,33
Body mass index, kg/m ² (SD)	27,4 (5,1)	27,2 (5,0)	27,6 (5,3)	0,57
Myokardinfarkt in Vorgeschichte, n (%)	58 (24,9)	31 (27,9)	27 (22,1)	0,38
PCI in Vorgeschichte, n (%)	78 (33,5)	41 (36,9)	37 (30,3)	0,35
Vorbestehender CABG, n (%)	5 (2,1)	2 (1,8)	3 (2,5)	0,93
Vorhofflimmern, n (%)	46 (19,7)	19 (17,1)	27 (22,1)	0,43
Schlaganfall in Vorgeschichte, n (%)	20 (8,6)	10 (9,0)	10 (8,2)	1,00
Bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	35 (15,0)	13 (11,7)	22 (18,0)	0,24
Chronische Nierenerkrankung, n (%)	56 (24,0)	24 (21,6)	32 (26,2)	0,50
Raucher, n (%)				0,58
Aktive Raucher	70 (30,0)	37 (33,3)	33 (27,0)	
Ehem. Raucher	33 (14,2)	15 (13,5)	18 (14,8)	
Nichtraucher	130 (55,8)	59 (53,2)	71 (58,2)	
Hypertonie, n (%)	165 (70,8)	78 (70,3)	87 (71,3)	0,98
Dyslipidämie, n (%)	108 (46,4)	52 (46,8)	56 (45,9)	0,99
Diabetes mellitus, n (%)	75 (32,2)	33 (29,7)	42 (34,4)	0,53

Ergebnisse

Positive kardiovaskuläre Familienanamnese, n (%)	36 (15,5)	21 (18,9)	15 (12,3)	0,22
Herzstillstand, n (%)	161 (69,1)	78 (70,3)	83 (68,0)	0,51
Herzstillstand vor Krankenhausaufnahme, n (%)	77 (33,0)	30 (27,0)	47 (38,5)	0,08
CPR-Dauer, wenn zutreffend, Minuten [IQR]	22,0 [7,5, 59,5]	34,5 [9,8, 65,0]	20,0 [7,0, 35,5]	0,07
Ursache des kardiogenen Schocks, n (%)				0,36
NSTEMI	90 (38,6)	39 (35,1)	51 (41,8)	
STEMI	143 (61,4)	72 (64,9)	71 (58,2)	
PCI, n (%)	233 (100,0)	111 (100,0)	122 (100,0)	1,00

Tabelle 3: Basischarakteristika; Die Daten sind angegeben in Anzahl (n) und Prozentanteil (%), Mittelwert mit Standardabweichung (SD) sowie Median mit Interquartilsabstand (IQR). PCI = Perkutane koronare Intervention, CABG = coronary artery bypass graft, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt, STEMI = ST-Hebungsmyokardinfarkt. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Im Durchschnitt verbrachten die Patienten 8 Tage auf der Intensivstation [IQR 2 - 14] mit einem medianen *Simplified-Acute-Physiology-Score II* (SAPS II) von 73 [IQR 63 - 83]. 52% der Patienten benötigten zur Unterstützung der Herzfunktion eine VA-ECMO sowie 21% ein koaxiales linksventrikuläres Unterstützungsgerät, die Impella. 14 Patienten wurden mit dem sogenannten ECMELLA-Konzept behandelt, also einer Kombinationsunterstützung mit VA-ECMO und Impella. Insgesamt mussten 88% der Patienten maschinell beatmet werden, 34% waren auf eine intermittierende Dialyse angewiesen. Zur Thrombozytenaggregationshemmung wurden 91% der Patienten mit ASS behandelt. Der am häufigsten verwendete ADP-Rezeptorantagonist war Prasugrel: 139 Patienten (57%) erhielten dieses Präparat. 78 Patienten wurden hingegen mit Clopidogrel (35%) und 15 Patienten mit Ticagrelor (8%) behandelt. Während des Intensivaufenthalts wurde bei insgesamt 46 Patienten die Therapie umgestellt: 34 von Prasugrel zu Clopidogrel, sechs von Clopidogrel zu Prasugrel, einer von Prasugrel zu Ticagrelor, vier von Ticagrelor zu Clopidogrel und einer von Ticagrelor zu Prasugrel.

Zusätzlich erhielten fast 90% der Patienten Heparin, entweder als Thromboseprophylaxe oder zur Antikoagulation. Der GP IIb/IIIa-Inhibitor Tirofiban wurde bei 28 Patienten (12%) gegeben. Weder die Zahlen zu Blutungskomplikationen, ischämischen Komplikationen und Überleben noch zum

Phänotyp der ADP-Rezeptorantagonist-Responder, ermittelt durch die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation, wurden statistisch signifikant durch den Ausschluss der mit Tirofiban behandelten Patienten verändert (Abbildung 10, Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 20, Abbildung 21, Abbildung 23). Die Parameter, die während des Intensivaufenthalts erhoben wurden, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Parameter während des Intensivaufenthalts

Variable	Patienten insgesamt n = 233	Niedrige ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (< 12 AU, n = 111)	Hohe ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (≥ 12 AU, n = 122)	p-Wert
Dauer des ITS-Aufenthalts [IQR]	7,6 [2,1, 14,4]	7,7 [1,9, 16,0]	7,4 [2,3, 12,5]	0,51
SAPS-2 [IQR]	73,0 [63,0, 82,8]	27,2 (5,0)	27,6 (5,3)	0,57
Erstes Laktat auf der ITS, mmol/L [IQR]	5,5 [2,0, 9,8]	7,6 [2,4, 11,7]	4,2 [1,9, 9,1]	0,02
Erste GFR auf ITS, mL/min [IQR]	53,0 [37,0, 60,0]	38,0 [21,5, 53,0]	37,0 [25,0, 53,0]	0,75
Systolischer Blutdruck, mmHg [IQR]	106,3 [98,5, 115,5]	105,7 [97,3, 112,3]	108,5 [99,6, 118,6]	0,10
Diastolischer Blutdruck, mmHg [IQR]	58,7 [54,2, 62,8]	58,9 [55,6, 63,9]	58,1 [53,8, 62,0]	0,09
Herzfrequenz, bpm [IQR]	85,6 [77,2, 93,9]	86,6 [78,5, 94,3]	84,1 [76,3, 93,0]	0,20
Thrombozyten, G/L [IQR]	163,4 [120,8, 217,1]	146,9 [111,3, 200,5]	174,0 [129,0, 222,7]	0,04
aPTT, sek [IQR]	41,8 [34,9, 55,4]	44,7 [35,3, 56,3]	40,4 [33,9, 52,8]	0,10
INR [IQR]	1,2 [1,1, 1,5]	1,3 [1,2, 1,6]	1,2 [1,1, 1,3]	$< 0,01$
ASS-Behandlung, n (%)	213 (91,4)	98 (88,3)	115 (94,3)	0,16
Clopidogrel-Behandlung, n (%)	82 (35,2)	30 (27,0)	52 (42,6)	0,02
Prasugrel-Behandlung, n (%)	133 (57,1)	71 (64,0)	62 (50,8)	0,06
Ticagrelor-Behandlung, n (%)	18 (7,7)	10 (9,0)	8 (6,6)	0,65
Clopidogrel-Loading, n (%)	78 (33,4)	30 (27,0)	48 (39,3)	0,06
Prasugrel-Loading, n (%)	139 (59,7)	75 (67,6)	64 (52,5)	0,03
Ticagrelor-Loading, n (%)	15 (6,4)	8 (7,2)	7 (5,7)	0,85
Tirofiban-Behandlung, n (%)	28 (12,0)	24 (21,6)	4 (3,3)	$< 0,01$
Zeit zwischen Loading und Messung der Thrombozytenaggregation sofern verfügbar, Stunden [IQR]	6,1 [3,1, 12,1]	6,50 [2,82, 12,90]	6,00 [3,42, 11,52]	0,94
Heparin-Behandlung, n (%)	209 (89,7)	97 (87,4)	112 (91,8)	0,37
Heparin-Dosierung, IU/h [IQR]	382,3 [249,9, 629,2]	423,78 [206,94, 671,27]	365,1 [271,8, 580,1]	0,25
Niedermolekulares Heparin, n (%)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0,0)	0,96

Orale Antikoagulation, n (%)	6 (2,6)	1 (0,9)	5 (4,1)	0,26
Dialyse-Behandlung, n (%)	80 (34,3)	42 (37,8)	38 (31,1)	0,35
Mechanische Beatmung, n (%)	205 (88,0)	96 (86,5)	109 (89,3)	0,64
VA-ECMO Behandlung, n (%)	120 (51,5)	73 (65,8)	47 (38,5)	< 0,01
Behandlung mit links-ventrikulärem, koaxialem Herzunterstützungsgerät (Impella), n (%)	49 (21,0)	30 (27,0)	19 (15,6)	0,05

Tabelle 4: Die Daten sind angegeben in Anzahl (n) und Prozentanteil (%), Mittelwert mit Standardabweichung (SD) sowie Median mit Interquartilsabstand (IQR). ITS= Intensivstation, SAPS-2 = Simplified-Acute-Physiology-Score II, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, bpm = Schläge pro Minute, aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR = International normalized ratio, ASS = Acetylsalicylsäure, VA-ECMO = venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

3.2 Klinische Endpunkte nach 30 Tagen

Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Aufnahme auf Intensivstation erlitten 74 Patienten eine Blutung der Klassifikation BARC 3 oder höher. 16 Patienten bekamen einen Schlaganfall und 8 hatten einen erneuten Myokardinfarkt durch eine nachgewiesene Stentthrombose. 111 Patienten verstarben in diesem Zeitraum. In Tabelle 5 werden diese Daten nochmals genauer aufgeschlüsselt dargestellt. Die genaue Lokalisation der Blutungen kann Tabelle 6 entnommen werden. Die häufigsten Blutungslokalisationen sind Einstichstellen, wie z.B. von zentralvenösen Kathetern oder von der extrakorporalen Membranoxygenierung.

Tabelle 5: Klinische Endpunkte 30 Tage nach Aufnahme auf Intensivstation

Variable	Patienten insgesamt n = 233	Niedrige ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (< 12 AU, n = 111)	Hohe ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (≥ 12 AU, n = 122)	p-Wert
CPC bei Entlassung, n (%)				0,69
CPC1	28 (12,0)	10 (9,0)	18 (14,8)	
CPC2	21 (9,0)	11 (9,9)	10 (8,2)	
CPC3	61 (26,2)	28 (25,2)	33 (27,0)	
CPC4	21 (9,0)	11 (9,9)	10 (8,2)	
CPC5	102 (43,8)	51 (45,9)	51 (41,8)	
Blutungsrate ≥ BARC 3, % [95% KI]	36,1 [29,0, 42,5]	51,4 [40,1, 60,5]	22,0 [13,5, 29,7]	< 0,001

Blutungsrate BARC 1-5, % [95% KI]	61,1 [53,6, 67,4]	71,6 [60,8, 79,5]	51,8 [40,8, 60,7]	< 0,001
Überlebensrate nach 30 Tagen, % [95% KI]	52,4 [46,3, 59,2]	54,1 [45,5, 64,2]	50,8 [42,7, 60,5]	0,63
Gesamtrate von Myokardinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall, % [95% KI]	14,5 [8,8, 19,9]	17,6 [8,4, 25,8]	11,7 [4,3, 18,5]	0,26

Tabelle 5: Klinische Endpunkte 30 Tage nach Aufnahme auf Intensivstation; Die Daten sind angegeben in Anzahl (n) und Prozentanteil (%) beziehungsweise Prozentanteil (%) und 95%-Konfidenzintervall [95% KI]. CPC = Cerebral Performance Category, BARC = Bleeding academic research consortium. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Tabelle 6: Lokalisation der Blutungen mit Klassifikation \geq BARC 3

Blutungslokalisierung	Patienten insgesamt n = 79	Niedrige ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (< 12 AU, n = 56)	Hohe ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (≥ 12 AU, n = 23)	p-Wert
Gastrointestinal, n (%)	10 (12,7)	6 (10,7)	4 (17,4)	0,77
Intrakranial, n (%)	11 (13,9)	5 (8,9)	6 (26,1)	0,14
Pulmonal, n (%)	23 (29,1)	18 (32,1)	5 (21,7)	0,37
Einstichstellen, n (%)	34 (43,0)	26 (46,4)	8 (34,8)	0,30
Urogenital, n (%)	1 (1,3)	1 (1,8)	0 (0,0)	1,00

Tabelle 6: Lokalisation der Blutungen mit Klassifikation \geq BARC 3, unterteilt in niedrige und hohe ADP-induzierte Thrombozytenaggregation. Die Daten sind angegeben in Anzahl (n) und Prozentanteil (%). Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

3.3 ADP-induzierte Thrombozytenaggregation

Im Durchschnitt vergingen zwischen der Gabe der *Loading*-Dosis von Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor und der Messung der Thrombozytenfunktion 6 [IQR 3 – 12] Stunden. Der bei den 233 Patienten mit kardiogenem Schock während der Behandlung im Mittel gemessene Wert für die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation lag bei 12 AU [IQR = 7 – 21]. Die nach den unterschiedlichen ADP-Rezeptorantagonisten aufgeschlüsselten Werte werden in Abbildung 8 dargestellt. Der Mittelwert für die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation ist bei der Clopidogrel-Kohorte signifikant höher als bei der Prasugrel-Gruppe. Gleiches gilt im Vergleich mit der Ticagrelor-Kohorte, hier ist der Unterschied jedoch nicht signifikant.

Abbildung 8: Werte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation unter der Therapie mit Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor

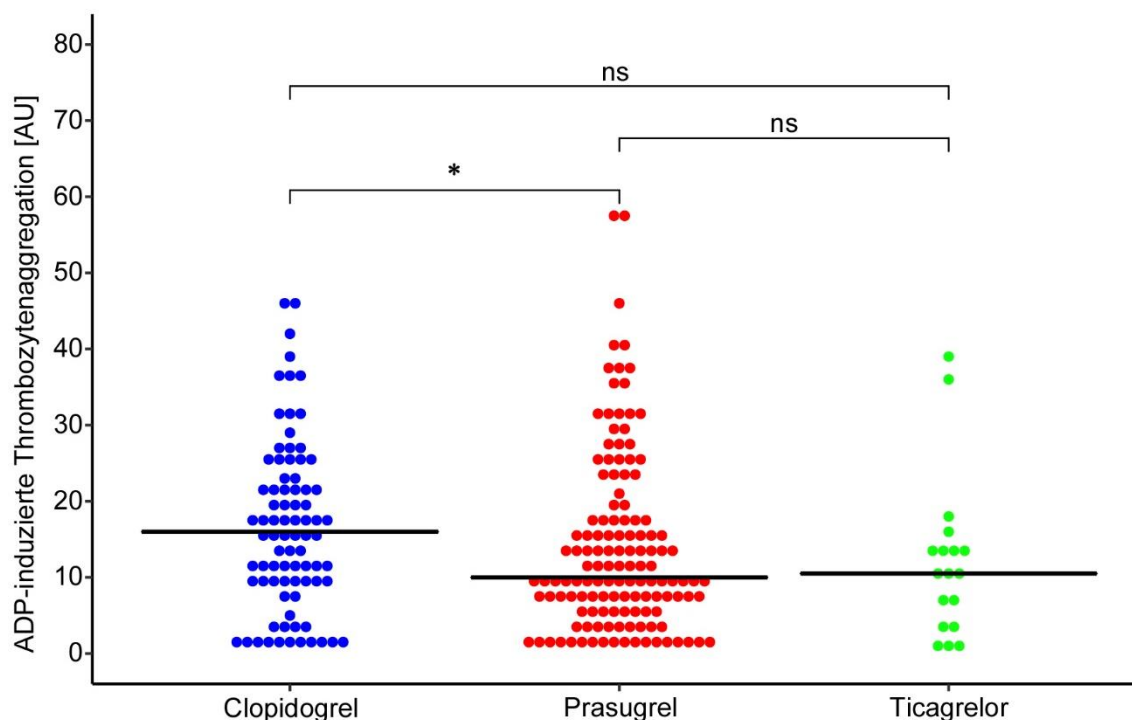


Abbildung 8: Dargestellt ist die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation aufgeschlüsselt nach den drei ADP-Rezeptorantagonisten Clopidogrel (blaue Punkte), Prasugrel (rote Punkte) und Ticagrelor (grüne Punkte). Die schwarze Linie markiert den Median, * steht für $p < 0,05$, ns für nicht signifikant. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

3.4 ADP-induzierte Thrombozytenaggregation und BARC 3-Blutungen

Die Patienten wurden, je nachdem, ob eine \geq BARC 3-Blutung innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf der ITS auftrat oder nicht, in zwei Gruppen unterteilt und verglichen. Dabei fiel auf, dass bei den Patienten mit einer Blutungskomplikation mindestens der Klassifikation BARC 3 die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation signifikant niedriger war als bei den Patienten ohne (10 AU [IQR 3 – 13] vs. 15 AU [IQR 9 – 25], $p < 0,001$) (Abbildung 9). Im Vergleich zu Abbildung 9 macht Abbildung 10 deutlich, dass der Ausschluss von Patienten, die mit Tirofiban behandelt wurden, keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Blutungsraten darstellt. Des Weiteren konnte bei der Analyse der ROC mit ADP-induzierter Thrombozytenaggregation als Prädiktor für \geq BARC 3-

Blutungen innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf ITS eine AUC von 0,69 gemessen werden. Letztlich konnte dann mit der Youden-Methode mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 60% ein optimaler Cut-off-Wert von 12 AU für die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation ermittelt werden (Abbildung 11). Dies entspricht dem medianen Wert der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation in der Studie. Vor diesem Hintergrund wurde die Studienkohorte also in eine Gruppe mit niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation (< 12 AU, *low platelet reactivity* (LPR)-Gruppe) und eine mit hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation (≥ 12 AU, *high platelet reactivity* (HPR)-Gruppe) unterteilt.

Abbildung 9: Verteilung der Werte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation und \geq BARC 3-Blutung

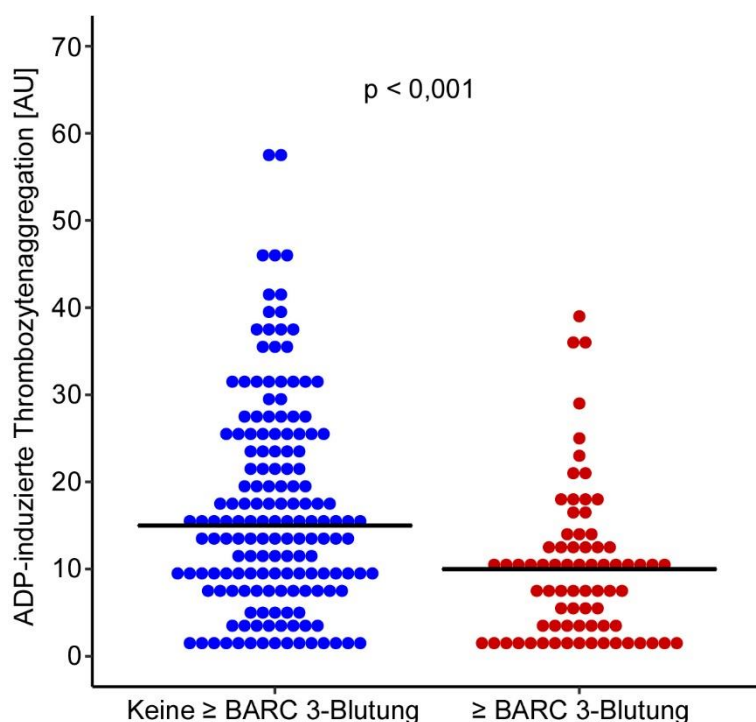


Abbildung 9: Dargestellt ist die Verteilung der Werte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation in Bezug auf \geq BARC 3-Blutung während der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf ITS. Die schwarzen Linien stellen den Median der Werte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation dar. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Abbildung 10: Verteilung der Werte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation und \geq BARC 3-Blutung (ohne Tirofiban)

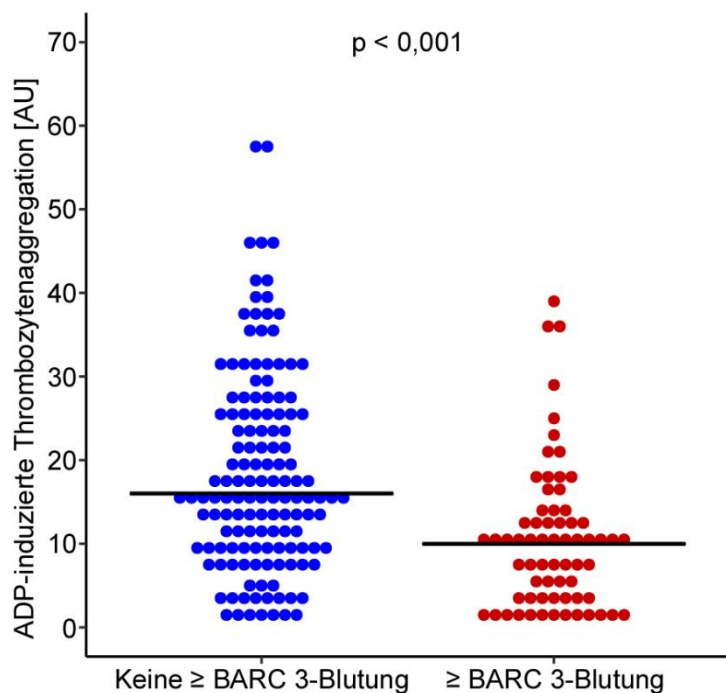


Abbildung 10: Dargestellt ist die Verteilung der Werte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation in Bezug auf \geq BARC 3-Blutung während der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf ITS. In dieser Grafik wurden Patienten, die Tirofiban erhalten hatten, ausgeschlossen. Die schwarzen Linien stellen den Median der Werte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation dar. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Abbildung 11: Analyse der Grenzwertoptimierungskurve

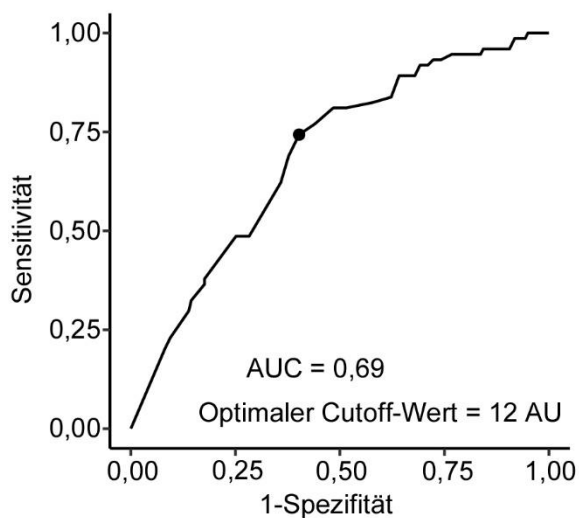


Abbildung 11: Die Grenzwertoptimierungskurven-Analyse zeigt Sensitivität und Spezifität der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation als Prädiktor für die \geq BARC 3-Blutungen innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf ITS. Der schwarze Punkt auf der Grenzwertoptimierungskurve stellt den mit der Youden-Methode ermittelten optimalen Cut-off-Wert dar. Die Fläche unter der Kurve (AUC) lag bei 0,69. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

3.5 Klinische Endpunkte der Patienten mit niedriger und hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation

3.5.1 Blutungskomplikationen

Die Rate aller Blutungskomplikationen (BARC 1 - 5) innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf der ITS lag signifikant höher in der Gruppe mit niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation (72 % vs. 52%, $p < 0,001$, HR 2,0, 95 % KI 1,4 - 2,8) (Abbildung 12). Dies spiegelte sich auch bei Betrachtung der klinisch hoch signifikanten Blutungen (\geq BARC 3) wider: Patienten mit niedrigen Werten der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation wiesen signifikant mehr \geq BARC 3-Blutungen auf als Patienten mit hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregationshemmung (51% vs. 22%, $p < 0,001$, HR 3,0, 95% KI 1,9 - 4,8) (Abbildung 13). Wiederum traten keine signifikanten Differenzen bei der Vergleichsuntersuchung nach Ausschluss von Patienten, die mit Tirofiban behandelt wurden, auf (siehe Abbildung 14, Abbildung 15).

Abbildung 12: Blutungskomplikationen BARC 1 - 5 im Vergleich zwischen der Gruppe mit niedriger und der Gruppe mit hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation

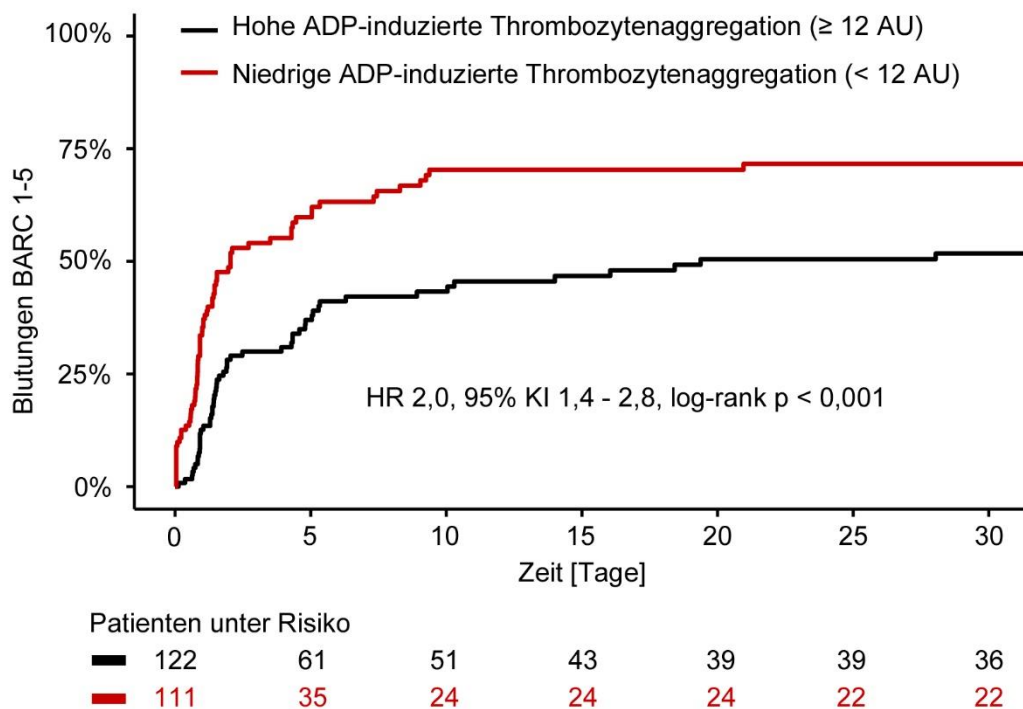


Abbildung 12: Dargestellt sind die kumulativen Inzidenzkurven jeglicher Blutungskomplikationen, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf der ITS auftraten, unterteilt auf Patienten mit niedriger (rote Kurve) bzw. hoher (schwarze Kurve) ADP-induzierter Thrombozytenaggregation. HR und das 95% KI sind für die Gruppe mit der niedrigen ADP-induzierten Thrombozytenaggregation dargestellt. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Abbildung 13: Blutungskomplikationen \geq BARC 3 im Vergleich zwischen der Gruppe mit niedriger und der Gruppe mit hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation

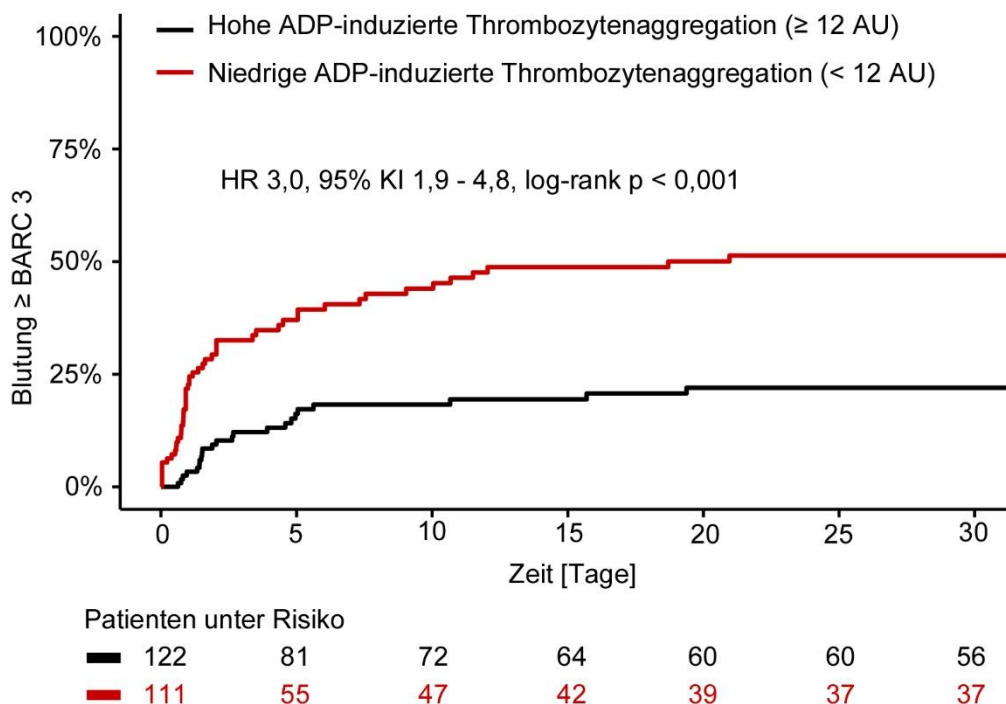


Abbildung 13: Dargestellt sind die kumulativen Inzidenzkurven für Blutungskomplikationen mit einer Klassifikation von mindestens BARC 3, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf der ITS auftraten, unterteilt auf Patienten mit niedriger (rote Kurve) bzw. hoher (schwarze Kurve) ADP-induzierter Thrombozytenaggregation. HR und das 95% KI sind für die Gruppe mit der niedrigen ADP-induzierten Thrombozytenaggregation dargestellt. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Abbildung 14: Blutungskomplikationen BARC 1 - 5 im Vergleich zwischen der Gruppe mit niedriger und der Gruppe mit hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation (ohne Tirofiban)

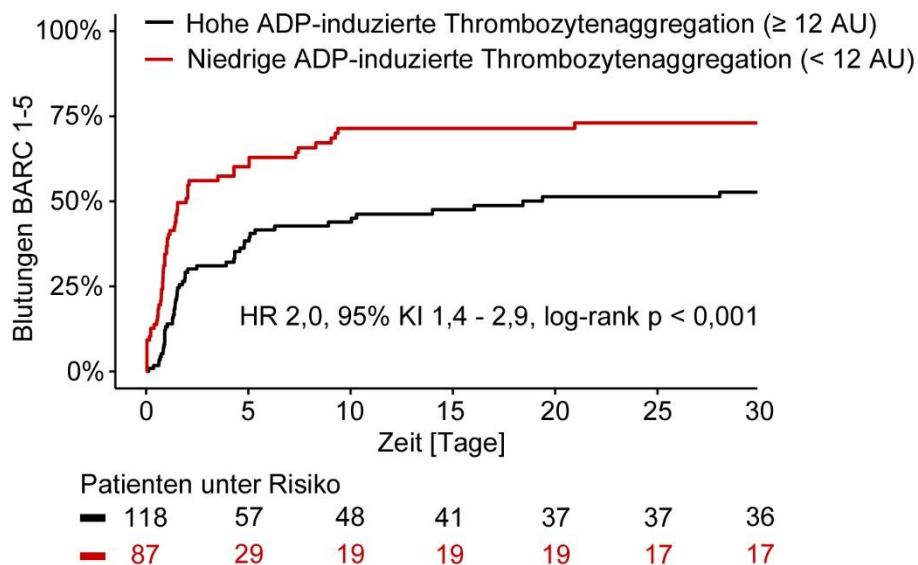


Abbildung 14: Dargestellt sind die kumulativen Inzidenzkurven jeglicher Blutungskomplikationen, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf der ITS auftraten, unterteilt auf Patienten mit niedriger (rote Kurve) bzw. hoher (schwarze Kurve) ADP-induzierter Thrombozytenaggregation. Bei dieser Grafik sind Patienten, die mit Tirofiban behandelt wurden, ausgeschlossen worden. HR und das 95% KI sind für die Gruppe mit der niedrigen ADP-induzierten Thrombozytenaggregation dargestellt. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Abbildung 15: Blutungskomplikationen \geq BARC 3 im Vergleich zwischen der Gruppe mit niedriger und der Gruppe mit hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation (ohne Tirofiban)

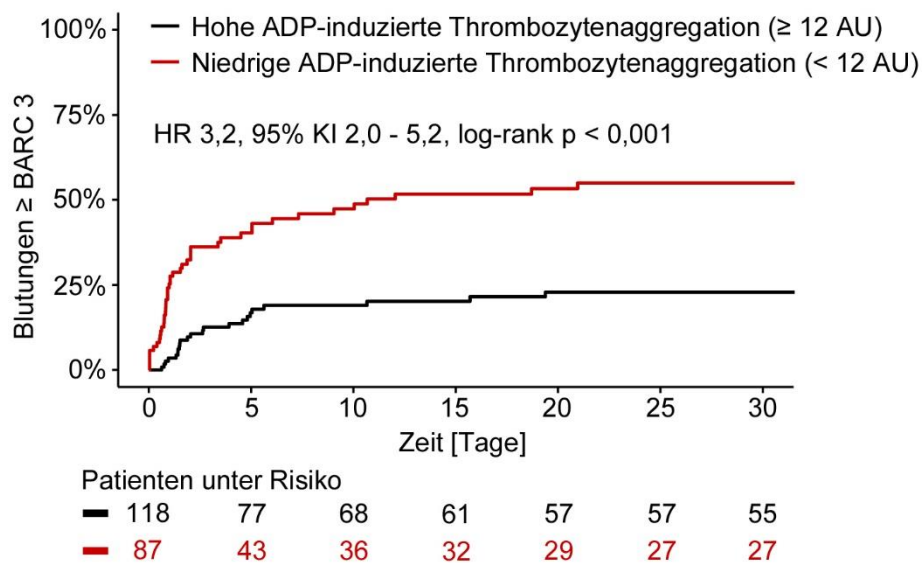


Abbildung 15: Dargestellt sind die kumulativen Inzidenzkurven für Blutungskomplikationen mit einer Klassifikation von mindestens BARC 3, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf der ITS auftraten, unterteilt auf Patienten mit niedriger (rote Kurve) bzw. hoher (schwarze Kurve) ADP-induzierter Thrombozytenaggregation. Patienten, die mit Tirofiban behandelt wurden, wurden bei dieser Grafik ausgeschlossen. HR und das 95% KI sind für die Gruppe mit der niedrigen ADP-induzierten Thrombozytenaggregation dargestellt. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Nach der Gegenüberstellung der Blutungsraten der unterschiedlichen ADP-Rezeptor-Antagonisten, die jeweils nochmals in niedrige und hohe ADP-induzierte Thrombozytenaggregation unterteilt wurden, zeigte sich eine signifikant höhere Blutungsrate bei Patienten mit LPR während des ersten Monats unter Clopidogrel- (63% vs. 23%, p = 0,002) und Prasugrel- (49% vs. 18%, p < 0,001) Therapie. Bei Behandlung mit Ticagrelor konnte kein Unterschied zwischen LPR und HPR in der Anzahl an Blutungskomplikationen festgestellt werden (Abbildung 16). Als Folge wurde bei Patienten mit niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation eine signifikant höhere Anzahl an Erythrozyten-Transfusionen während der ersten 5 Tage nach Aufnahme auf der ITS notwendig (Abbildung 17). Die Verteilung der \geq BARC 3-Blutungen auf die

unterschiedlichen Lokalisationen und mit Hinblick auf die Unterschiede zwischen LPR und HPR sind in Tabelle 6 (s.o.) dargestellt.

Abbildung 16: Blutungskomplikationen bei Patienten mit hoher vs. niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation, aufgeschlüsselt nach Clopidogrel-, Prasugrel- oder Ticagrelorbehandlung.

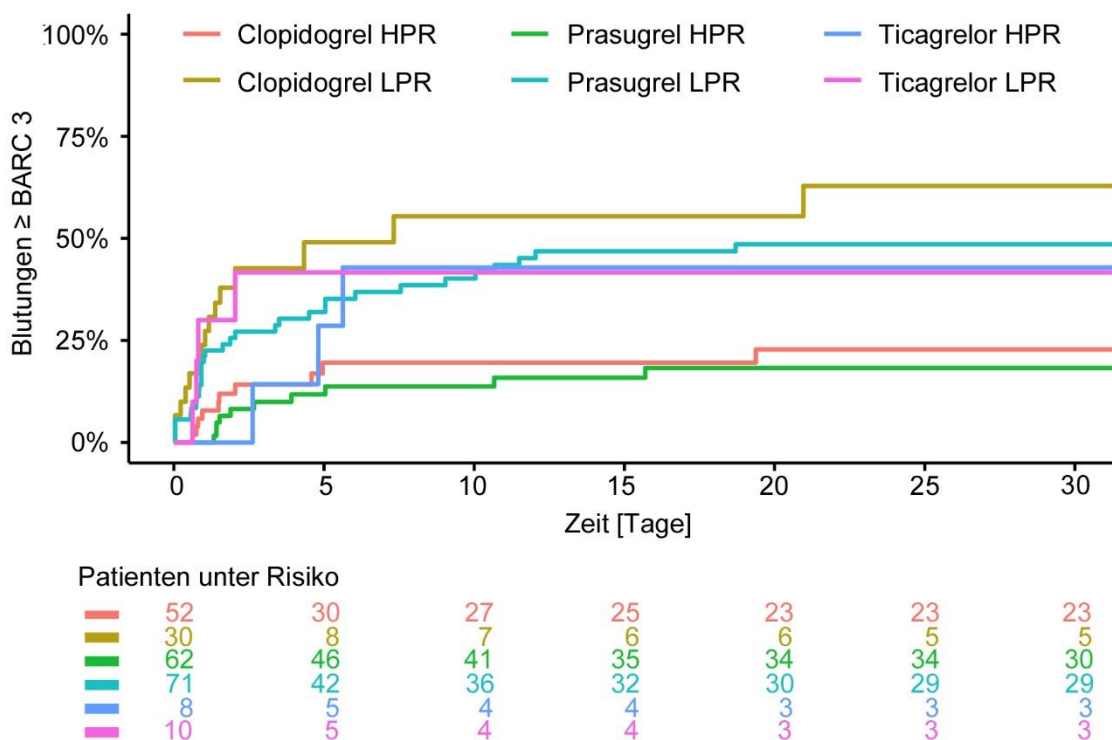


Abbildung 16: Kumulative Inzidenzkurven von Blutungskomplikationen mindestens der Klassifikation BARC 3 innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Indexereignis bei Patienten mit hoher (Clopidogrel: rot, Prasugrel: grün, Ticagrelor: dunkelblau) und niedriger (Clopidogrel: braun, Prasugrel: hellblau, Ticagrelor: violett) ADP-induzierter Thrombozytenaggregation. HPR = hohe ADP-induzierte Thrombozytenaggregation, LPR = niedrige ADP-induzierte Thrombozytenaggregation. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Abbildung 17: Erythrozyten-Transfusionen nach Aufnahme auf ITS

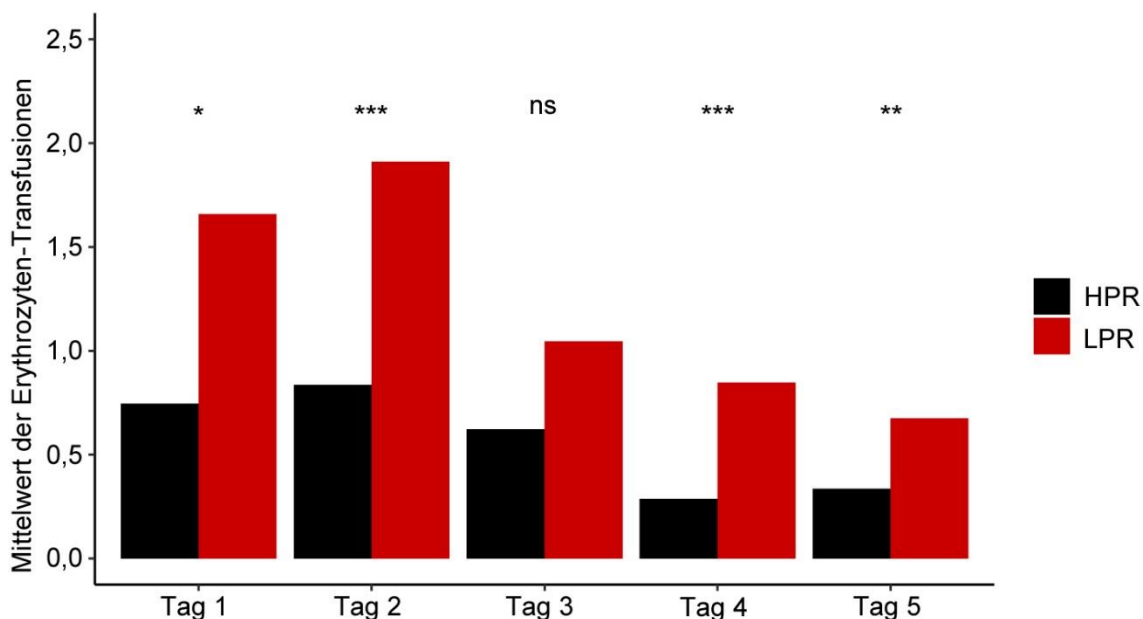


Abbildung 17: Vergleich der Anzahl der Erythrozytentransfusionen in den ersten fünf Tagen nach Aufnahme auf der Intensivstation zwischen Patienten mit niedriger (< 12 AU) und hoher (≥ 12 AU) ADP-induzierter Thrombozytenaggregation. HPR = hohe ADP-induzierte Thrombozytenaggregation, LPR = niedrige ADP-induzierte Thrombozytenaggregation, * markiert einen p-Wert von < 0,001, ** einen p-Wert von < 0,01 und * einen p-Wert von < 0,05, ns = nicht signifikant. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).**

3.5.2 Stentthrombosen, Ischämie- und Überlebensraten

Von 8 Stentthrombosen wurden 7 von der LPR-Gruppe verzeichnet ($p = 0,05$). Eine Übersicht der Charakteristika der Patienten mit Stentthrombose ist in Tabelle 7 aufgeführt. Ischämieraten (LPR: 18% vs. HPR: 12%, HR 1,6, 95% KI 0,7 - 3,6, $p = 0,26$) (Abbildung 19) sowie Überlebensraten (54% vs. 51%, HR 0,9, 95% KI 0,7 - 1,3, $p = 0,63$) (Abbildung 18) für die ersten 30 Tage unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Auch nach Ausschluss der mit Tirofiban behandelten Patienten stellte sich kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 20 und Abbildung 21) dar. Die klinischen Endpunkte sind in Tabelle 5 nochmals zusammengestellt.

Tabelle 7: Charakteristika der Patienten mit Stentthrombose

Variablen	Patienten insgesamt n=8	Niedrige ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (< 12 AU, n = 7)	Hohe ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (≥ 12 AU, n = 1)
Alter, Jahre (SD)	67,1 (9,4)	68,1 (9,6)	60,0
Männliches Geschlecht, n (%)	8 (100,0)	7 (100,0)	1
SAPS-2-Score [IQR]	73,0 [64,5, 78,0]	70,5 [62,8, 79,8]	74,0
Herzstillstand, n (%)	7 (87,5)	6 (85,7)	1
Außerhospitaler Herzstillstand, n (%)	3 (37,5)	2 (28,6)	1
Ursache des kardiogenen Schocks, n (%)			
- NSTEMI	6 (75,0)	2 (28,6)	0
- STEMI	2 (25,0)	5 (71,4)	1
Dialyse-Behandlung, n (%)	3 (37,5)	3 (42,9)	0
Mechanische Beatmung, n (%)	8 (100,0)	7 (100,0)	1
Impella-Therapie, n (%)	2 (25,0)	2 (28,6)	0
VA-ECMO-Therapie, n (%)	5 (62,5)	5 (71,4)	0

Tabelle 7: Die Daten sind angegeben in Anzahl n mit Prozentanteil (%), Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsabstand [IQR]. SAPS-2 = Simplified-Acute-Physiology-Score II, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, STEMI = ST-Hebungs-Myokardinfarkt. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Abbildung 18: Überleben bei Patienten mit hoher vs. niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation

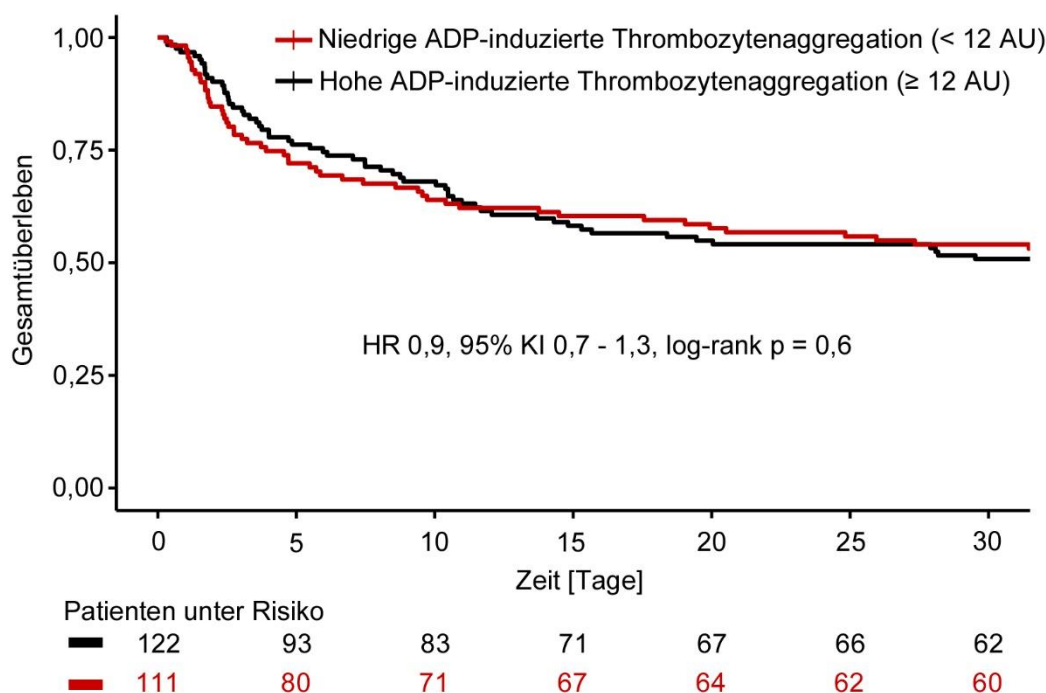


Abbildung 18: Aufgezeichnet sind die Überlebenskurven innerhalb der ersten 30 Tage nach dem auslösenden Ereignis für Patienten mit hoher (schwarz) und niedriger (rot) ADP-induzierter Thrombozytenaggregation. HR und 95% KI sind kalkuliert für die Gruppe der Patienten mit niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Abbildung 19: Ischämische Komplikationen bei Patienten mit hoher vs. niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation

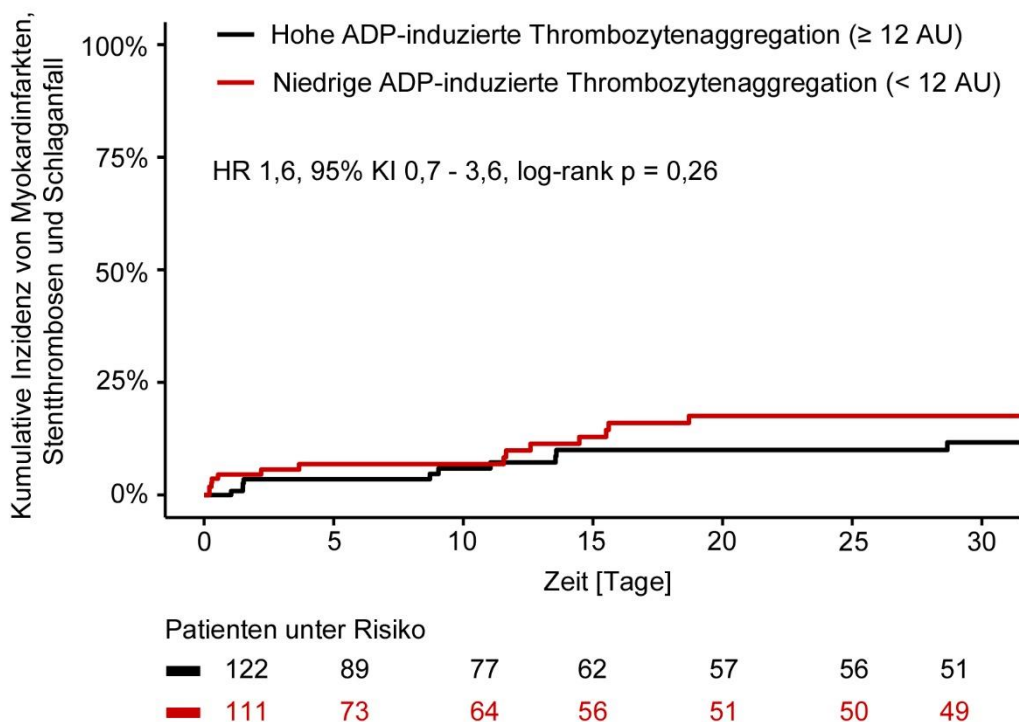


Abbildung 19: Dargestellt sind, aufgeschlüsselt in die Patienten-Gruppen mit niedriger bzw. hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation, die kumulativen Inzidenzkurven für Myokardinfarkt, Stentthrombose und Schlaganfall innerhalb der ersten 30 Tage nach dem auslösenden Ereignis. HR und 95% KI sind angegeben für die Gruppe der niedrigen ADP-induzierten Thrombozytenaggregation. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Abbildung 20: Überleben bei Patienten mit hoher vs. niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation (ohne Tirofiban)

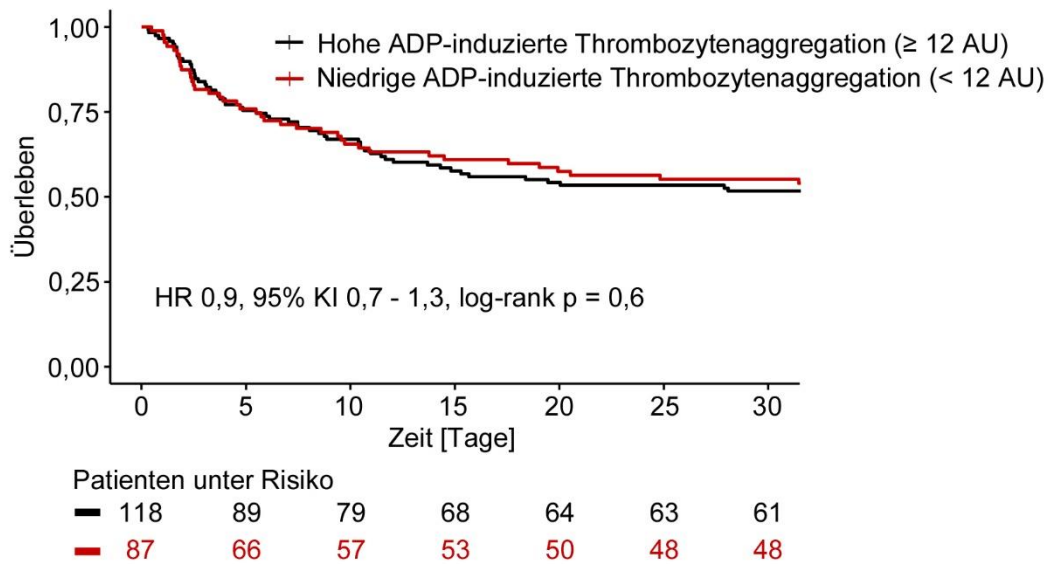


Abbildung 20: Aufgezeichnet sind die Überlebenskurven innerhalb der ersten 30 Tage nach dem auslösenden Ereignis für Patienten mit hoher (schwarz) und niedriger (rot) ADP-induzierter Thrombozytenaggregation. In dieser Grafik wurden Patienten ausgeschlossen, die während der Behandlung Tirofiban erhalten hatten. HR und 95% KI sind kalkuliert für die Gruppe mit den Patienten mit niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Abbildung 21: Ischämische Komplikationen bei Patienten mit hoher vs. niedriger ADP-induzierter Thrombozytenaggregation (ohne Tirofiban)

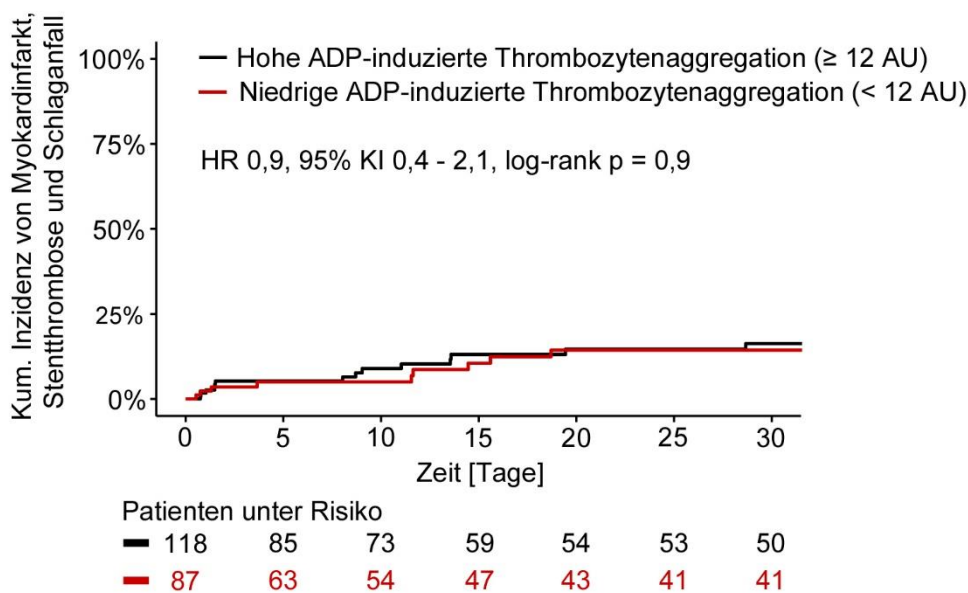


Abbildung 21: Dargestellt sind, aufgeschlüsselt in die Patienten-Gruppen mit niedriger bzw. hoher ADP-induzierter Thrombozytenaggregation, die kumulativen Inzidenzkurven für Myokardinfarkt, Stentthrombose und Schlaganfall innerhalb der ersten 30 Tage nach dem auslösenden Ereignis. In dieser Grafik wurden nur Patienten eingerechnet, die während ihrer Behandlung nicht mit Tirofiban behandelt wurden. HR und 95% KI sind angegeben für die Gruppe der niedrigen ADP-induzierten Thrombozytenaggregation. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

3.6 ADP-induzierte Thrombozytenaggregation als unabhängiger Risikofaktor für Blutungen

Für die Auswertung, ob ADP-induzierte Thrombozytenaggregation ein unabhängiger Risikofaktor für klinisch signifikante \geq BARC 3-Blutungen darstellt, wurde ein Cox-Regressionsmodell erstellt. Dieses wurde an bereits bestehende Untersuchungen zu Blutungen bei Patienten mit Myokardinfarkt und kardiogenem Schock angelehnt (Freund et al. 2020). Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Ein- und mehrdimensionales Cox-Regressionsmodell für die Vorhersage von \geq BARC 3-Blutungen

Risikofaktor	Univariate Analyse			Multivariate Analyse nach Faktorenauswahl		
	Hazard Ratio	95% KI	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI	p-Wert
Alter [Jahre]	0,970	0,953 - 0,988	0,001			
Männliches Geschlecht	1,037	0,613 - 1,754	0,891	0,630	0,358 - 1,109	0,109
Herzstillstand	2,221	1,296 - 3,806	0,004			
STEMI	0,966	0,617 - 1,513	0,881	0,686	0,430 - 1,094	0,114
VA-ECMO-Behandlung	3,635	2,188 - 6,037	0,000	1,972	1,003 - 3,879	0,049
Behandlung mit linksventrikulärer Koaxialpumpe	1,858	1,158 - 2,983	0,010	2,593	1,509 - 4,455	0,001
Dialyse auf ITS	2,449	1,573 - 3,812	0,000	1,562	0,923 - 2,645	0,096
Erste GFR auf ITS [mL/min]	0,996	0,984 - 1,008	0,539			
Erstes Laktat auf ITS [mmol/L]	1,139	1,096 - 1,184	0,000	1,093	1,037 - 1,152	0,001
Thrombozytenzahl bei Aufnahme [G/L]	0,991	0,987 - 0,994	0,000	0,994	0,990 - 0,998	0,004
Niedrigste ADP-induzierte Thrombozytenaggregation innerhalb der ersten 24 h nach Aufnahme [AU]	0,938	0,913 - 0,964	0,000	0,968	0,942 - 0,994	0,017
Mittlere aPTT innerhalb der ersten 24 h nach Aufnahme [sec]	1,016	1,008 - 1,024	0,000			
Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Inhibitor Tirofiban	0,817	0,393 - 1,696	0,587			
Erstes Hämoglobin auf ITS [g/dL]	0,921	0,836 - 1,014	0,092			

Tabelle 8: STEMI = ST-Hebungsmyokardinfarkt, VA-ECMO = venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung, ITS = Intensivstation, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Durch schrittweise Selektion von Parametern wurden relevante Risikofaktoren für das multivariate Modell identifiziert. So fiel auf, dass besonders eine VA-ECMO-Therapie (HR 2,0, $p = 0,049$), eine Therapie mit einem linksventrikulären, koaxialen Herzunterstützungsgerät (Impella) (HR 2,6, $p = 0,001$), die Höhe des erstgemessenen Laktats auf der ITS (HR 1,093 pro mmol/L, $p = 0,001$), die Thrombozytenzahl bei Aufnahme (HR 0,994 pro G/L, $p = 0,004$) und der niedrigste in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der ITS gemessene Wert der Messung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation (HR 0,968 pro AU, $p = 0,017$) signifikant mit dem Risiko von \geq BARC 3-Blutungen innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme auf ITS korrelieren (Tabelle 8). Als AUC dieses

mehrdimensionalen Modells wurde 0,84 errechnet. In einem folgenden Schritt wurden nun zwei verschiedene Modelle verglichen, also eines inklusive Messung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation mit einem ohne Einbeziehung dieser Variablen. Die Variablen waren demnach Alter, Geschlecht, Herzstillstand, STEMI, VA-ECMO-Behandlung, Impella-Therapie, Dialyse auf ITS, erste gemessene GFR auf ITS, erstes gemessenes Laktat auf ITS, Thrombozytenzahl bei Aufnahme auf ITS sowie im Falle des einen Modells noch der niedrigste Wert der Messung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation in den ersten 24 Stunden. Dabei ist auffällig, dass der Likelihood-Quotienten-Test signifikant bessere Aussagekraft für das erste Modell inklusive der ADP-induzierten Thrombozytenaggregationsmessung attestiert ($p = 0,02$). Das Alter der Patienten korreliert entsprechend dem mehrdimensionalen Modell nicht signifikant mit dem \geq BARC 3-Blutungsrisiko ($HR = 0,987$ pro Jahr, $p = 0,27$).

3.7 ADP-induzierte Thrombozytenaggregation gemäß Cut-offs durch Konsensuserklärungen für niedrige, normale und hohe peritherapeutische Thrombozytenaggregation

Entsprechend der Einteilungskriterien, die durch Konsensuserklärungen (s.o.) für stabile Patienten erstellt wurden, konnten die Patienten mit kardiogenem Schock in drei Gruppen aufgegliedert werden: 168 Patienten (72%) zeigten eine LPR (< 19 AU), während 63 Patienten (27%) eine NPR (19 - 46 AU) aufwiesen und nur 2 Patienten (1%) verfügten über eine HPR. Wenn man sich die Verteilung der LPR aufgeschlüsselt auf die drei verwendeten ADP-Rezeptorantagonisten anschaut, fällt auf, dass die Quote der LPR bei mit Ticagrelor therapierten Patienten im Vergleich zu den anderen beiden Substanzen am höchsten ist: 89% der mit Ticagrelor behandelten Patienten haben eine LPR, während diese Prozentzahl bei der Prasugrel-Gruppe bei 76% und bei der Clopidogrel-Gruppe sogar nur bei 62% liegt. Die Verteilung der drei verschiedenen P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten bezüglich der Messwerte der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation sind detailliert in Abbildung 22 dargestellt.

Abbildung 22: Phänotyp der ADP-Rezeptorantagonisten-Responder

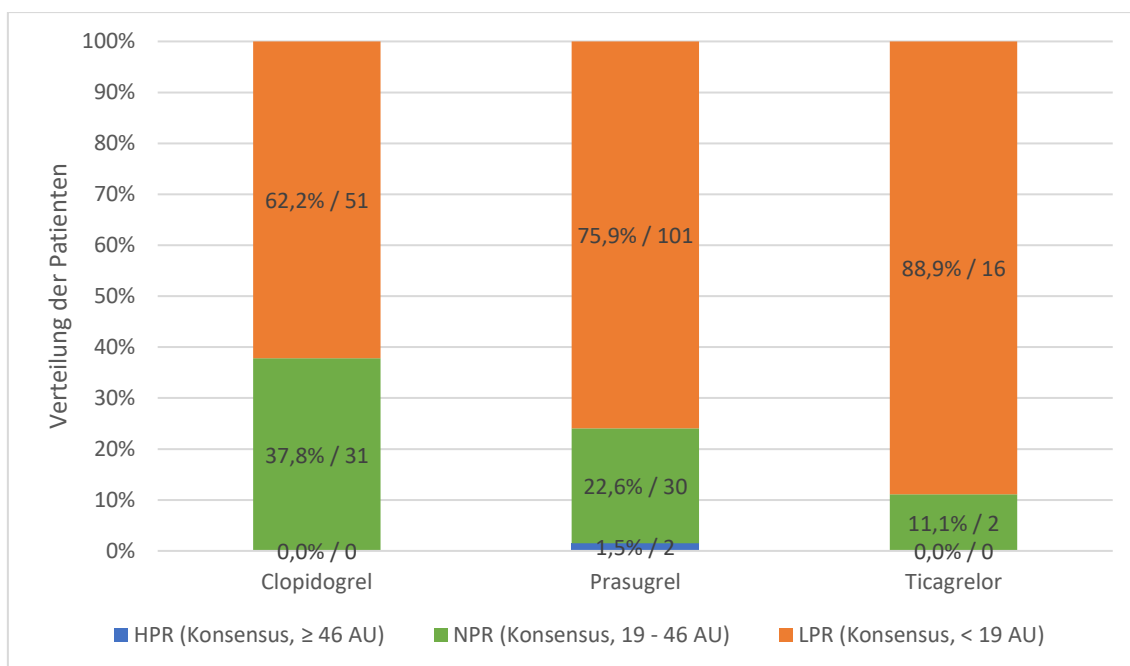


Abbildung 22: Aufgetrennt auf die drei während der Untersuchungsphase eingesetzten ADP-Rezeptorantagonisten (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) wird hier die prozentuale Verteilung der Patienten mit niedriger (LPR), normaler (NPR) und hoher (HPR) ADP-induzierter Thrombozytenaggregation dargestellt. Die Thrombozytenfunktion wurde entsprechend der Konsensuserklärungen in drei Kategorien eingeteilt. LPR = Niedrige Thrombozytenaggregation, NPR = Normale Thrombozytenaggregation, HPR = Hohe Thrombozytenaggregation. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

Abbildung 23 stellt ebenfalls die auf die P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten aufgetrennte Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Grade der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation dar. Im Vergleich zu Abbildung 22 wurden hier jedoch Patienten ausgeschlossen, die ebenfalls Tirofiban während der Behandlung erhalten haben.

Abbildung 23: Phänotyp der ADP-Rezeptorantagonisten-Responder (ohne Tirofiban)

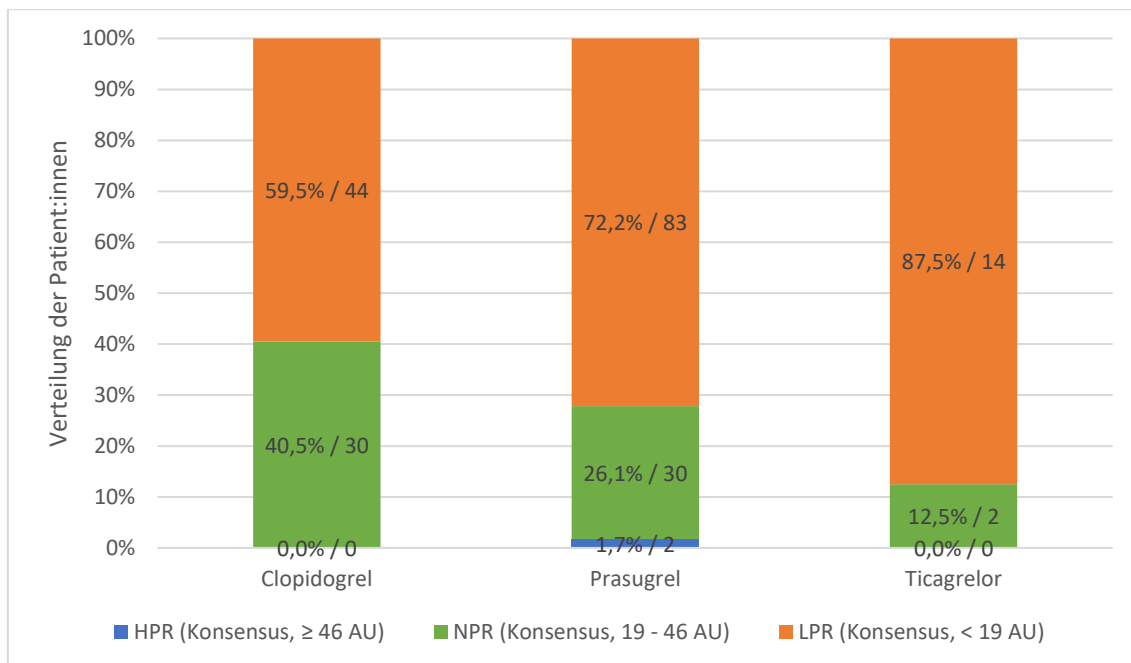


Abbildung 23: Aufgetrennt auf die drei während der Untersuchungsphase eingesetzten ADP-Rezeptorantagonisten (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) wird hier die prozentuale Verteilung der Patienten mit niedriger (LPR), normaler (NPR) und hoher (HPR) ADP-induzierter Thrombozytenaggregation dargestellt. Die Thrombozytenfunktion wurde entsprechend der Konsensuserklärungen in drei Kategorien eingeteilt. Patienten, die Tirofiban erhalten haben, wurden in diesem Diagramm ausgeschlossen. LPR = Niedrige Thrombozytenaggregation, NPR = Normale Thrombozytenaggregation, HPR = Hohe Thrombozytenaggregation. Adaptiert nach (Scherer et al. 2021).

4 Diskussion

Die in dieser Arbeit präsentierte Analyse aus dem retrospektiven Datensatz des LMUshock-Registers bezüglich Prädiktoren für Blutungskomplikationen stellt nach Recherche zum Zeitpunkt der Erstellung die erste Untersuchung dar, die während der Krankenhausbehandlung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt und kardiogenem Schock die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation mitbetrachtet.

Als Hauptergebnisse der retrospektiven Datenanalyse konnten folgende Punkte ermittelt werden:

- 1) Bei Patienten mit Blutungskomplikationen \geq BARC 3 konnte ein niedrigerer Wert in der Untersuchung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation während des ITS-Aufenthaltes gemessen werden.
- 2) Im Umkehrschluss konnte zudem der Wert der ADP-induzierten Thrombozytenaggregationsmessung während der Behandlung als unabhängiger Risikofaktor für schwere Blutungen \geq BARC 3 identifiziert werden.
- 3) In der ROC-Analyse wurde ein Wert von < 12 AU als optimaler Grenzwert für die Erkennung des erhöhten Risikos für Blutungen einer BARC-Klassifikation ≥ 3 ermittelt.
- 4) Als weitere Parameter für ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungskomplikationen konnten der Einsatz der mechanischen Herzunterstützungsgeräte VA-ECMO und linksventrikuläre Koaxialpumpe (Impella CP), erstes auf der ITS gemessenes Laktat und die Thrombozytenzahl bei Aufnahme identifiziert werden.
- 5) Die Quote der Patienten, bei denen eine hohe peritherapeutische ADP-induzierte Thrombozytenaggregation gemessen werden konnte, war niedriger bei Patienten, die mit Prasugrel therapiert wurden. Es bestand jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit der Rate an ischämischen Komplikationen.

In früheren Studien konnte bereits festgestellt werden, dass peritherapeutische Messungen der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation, gemessen mit unterschiedlichen Methoden, wie z.B. Multiplate®-Analyser, Verify Now und VASPindex, bei stabilen Patienten nach PCI als unabhängige Prädiktoren für relevante Blutungen herangezogen werden können (Aradi et al. 2015). Diese waren entsprechend der TIMI-Klassifikation definiert. Für den Multiplate®-Analyser konnte in diesen Zusammenhang zudem ein optimaler Cut-off-Wert von < 19 AU ermittelt werden (Aradi et al. 2015; Sibbing et al. 2010). Diese Wechselbeziehung wurde bisher jedoch nicht für Patienten mit kardiogenem Schock untersucht. In der in dieser Arbeit beschriebenen Studie analysierten wir die einmaligen Daten eines Kollektivs von 233 Patienten, die einen infarktbedingten kardiogenen Schock erlitten und auf Grund dessen eine PCI erhielten. Zudem wurde peritherapeutisch bei allen Patienten eine Untersuchung ihrer Thrombozytenfunktion durchgeführt. Die mittlerweile veraltete TIMI-Klassifikation wurde in unserer Analyse durch die aktuellere BARC-Klassifikation ersetzt. Während auch in dieser Arbeit eine unabhängige Assoziation zwischen erhöhtem Blutungsrisiko und ADP-induzierter Thrombozytenaggregation hergestellt werden konnten, wurde ein niedrigerer optimaler Grenzwert für schwere Blutungen von < 12 AU ermittelt. Dieser entspricht dem Median aller individuell gemessenen Werte für die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation.

Wenn man die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation außen vorlässt, fallen des Weiteren noch das erste gemessene Laktat auf der ITS, die Thrombozytenzahl bei Aufnahme und der Einsatz von mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützungssystemen bezüglich erhöhter Blutungsrisiken \geq BARC 3 ins Gewicht. Die angegebenen Raten für Blutungskomplikationen bei Therapie mit VA-ECMO sind auf Grund verschiedener Definitionen für „schwere Blutungen“ variabel, die Aussage ist jedoch immer gleich: Beim Einsatz von mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützungsgeräten muss besonders sorgsam auf mögliche Blutungskomplikationen geachtet werden. Hintergründig sind unter anderem Raten für schwere Blutungen bei VA-ECMO-Patienten von bis zu 56,1% (Mazzeffi et al. 2016). Andere Untersuchungen zeigten zudem, dass diese Quoten nicht nur hoch sind, sondern sich durch die Addition einer

linksventrikulären Koaxialpumpe (Impella) im Rahmen des sogenannten ECMELLA-Konzepts sogar noch verdoppeln (schwere Blutungen 18% vs. 38,4%, hier definiert als intrakranielle Blutung oder Blutung, die zu hämodynamischer Instabilität führt) (Schrage et al. 2020). Auch im Rahmen einer Subanalyse der CULPRIT-SHOCK-Studie wurde der Zusammenhang von schweren Blutungen und linksventrikulärer Koaxialpumpe (Impella CP) bzw. VA-ECMO untersucht. Auch hier wurden, bei Blutungsraten von 21,5% innerhalb der ersten 30 Tage nach der Randomisierung, beide mechanische Herz-Unterstützungs-Geräte als unabhängige Blutungsprädiktoren identifiziert (Freund et al. 2020). Bei all diesen Analysen wurde die Thrombozytenfunktion in diesem Kontext jedoch nicht parallel analysiert, da die dafür notwendigen Blutuntersuchungen nicht routinemäßig durchgeführt wurden.

In den letzten Jahren gab es bei den unterschiedlichen thrombozytenaggregationshemmenden Substanzen einige Neuerungen, die sich auch bei der Behandlung der Patienten mit kardiogenem Schock widerspiegeln. In der Vergangenheit wurde bei Patienten mit kardiogenem Schock meist Clopidogrel eingesetzt (Orban et al. 2014; Orban et al. 2012). Dies ist konkordant mit den Ergebnissen älterer Register, die die peritherapeutische Thrombozytenaggregation bei kardiogenem Schock untersuchten (ISAR-SHOCK). Aber auch ältere randomisierte Studien, wie die IABP-SHOCK II-Studie (Thiele et al. 2012) deren Patienten in 77% initial mit Clopidogrel behandelt wurden, beschreiben diesen Sachverhalt. Mehrere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass durch die im Rahmen des kardiogenen Schocks mögliche hepatische und intestinale Hypoperfusion die notwendige in-vivo Bioaktivierung des Pharmakons Clopidogrel eingeschränkt sein kann (Baue et al. 2000). Als Folge wäre eine reduzierte Absorption und Metabolisierung der Prodrug denkbar (Orban et al. 2014; Osmancik et al. 2010; Bjelland et al. 2010; Ibrahim et al. 2014). Die beiden neueren Substanzen Ticagrelor und Prasugrel bringen diesbezüglich Vorteile mit: Ticagrelor benötigt als bereits aktive Substanz keine in-vivo Bioaktivierung und Prasugrel wird deutlich schneller sowie gleichmäßiger als Clopidogrel in seine aktive Komponente metabolisiert. Als Konsequenz dieser Ergebnisse wurden im Vergleich zum ISAR-SHOCK-Register und zur IABP-

SHOCK II-Studie der Großteil der Patienten (64%) des LMUshock-Registers mit den neueren Präparaten Prasugrel und Ticagrelor behandelt. Die Quote an HPR war folglich vernachlässigbar in unserer Studie. In der Konsequenz wäre durch den Wandel bei der Wahl des ADP-Rezeptorantagonisten in Richtung der potenteren Substanzen zu erwarten gewesen, dass es resultierend einen signifikanten Unterschied bezüglich ischämischer Komplikationen zwischen LPR und HPR gibt. Dies konnte jedoch nicht festgestellt werden. Der Großteil der Stentthrombosen trat wiederum bei der LPR-Gruppe auf. Eine Erklärung hierfür gibt es bisher nicht, wobei eine generelle Störung der Blutkoagulation durch die häufige Verwendung von extrakorporalen Kreislauf-Unterstützungsgeräten und Hämofiltration sowie auch ein Zufallsergebnis denkbar wären.

Durch den Einsatz von potenteren ADP-Rezeptorantagonisten und der damit erhöhten Rate an LPR wäre zudem mit mehr Blutungskomplikationen zu rechnen gewesen. Schon im Rahmen einer Studie des ISAR-SHOCK-Registers konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Blutungsraten unter Clopidogrel bzw. Prasugrel festgestellt werden (TIMI *major bleedings*: 21% vs. 25% $p = 0,571$, *combined* TIMI *bleedings*: 52% vs. 37% $p = 0,087$) (Orban et al. 2014). Auch im Zuge der IABP-Shock II-Studie wurde eine post-hoc Subanalyse durchgeführt, um zu ermitteln, ob es zwischen den verschiedenen ADP-Rezeptorantagonisten, also Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, signifikante Unterschiede bezüglich der Ischämie- und Blutungsraten gibt. Dies konnte auch nach Anpassung der Basischarakteristika ebenfalls nicht bestätigt werden (Orban et al. 2016). Auch in unseren Daten konnten wir feststellen, dass nicht die Substanz, sondern die Stärke der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation maßgeblich ist. Einzig für die Ticagrelor-Gruppe konnte dieser Zusammenhang nicht belegt werden. Hier ist mit 18 Patienten das Kollektiv jedoch sehr klein. Mit einer standardisierten Messung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation könnten somit die Höchststrisiko-Patienten für Blutungen möglicherweise schon im Vorfeld identifiziert werden. Mit Hinblick auf die sehr hohe Rate an Blutungskomplikationen bei Patienten mit kardiogenem Schock wäre also gegebenenfalls auch eine kontrollierte Deeskalation denkbar. Dies konnte zumindest für stabile ACS-Patienten in der TROPICAL-ACS-Studie als sinnvoll belegt werden (Sibbing et al. 2017b). Wenn der Status der Patienten bezüglich

der Stärke der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation bekannt ist, könnte gegebenenfalls auch mittels Substanzwechsel reagiert werden. Also beispielsweise könnte bei Patienten mit LPR unter Prasugrel stattdessen der weniger potente ADP-Rezeptorantagonist Clopidogrel zum Einsatz kommen. In dem Fall, dass unter Clopidogrel eine LPR auftritt, hätte man dann noch die Option, die Dosis oder Frequenz zu reduzieren, eine bzw. mehrere Gaben auszusetzen oder gleiches bei der ASS-Gabe durchzuführen. Ob diese Maßnahmen der Deeskalation basierend auf therapiebegleitenden Messungen der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation tatsächlich zu einer Reduktion der Blutungskomplikationen ohne Inkaufnahme von erhöhten Ischämieraten führen können, müsste in weiteren Studien mit Patienten mit kardiogenem Schock untersucht werden.

Die Patienten dieser Studie wurden mit Prasugrel, Clopidogrel und Ticagrelor behandelt. Mittlerweile gibt es jedoch noch weitere, neuere Substanzen, wie z.B. Cangrelor. Dieses ist, wie auch Ticagrelor, bereits ein aktives Arzneimittel und muss nicht durch den Metabolismus der Leber in seine Wirkform überführt werden. Da Cangrelor zusätzlich nur intravenös verabreicht werden kann, ist dieses Medikament unabhängig von den gastrointestinalen Organfunktionen. Denkbar wäre, dass die Steuerbarkeit dieser Substanz unter Betrachtung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation besser ist als die der oralen Substanzen. Ob hierdurch das Blutungsrisiko gesenkt werden kann, muss in einer anderen Studie mit einem Patientenkollektiv, das Cangrelor erhält, differenzierter untersucht werden. Auch die Rolle der intravenösen Antikoagulation, die in unserem Register interessanterweise keine Wirkung auf Raten der Blutungskomplikationen zeigte, müsste in zukünftigen Analysen nochmals genauer betrachtet werden.

5 Limitationen

Die in dieser Arbeit veröffentlichten Ergebnisse müssen selbstverständlich auch bezüglich ihrer Limitationen betrachtet werden. Primär ist hier zu betonen, dass die Angaben aus einem Register stammen, dessen Material retrospektiv erhoben wurde. Eine mögliche Verzerrung der Daten zum Beispiel im Hinblick auf eventuelle Besonderheiten des LMU Klinikums oder bezüglich Erinnerungsverzerrung bei den *Follow-Ups* ist somit zu beachten. Ebenso konnte durch das Studiendesign bei unserer Kohorte keine Randomisierung des verwendeten ADP-Rezeptorantagonisten stattfinden. Die Häufigkeitsverteilung der ADP-Rezeptorantagonisten ist somit sehr verschieden: Ticagrelor wird beispielsweise nur bei einer sehr niedrigen Patientenzahl eingesetzt. Da diese Substanz aber keine in-vivo Umwandlung in seine aktivierte Form benötigt, wären auch hier genauere Untersuchungen sicherlich weiterbringend.

Eine weitere Limitation ist die Studiengröße: Auch wenn diese Untersuchung die aktuell erste und damit auch größte ihrer Art ist, können einige weiterführende Analysen nicht vorgenommen werden. Als Beispiel ist hier die Stentthrombose aufzuführen, die laut unserer Daten häufiger bei LPR auftrat, für die aber bisher noch keine gesicherte Ursache aufgeführt werden kann. Ob dies ein Zufallsbefund war oder ob möglicherweise eine generalisierte Störung der Koagulation vorliegt, die unter anderem durch Hämodialyse oder Herzunterstützungsgeräte getriggert werden könnte, müsste in einer dezidierteren Studie geklärt werden.

Des Weiteren fällt bei Betrachtung der Medikationen auf, dass 12% unserer Patienten den GP IIb/IIIa-Inhibitor Tirofiban erhalten haben. Dieser wirkt zusätzlich auf die Thrombozytenaggregation. Der Ausschluss dieser Patienten in Subanalysen zeigte keine relevanten Unterschiede in den Ergebnissen. Die Kohorte ist jedoch mit 28 Patienten nicht sehr groß. Grundsätzlich ist aber zu erwähnen, dass bei der auf unserer Intensivstation routinemäßig durchgeführten ADP-induzierten Thrombozytenfunktionsmessung nicht zwischen der GP IIb/IIIa-Wirkung und dem Effekt der Behandlung mit einem ADP-Rezeptorantagonist unterschieden werden kann.

Limitationen

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ergebnisse unserer Untersuchung eher als Basis für zukünftige randomisierte Studien mit den gleichen Rahmenbedingungen angesehen werden sollten.

6 Schluss

Blutungsereignisse gehören zu den häufigsten Komplikationen bei der Behandlung von Patienten mit durch Myokardinfarkt bedingtem kardiogenen Schock. In unserer Untersuchung von 233 Patienten konnte die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation als prognostischer Faktor für klinisch signifikante Blutungskomplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach Aufnahme identifiziert werden. Während ein niedrigerer Wert häufiger mit schweren Blutungen einherging, konnte ein höherer Wert nicht mit einem größeren Risiko für Ischämien in Zusammenhang gebracht werden. Des Weiteren konnten in einer multivariaten Analyse die Risikofaktoren für Blutungen, die bereits in früheren Studien in diesem Zusammenhang genannt wurden, bestätigt werden: Der Einsatz der mechanischen Herzunterstützungsgeräte VA-ECMO und linksventrikuläre Koaxialpumpe (Impella), das erste auf der ITS gemessene Laktat und die Thrombozytenzahl bei Aufnahme gehen mit einem erhöhten Risiko für schwere Blutungskomplikationen einher. Ob die Messung der Thrombozytenfunktion als Marker für Therapieentscheidungen, Eskalation oder Deeskalation der Thrombozytenaggregation, dienen kann, muss in Zukunft in prospektiven Studien weiter erforscht werden.

Literaturverzeichnis

Aissaoui, Nadia; Puymirat, Etienne; Delmas, Clément; Ortuno, Sofia; Durand, Eric; Bataille, Vincent et al. (2020): Trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. In: *European journal of heart failure* 22 (4), S. 664–672. DOI: 10.1002/ejhf.1750.

Aradi, Dániel; Kirtane, Ajay; Bonello, Laurent; Gurbel, Paul A.; Tantry, Udaya S.; Huber, Kurt et al. (2015): Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. In: *European heart journal* 36 (27), S. 1762–1771. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv104.

Baue, Arthur E.; Faist, Eugen; Fry, Donald E. (2000): Multiple Organ Failure. Pathophysiology, Prevention, and Therapy. New York, NY: Springer (Springer eBook Collection).

Berg, David D.; Bohula, Erin A.; van Diepen, Sean; Katz, Jason N.; Alviar, Carlos L.; Baird-Zars, Vivian M. et al. (2019): Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units. In: *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes* 12 (3), e005618. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005618.

Bjelland, Thor Wilhelm; Hjertner, Øyvind; Klepstad, Pål; Kaisen, Kjell; Dale, Ola; Haugen, Bjørn Olav (2010): Antiplatelet effect of clopidogrel is reduced in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. In: *Resuscitation* 81 (12), S. 1627–1631. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.07.002.

Blutstillung und Blutgerinnung - AMBOSS (2023). Online verfügbar unter https://next.amboss.com/de/article/_K05QS?q=thrombozytenaggregation&m=K7aU5N#Z904c710eda72005cb9a2b73cf98ee17b, zuletzt aktualisiert am 05.03.2023, zuletzt geprüft am 05.03.2023.

Burkhoff, Daniel; Cohen, Howard; Brunckhorst, Corinna; O'Neill, William W. (2006): A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. In: *American heart journal* 152 (3), 469.e1-8. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.05.031.

Cecconi, Maurizio; Backer, Daniel de; Antonelli, Massimo; Beale, Richard; Bakker, Jan; Hofer, Christoph et al. (2014): Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. In: *Intensive care medicine* 40 (12), S. 1795–1815. DOI: 10.1007/s00134-014-3525-z.

Cerebral Performance Categories - Extended (CPC-E) | University of Pittsburgh School of Health and Rehabilitation Sciences (2022). Online verfügbar unter <https://www.shrs.pitt.edu/ot/resources/cerebral-performance-categories-extended-cpc-e>, zuletzt aktualisiert am 26.09.2022, zuletzt geprüft am 26.09.2022.

Chioncel, Ovidiu; Parissis, John; Mebazaa, Alexandre; Thiele, Holger; Desch, Steffen; Bauersachs, Johann et al. (2020): Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. In: *European journal of heart failure* 22 (8), S. 1315–1341. DOI: 10.1002/ejhf.1922.

Collins, Gary S.; Reitsma, Johannes B.; Altman, Douglas G.; Moons, Karel G. M. (2015): Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. In: *BMC medicine* 13, S. 1. DOI: 10.1186/s12916-014-0241-z.

Droppa, Michal; Vaduganathan, Muthiah; Venkateswaran, Ramkumar V.; Singh, Abhayjit; Szumita, Paul M.; Roberts, Russel J. et al. (2019): Cangrelor in cardiogenic shock and after cardiopulmonary resuscitation: A global, multicenter, matched pair analysis with oral P2Y12 inhibition from the IABP-SHOCK II trial. In: *Resuscitation* 137, S. 205–212. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.02.008.

Freund, Anne; Jobs, Alexander; Lurz, Philipp; Feistritz, Hans-Josef; Waha-Thiele, Suzanne de; Meyer-Saraei, Roza et al. (2020): Frequency and Impact of Bleeding on Outcome in Patients With Cardiogenic Shock. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 13 (10), S. 1182–1193. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.02.042.

Furer, Ariel; Wessler, Jeffrey; Burkhoff, Daniel (2017): Hemodynamics of Cardiogenic Shock. In: *Interventional cardiology clinics* 6 (3), S. 359–371. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.03.006.

Galli, Mattia; Benenati, Stefano; Capodanno, Davide; Franchi, Francesco; Rollini, Fabiana; D'Amario, Domenico et al. (2021): Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. In: *The Lancet* 397 (10283), S. 1470–1483. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00533-X.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Sterbefälle, Sterbeziffer, Ränge, Anteile der häufigsten Todesursachen (ab 1998). Online verfügbar unter https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gastd&p_aid=57417449&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=516&p_indsp=4065&p_ityp=H&p_fid=, zuletzt geprüft am 09.09.2022.

Görlinger, Klaus; Dirkmann, Daniel; Hanke, Alexander A.; Kamler, Markus; Kottenberg, Eva; Thielmann, Matthias et al. (2011): First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. In: *Anesthesiology* 115 (6), S. 1179–1191. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823497dd.

Graefe, Karl Heinz; Lutz, Werner; Bönisch, Heinz (2016): Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Reihe, DUALE REIHE).

Hochman, J. S.; Sleeper, L. A.; Webb, J. G.; Sanborn, T. A.; White, H. D.; Talley, J. D. et al. (1999): Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. In: *The New England journal of medicine* 341 (9), S. 625–634. DOI: 10.1056/NEJM199908263410901.

Hochman, Judith S. (2003): Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. In: *Circulation* 107 (24), S. 2998–3002. DOI: 10.1161/01.CIR.0000075927.67673.F2.

Hunziker, Lukas; Radovanovic, Dragana; Jeger, Raban; Pedrazzini, Giovanni; Cuculi, Florim; Urban, Philip et al. (2019): Twenty-Year Trends in the Incidence and Outcome of Cardiogenic Shock in AMIS Plus Registry. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 12 (4), e007293. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007293.

Ibanez, Borja; James, Stefan; Agewall, Stefan; Antunes, Manuel J.; Bucciarelli-Ducci, Chiara; Bueno, Héctor et al. (2018): 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). In: *European heart journal* 39 (2), S. 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.

Ibrahim, K.; Christoph, M.; Schmeinck, S.; Schmieder, K.; Steiding, K.; Schoener, L. et al. (2014): High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. In: *Resuscitation* 85 (5), S. 649–656. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.02.004.

Jääntti, Toni; Tarvasmäki, Tuukka; Harjola, Veli-Pekka; Parissis, John; Pulkki, Kari; Sionis, Alessandro et al. (2017): Frequency and Prognostic Significance of Abnormal Liver Function Tests in Patients With Cardiogenic Shock. In: *The American journal of cardiology* 120 (7), S. 1090–1097. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.049.

Jentzer, Jacob C.; Lawler, Patrick R.; van Diepen, Sean; Henry, Timothy D.; Menon, Venu; Baran, David A. et al. (2020): Systemic Inflammatory Response Syndrome Is Associated With Increased Mortality Across the Spectrum of Shock Severity in Cardiac Intensive Care Patients. In: *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes* 13 (12), e006956. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006956.

Jentzer, Jacob C.; van Diepen, Sean; Barsness, Gregory W.; Henry, Timothy D.; Menon, Venu; Rihal, Charanjit S. et al. (2019): Cardiogenic Shock Classification to Predict Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit. In: *Journal of the American College of Cardiology* 74 (17), S. 2117–2128. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.077.

Kaufmann, Jan; Wellnhofer, Ernst; Stockmann, Helena; Graf, Kristof; Fleck, Eckart; Schroeder, Tim et al. (2016): Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in out-of-hospital cardiac arrest patients with acute coronary syndrome undergoing target temperature management. In: *Resuscitation* 102, S. 63–69. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.02.012.

Kengrexal | European Medicines Agency (2022). Online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kengrexal>, zuletzt aktualisiert am 12.06.2022, zuletzt geprüft am 12.06.2022.

Kohsaka, Shun; Menon, Venu; Lowe, April M.; Lange, Michael; Dzavik, Vladimir; Sleeper, Lynn A.; Hochman, Judith S. (2005): Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. In: *Archives of internal medicine* 165 (14), S. 1643–1650. DOI: 10.1001/archinte.165.14.1643.

Leipzig Heart Institute GmbH; Heart Center Leipzig - University Hospital; IHF GmbH - Institut für Herzinfarktforschung (2020): Prospective Randomized Multicenter Study Comparing Extracorporeal Life Support Plus Optimal Medical Care Versus Optimal Medical Care Alone in Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock Undergoing Revascularization. NCT03637205, HRC[045584]. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03637205>, zuletzt aktualisiert am 03.09.2020, zuletzt geprüft am 13.03.2022.

Lüsebrink, Enzo; Orban, Mathias; Kupka, Danny; Scherer, Clemens; Hagl, Christian; Zimmer, Sebastian et al. (2020a): Prevention and treatment of pulmonary congestion in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. In: *European heart journal* 41 (38), S. 3753–3761. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa547.

Lüsebrink, Enzo; Stremmel, Christopher; Stark, Konstantin; Joskowiak, Dominik; Czermak, Thomas; Born, Frank et al. (2020b): Update on Weaning from Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. In: *Journal of clinical medicine* 9 (4). DOI: 10.3390/jcm9040992.

Lüsebrink, Enzo; Stremmel, Christopher; Stark, Konstantin; Petzold, Tobias; Hein-Rothweiler, Ralph; Scherer, Clemens et al. (2019): Percutaneous Decannulation Instead of Surgical Removal for Weaning After Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Crossed Perclose ProGlide Closure Device Technique Using a Hemostasis Valve Y Connector. In: *Critical care explorations* 1 (6), e0018. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000018.

Marquis-Gravel, Guillaume; Zeitouni, Michel; Kochar, Ajar; Jones, W. Schuyler; Sketch, Michael H.; Rao, Sunil V. et al. (2020): Technical consideration in acute myocardial infarction with cardiogenic shock: A review of antithrombotic and PCI therapies. In: *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 95 (5), S. 924–931. DOI: 10.1002/ccd.28455.

Mazzeffi, Michael; Greenwood, John; Tanaka, Kenichi; Menaker, Jay; Rector, Raymond; Herr, Daniel et al. (2016): Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. In: *The Annals of thoracic surgery* 101 (2), S. 682–689. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.046.

McDonagh, Theresa A.; Metra, Marco; Adamo, Marianna; Gardner, Roy S.; Baumbach, Andreas; Böhm, Michael et al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In: *European heart journal* 42 (36), S. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

Mehran, Roxana; Rao, Sunil V.; Bhatt, Deepak L.; Gibson, C. Michael; Caixeta, Adriano; Eikelboom, John et al. (2011): Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. In: *Circulation* 123 (23), S. 2736–2747. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.

MSD Manual Professional Edition (2022): Table: Cerebral Performance Category Scale (Adult)* - MSD Manual Professional Edition. Online verfügbar unter <https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/table/cerebral-performance-category-scale-adult>, zuletzt aktualisiert am 26.09.2022, zuletzt geprüft am 26.09.2022.

Multiplate® Analyser – Roche.de (2022). Online verfügbar unter <https://www.roche.de/diagnostik-produkte/produktkatalog/systeme/multiplate-analyser/#Merkmale>, zuletzt aktualisiert am 19.09.2022, zuletzt geprüft am 19.09.2022.

Nagatomo, Yuj; Tang, W. H. Wilson (2015): Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. In: *Journal of cardiac failure* 21 (12), S. 973–980. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.09.017.

Naidu, Srihari S.; Baran, David A.; Jentzer, Jacob C.; Hollenberg, Steven M.; van Diepen, Sean; Basir, Mir B. et al. (2022): SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. In: *Journal of the American College of Cardiology* 79 (9), S. 933–946. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.018.

Ndrepepa, Gjin; Berger, Peter B.; Mehilli, Julinda; Seyfarth, Melchior; Neumann, Franz-Josef; Schömig, Albert; Kastrati, Adnan (2008a): Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. In: *Journal of the American College of Cardiology* 51 (7), S. 690–697. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.040.

Ndrepepa, Gjin; Mehilli, Julinda; Schulz, Stefanie; Iijima, Raisuke; Keta, Dritan; Byrne, Robert A. et al. (2008b): Prognostic significance of epicardial blood flow before and after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. In: *Journal of the American College of Cardiology* 52 (7), S. 512–517. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.009.

Neumann, Franz-Josef; Sousa-Uva, Miguel; Ahlsson, Anders; Alfonso, Fernando; Banning, Adrian P.; Benedetto, Umberto et al. (2019): 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. In: *European heart journal* 40 (2), S. 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.

Nohria, Anju; Tsang, Sui W.; Fang, James C.; Lewis, Eldrin F.; Jarcho, John A.; Mudge, Gilbert H.; Stevenson, Lynne W. (2003): Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. In: *Journal of the American College of Cardiology* 41 (10), S. 1797–1804. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00309-7.

Offermanns, Stefan (2020): Pharmaka mit Wirkung auf die Hämostase. In: *Pharmakologie und Toxikologie*: Springer, Berlin, Heidelberg, S. 469–499. Online verfügbar unter https://link-springer-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/chapter/10.1007/978-3-662-58304-3_41.

Orban, M.; Mayer, K.; Morath, T.; Bernlochner, I.; Hadamitzky, M.; Braun, S. et al. (2014): Prasugrel vs clopidogrel in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction. Results of the ISAR-SHOCK registry. In: *Thrombosis and haemostasis* 112 (6), S. 1190–1197. DOI: 10.1160/TH14-06-0489.

Orban, Martin; Byrne, Robert A.; Hausleiter, Jörg; Laugwitz, Karl-Ludwig; Sibbing, Dirk (2011): Massive thrombus burden with recurrence of intracoronary thrombosis early after stenting and delayed onset of prasugrel action in a patient with ST-elevation myocardial infarction and cardiac shock. In: *Thrombosis and haemostasis* 106 (3), S. 555–558. DOI: 10.1160/TH11-04-0267.

Orban, Martin; Kleeberger, Jan; Ouarrak, Taoufik; Freund, Anne; Feistritzer, Hans-Josef; Fuernau, Georg et al. (2021): Clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a pooled IABP-SHOCK II and CULPRIT-SHOCK trial sub-analysis. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 110 (9), S. 1493–1503. DOI: 10.1007/s00392-021-01866-3.

Orban, Martin; Limbourg, Tobias; Neumann, Franz-Josef; Ferenc, Miroslaw; Olbrich, Hans-Georg; Richardt, Gert et al. (2016): ADP receptor antagonists in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a post hoc IABP-SHOCK II trial subgroup analysis. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 12 (11), e1395-e1403. DOI: 10.4244/EIJY15M12_04.

Orban, Martin; Mayer, Katharina; Morath, Tanja; Bernlochner, Isabell; Hadamitzky, Martin; Braun, Siegmund et al. (2015): The impact of therapeutic hypothermia on on-treatment platelet reactivity and clinical outcome in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction: Results from the ISAR-SHOCK registry. In: *Thrombosis research* 136 (1), S. 87–93. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.04.029.

Orban, Martin; Riegger, Julia; Joner, Michael; Tada, Tomohisa; Okrojek, Rainer; Hausleiter, Jörg et al. (2012): Dual thienopyridine low-response to clopidogrel and prasugrel in a patient with STEMI, cardiogenic shock and early stent thrombosis is overcome by ticagrelor. In: *Platelets* 23 (5), S. 395–398. DOI: 10.3109/09537104.2012.691189.

Orban, Martin; Sibbing, Dirk (2014): Multiplate Analyzer. In: Paul A. Gurbel, Ron Waksman und Michael A. Gaglia (Hg.): *Antiplatelet therapy in cardiovascular disease*. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, S. 82–91.

Osmancik, Pavel; Jirmar, Radovan; Hulikova, Katarina; Peroutka, Zdenek; Pompachova, Alexandra; Motovska, Zuzana; Widimsky, Petr (2010): A comparison of the VASP index between patients with hemodynamically complicated and uncomplicated acute myocardial infarction. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 75 (2), S. 158–166. DOI: 10.1002/ccd.22248.

Padkins, Mitchell; Breen, Thomas; van Diepen, Sean; Barsness, Gregory; Kashani, Kianoush; Jentzer, Jacob C. (2021): Incidence and outcomes of acute kidney injury stratified by cardiogenic shock severity. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 98 (2), S. 330–340. DOI: 10.1002/ccd.29692.

Ponikowski, Piotr; Voors, Adriaan A.; Anker, Stefan D.; Bueno, Héctor; Cleland, John G. F.; Coats, Andrew J. S. et al. (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. In: *European heart journal* 37 (27), S. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

Rassow, Joachim; Netzker, Roland; Hauser, Karin (2022): Biochemie. Unter Mitarbeit von Rainer Deutzmann. 5. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Rathod, Krishnaraj S.; Koganti, Sudheer; Iqbal, M. Bilal; Jain, Ajay K.; Kalra, Sundeep S.; Astroulakis, Zoe et al. (2018): Contemporary trends in cardiogenic shock: Incidence, intra-aortic balloon pump utilisation and outcomes from the London Heart Attack Group. In: *European heart journal. Acute cardiovascular care* 7 (1), S. 16–27. DOI: 10.1177/2048872617741735.

Scherer, Clemens; Kupka, Danny; Stocker, Thomas J.; Joskowiak, Dominik; Scheuplein, Hanna; Schönegger, Carmen Maria et al. (2020a): Isoflurane Sedation in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment for Cardiogenic Shock-An Observational Propensity-Matched Study. In: *Critical care explorations* 2 (3), e0086. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000086.

Scherer, Clemens; Lüsebrink, Enzo; Kupka, Danny; Stocker, Thomas J.; Stark, Konstantin; Kleeberger, Jan et al. (2021): ADP-induced platelet reactivity and bleeding events in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. In: *Platelets*, S. 1–10. DOI: 10.1080/09537104.2021.1913577.

Scherer, Clemens; Lüsebrink, Enzo; Kupka, Danny; Stocker, Thomas J.; Stark, Konstantin; Stremmel, Christopher et al. (2020b): Long-Term Clinical Outcome of Cardiogenic Shock Patients Undergoing Impella CP Treatment vs. Standard of Care. In: *Journal of clinical medicine* 9 (12). DOI: 10.3390/jcm9123803.

Schrage, Benedikt; Becher, Peter Moritz; Bernhardt, Alexander; Bezerra, Hiram; Blankenberg, Stefan; Brunner, Stefan et al. (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. In: *Circulation* 142 (22), S. 2095–2106. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048792.

Schrage, Benedikt; Ibrahim, Karim; Loehn, Tobias; Werner, Nikos; Sinning, Jan-Malte; Pappalardo, Federico et al. (2019): Impella Support for Acute Myocardial

Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. In: *Circulation* 139 (10), S. 1249–1258. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614.

Serebruany, Victor; Rao, Sunil V.; Silva, Matthew A.; Donovan, Jennifer L.; Kannan, Abir O.; Makarov, Leonid et al. (2010): Correlation of inhibition of platelet aggregation after clopidogrel with post discharge bleeding events: assessment by different bleeding classifications. In: *European heart journal* 31 (2), S. 227–235. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp434.

Shah, Mahek; Patnaik, Soumya; Patel, Brijesh; Ram, Pradhun; Garg, Lohit; Agarwal, Manyoo et al. (2018): Trends in mechanical circulatory support use and hospital mortality among patients with acute myocardial infarction and non-infarction related cardiogenic shock in the United States. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 107 (4), S. 287–303. DOI: 10.1007/s00392-017-1182-2.

Sibbing, D.; Schulz, S.; Braun, S.; Morath, T.; STEGHERR, J.; Mehilli, J. et al. (2010): Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. In: *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8 (2), S. 250–256. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03709.x.

Sibbing, Dirk; Aradi, Daniel; Alexopoulos, Dimitrios; Berg, Jurrien ten; Bhatt, Deepak L.; Bonello, Laurent et al. (2019): Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 12 (16), S. 1521–1537. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.03.034.

Sibbing, Dirk; Aradi, Dániel; Jacobshagen, Claudius; Gross, Lisa; Trenk, Dietmar; Geisler, Tobias et al. (2017a): A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. In: *Thrombosis and haemostasis* 117 (1), S. 188–195. DOI: 10.1160/TH16-07-0557.

Sibbing, Dirk; Aradi, Dániel; Jacobshagen, Claudius; Gross, Lisa; Trenk, Dietmar; Geisler, Tobias et al. (2017b): Guided de-escalation of antiplatelet treatment in

patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. In: *The Lancet* 390 (10104), S. 1747–1757. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4.

Sibbing, Dirk; Braun, Siegmund; Morath, Tanja; Mehilli, Julinda; Vogt, Wolfgang; Schömig, Albert et al. (2009): Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 53 (10), S. 849–856. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.030.

Smolina, Kate; Wright, F. Lucy; Rayner, Mike; Goldacre, Michael J. (2012): Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. In: *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes* 5 (4), S. 532–540. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964700.

Statistisches Bundesamt (2021): Todesursachen in Deutschland. Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland - Ausführliche vierstellige ICD10-Klassifikation - 2020. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#_g1awm5964, zuletzt aktualisiert am 21.08.2019, zuletzt geprüft am 05.11.2022.

Steblovnik, Klemen; Blinc, Ales; Bozic-Mijovski, Mojca; Kranjec, Igor; Melkic, Enver; Noc, Marko (2015): Platelet reactivity in comatose survivors of cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention and hypothermia. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 10 (12), S. 1418–1424. DOI: 10.4244/EIJY14M05_02.

Thiele, Holger (2022): Kardiogener Schock. In: *Klinische Kardiologie*: Springer, Berlin, Heidelberg, S. 1–10. Online verfügbar unter https://link-springer-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/referenceworkentry/10.1007/978-3-662-62939-0_6-1#citeas.

Thiele, Holger; Akin, Ibrahim; Sandri, Marcus; Fuernau, Georg; Waha, Suzanne de; Meyer-Saraei, Roza et al. (2017): PCI Strategies in Patients with Acute

Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. In: *The New England journal of medicine* 377 (25), S. 2419–2432. DOI: 10.1056/NEJMoa1710261.

Thiele, Holger; Akin, Ibrahim; Sandri, Marcus; Waha-Thiele, Suzanne de; Meyer-Saraei, Roza; Fuernau, Georg et al. (2018): One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. In: *The New England journal of medicine* 379 (18), S. 1699–1710. DOI: 10.1056/NEJMoa1808788.

Thiele, Holger; Desch, Steffen; Piek, Jan J.; Stepinska, Janina; Oldroyd, Keith; Serpytis, Pranas et al. (2016): Multivessel versus culprit lesion only percutaneous revascularization plus potential staged revascularization in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Design and rationale of CULPRIT-SHOCK trial. In: *American heart journal* 172, S. 160–169. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.11.006.

Thiele, Holger; Zeymer, Uwe; Neumann, Franz-Josef; Ferenc, Mirosław; Olbrich, Hans-Georg; Hausleiter, Jörg et al. (2012): Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. In: *The New England journal of medicine* 367 (14), S. 1287–1296. DOI: 10.1056/NEJMoa1208410.

Thiele, Holger; Zeymer, Uwe; Neumann, Franz-Josef; Ferenc, Mirosław; Olbrich, Hans-Georg; Hausleiter, Jörg et al. (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. In: *The Lancet* 382 (9905), S. 1638–1645. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61783-3.

Tilemann, Lisa; Mohr, Sarah K.; Preusch, Michael; Chorianopoulos, Emanuel; Giannitsis, Evangelos; Katus, Hugo A.; Müller, Oliver J. (2018): Platelet function monitoring for stent thrombosis in critically ill patients with an acute Coronary syndrome. In: *Journal of interventional cardiology* 31 (3), S. 277–283. DOI: 10.1111/joic.12474.

Vallabhajosyula, Saraschandra; Kashani, Kianoush; Dunlay, Shannon M.; Vallabhajosyula, Shashaank; Vallabhajosyula, Saarwaani; Sundaragiri, Pranathi R. et al. (2019): Acute respiratory failure and mechanical ventilation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in the USA, 2000-

2014. In: *Annals of intensive care* 9 (1), S. 96. DOI: 10.1186/s13613-019-0571-2.

van Diepen, Sean; Katz, Jason N.; Albert, Nancy M.; Henry, Timothy D.; Jacobs, Alice K.; Kapur, Navin K. et al. (2017): Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. In: *Circulation* 136 (16), e232-e268. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000525.

Weber, Christian Friedrich; Görlinger, Klaus; Meininger, Dirk; Herrmann, Eva; Bingold, Tobias; Moritz, Anton et al. (2012): Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. In: *Anesthesiology* 117 (3), S. 531–547. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318264c644.

White, Harvey D.; Assmann, Susan F.; Sanborn, Timothy A.; Jacobs, Alice K.; Webb, John G.; Sleeper, Lynn A. et al. (2005): Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial. In: *Circulation* 112 (13), S. 1992–2001. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.540948.

Winchester, David E.; Wen, Xuerong; Brearley, William D.; Park, Ki E.; Anderson, R. David; Bavry, Anthony A. (2011): Efficacy and safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during elective coronary revascularization: a meta-analysis of randomized trials performed in the era of stents and thienopyridines. In: *Journal of the American College of Cardiology* 57 (10), S. 1190–1199. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.030.

Danksagung

Im Rahmen dieser Promotion habe ich viel Unterstützung erfahren. Bedanken möchte ich mich dafür zuallererst bei Herrn Prof. Dr. med. Steffen Massberg, der als Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I diese Arbeit möglich gemacht hat. Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Martin Orban, der stets mit Rat zur Seite stand und mir das Vertrauen geschenkt hat, Teil seiner Arbeitsgruppe zu werden. Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. med. Clemens Scherer bedanken: Er war nicht nur bei Fragen jeder Zeit erreichbar, sondern auch tragende Kraft bei der statistischen Analyse. Ich danke auch allen anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe des LMUshock-Registers für die gute Zusammenarbeit.

Ein weiterer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für die stetige Unterstützung und das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

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

Prädiktoren schwerer Blutungen bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock

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.

Bonn, 03.01.2024

Ort, Datum

Sara Würbel

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Publikationsliste

Im Original wurden die Ergebnisse dieser Dissertation wie folgt veröffentlicht:

Scherer, Clemens; Lüsebrink, Enzo; Kupka, Danny; Stocker, Thomas J.; Stark, Konstantin; Kleeberger, Jan et al. (2021): ADP-induced platelet reactivity and bleeding events in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. In: *Platelets*, S. 1–10. DOI: 10.1080/09537104.2021.1913577.

Weitere Publikationen der Autorin dieser Arbeit:

Lüsebrink, Enzo; Krogmann, Alexander; Tietz, Franziska; Riebisch, Matthias; Okrojek, Rainer; Peltz, Friedhelm et al. (2021): Percutaneous dilatational tracheotomy in high-risk ICU patients. In: *Annals of intensive care* 11 (1), S. 116. DOI: 10.1186/s13613-021-00906-5.