

Aus der kardiologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

Einfluss der temporären Implantation des perkutanen ventrikulären
Unterstützungssystems Impella 2.5 auf Langzeitkomplikationen nach
perkutaner Koronarintervention bei Hochrisikopatienten

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Frederik Justus Theodor Eberhard Eder

aus
Mannheim
2018

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Ibrahim Akin

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Koronare Herzerkrankung.....	3
1.2 Hochrisiko-Koronarintervention.....	8
1.3 Einsatz mechanischer Unterstützungssysteme.....	10
1.4 Perkutanes ventrikuläres Unterstützungssystem Impella 2.5.....	13
1.5 Fragestellung	21
2 MATERIAL UND METHODEN.....	22
2.1 Studiendesign	22
2.2 Durchführung	28
2.3 Statistische Auswertung.....	30
3 ERGEBNISSE	31
3.1 Studienpopulation	31
3.2 Studienintervention	34
3.3 Primärer Endpunkt.....	38
3.4 Sekundäre Endpunkte.....	42

4 DISKUSSION	47
4.1 Inzidenz von Langzeitkomplikationen.....	48
4.2 Inzidenz intra-hospitaler Komplikationen.....	51
4.3 Einfluss auf Inzidenz des akuten Nierenversagens.....	54
4.4 Schlussfolgerung	57
4.5 Limitationen.....	58
5 ZUSAMMENFASSUNG	59
6 LITERATURVERZEICHNIS	61
7 EIGENANTEIL UND EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN	68
8 LEBENS LAUF	69
9 DANKSAGUNG	70

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANV	akutes Nierenversagen
CABG	<i>coronary artery bypass grafting</i> aortokoronare Bypass-Operation
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CNI	chronische Niereninsuffizienz
DES	<i>drug-eluting stent</i> Medikamenten-freisetzender Stent
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	intra-aortale Ballonpumpe
IQA	Interquartilsabstand
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LMT	<i>left main trunk</i> Hauptstamm der linken Koronararterie
pVAD	<i>percutaneous ventricular assist device</i> perkutanes ventrikuläres Unterstützungssystem
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Mittelwert
MACCE	<i>major adverse cardiac and cerebrovascular event</i>
MAE	<i>major adverse event</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	<i>percutaneous coronary intervention</i> perkutane Koronarintervention
SD	<i>standard deviation</i> Standardabweichung
SOP	<i>standard operating procedures</i> standardisierte Vorgehensweise
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
SYNTAX	<i>Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery</i>

1 EINLEITUNG

1.1 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist als die Manifestation der Arteriosklerose an den Koronararterien definiert. In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz der KHK in der Bevölkerung im Alter zwischen 40-79 Jahren bei 10% ¹. Die Erkrankung kann von einer stabilen, asymptomatischen Arteriosklerose mit gelegentlichen Phasen von Brustschmerz (stabile Angina pectoris) bis zum lebensbedrohlichen akuten Verschluss einer Koronararterie im Rahmen eines Myokardinfarktes reichen. Pathophysiologisch kommt es dabei zu einem Missverhältnis des myokardialen Sauerstoffbedarfs und dem Sauerstoffangebot, welches die Ischämie des Myokards zur Folge hat. Die dadurch entstehende Hypoxie kann potentiell lebensbedrohliche Beschwerden und Funktionsstörungen des Herzens im Rahmen eines Angina pectoris-Anfalles auslösen. Obwohl die Mortalität der KHK in den letzten Jahren rückläufig war, belegen die KHK sowie der Myokardinfarkt mit insgesamt 14% weiterhin den Spitzenplatz in der Todesursachenstatistik in Deutschland ².

Im klinischen Alltag kann die KHK anhand unterschiedlicher Systematiken klassifiziert werden. Bei Betrachtung der Anzahl der durch die Arteriosklerose betroffenen epikardialen Koronararterien kann zwischen einer Eingefäß-, Zweigefäß- oder Dreigefäß-KHK unterschieden werden. Die beiden Letzteren werden auch als Mehrgefäß-KHK oder koronare Mehrgefäßerkrankung subsummiert. Des Weiteren kann unterschieden werden zwischen proximalen und distalen Stenosen eines Koronargefäßes. Hierbei wird die Stenose des Hauptstammes der linken Koronararterie (*left main trunk*, LMT) als besonders schwerwiegend erachtet, da es sich um den am proximal gelegenen Gefäßabschnitt mit dem größten myokardialen Versorgungsareal handelt. Die Klassifizierung der KHK anhand dieser Systematiken ist sinnvoll, da sich hieraus bereits prognostische Erkenntnisse gewinnen lassen. Mit der Anzahl der durch Stenosen betroffenen Gefäße erhöht sich zum einen die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen im Krankheitsverlauf, zum anderen steigt die Mortalität des Patienten. Auch die besonders proximal gelegenen Stenosen und Stenosen des LMT bergen hohe Komplikationsrisiken ³.

In direktem Bezug auf die Symptomatik des Patienten hat sich die Unterscheidung der Schweregrade laut der *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) durchgesetzt ⁴. Die Schweregrade der Angina pectoris des Patienten werden dabei aufsteigend in vier Kategorien eingeteilt und spiegeln die Belastungstoleranz des Patienten wieder (**Tabelle 1**). Der CCS-Score kann routinemäßig im Rahmen der Anamnese erfragt werden und eignet sich dadurch besonders gut zur Patientenevaluation in der Praxis.

Tabelle 1: Schweregrade der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) ⁴.

Schweregrade	Belastungstoleranz
CCS I	Keine Angina pectoris bei Alltagsbelastung, jedoch bei plötzlicher oder längerer Belastung
CCS II	Angina pectoris bei moderater Belastung (schnelles Gehen, Treppensteigen, psychische Belastung)
CCS III	Angina pectoris bei leichter Belastung (normales Gehen, Ankleiden)
CCS IV	Beschwerden in Ruhe oder bei geringster körperlicher Belastung

Zuletzt kann die Schwere und Komplexität der KHK durch den Behandler mit Hilfe des SYNTAX-Score (*Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*) evaluiert werden, der anhand eines Koronarangiogramms erhoben werden kann ⁵. Der SYNTAX-Score bewertet sowohl die Anzahl und Schwere der Stenosen als auch anatomische Charakteristika der Gefäße oder prognostisch ungünstige Stenose-Lokalisationen (**Tabelle 2**). Hierdurch werden prognoserelevante Faktoren in einem Score zusammengefasst, welcher maßgeblich zur Therapieentscheidung im Falle der Notwendigkeit einer Revaskularisation beiträgt ^{3, 6, 7}. Ein hoher SYNTAX-Score (≥ 33) entspricht einer komplexen KHK, während ein intermediärer (23-32) oder niedriger Score (< 23) weniger komplizierten KHK entsprechen.

Tabelle 2: Faktoren zur Erhebung des SYNTAX-Score bei koronarer Herzerkrankung (KHK) ⁵.

Seite der Hauptversorgung des Herzens (Links- oder Rechtsversorgungstyp)	Aorto-ostiale Läsionen
Anzahl und Länge der Läsionen	Schwere Kalzifizierungen
Involvierte Koronarsegmente pro Läsion	Starke Gefäßwindung (Tortuosität)
Bifurkations- bzw. Trifurkations-Stenosen	Thromben
Chronisch totale koronararterielle Verschlüsse	Diffuse Verteilung der KHK im Gefäßnetz

1.1.1 Therapie der koronaren Herzerkrankung

Die Behandlung der KHK ist vielschichtig und gestaltet sich in der Praxis oftmals herausfordernd. Sie beruht auf den Säulen der medikamentösen Therapie sowie bei Bedarf auf der interventionellen, Herzkatheter-gestützten sowie der operativen Revaskularisation. Eine Herausforderung des klinischen Alltages besteht darin, die für den Patienten angemessene Therapie sowie – falls notwendig – die Art der Revaskularisation zu wählen. Bei einem langsamen, chronischen Voranschreiten der Erkrankung kann je nach Schwere der KHK die Kontrolle von Risikofaktoren durch Lebensstiländerungen sowie die medikamentöse Therapie die Häufigkeit pektanginöser Beschwerden senken und die Prognose der Patienten verbessern ^{4, 8}. Dadurch kann eine invasive Revaskularisation unter Umständen vermieden werden. Wird aufgrund einer Zunahme der Beschwerdesymptomatik oder einer akuten Verschlechterung eine zeitnahe Intervention notwendig, müssen sowohl Patient als auch Behandler eine operative oder interventionelle Revaskularisation in Erwägung ziehen ^{3, 7}. Patienten, welche im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms durch refraktäre Angina pectoris-Beschwerden und Herzversagen, hämodynamischer Instabilität oder ventrikulären Tachykardien auffallen, bedürfen einer zeitnahen Behandlung. Sie sollten innerhalb von zwei Stunden ein Koronarangiogramm erhalten und gegebenenfalls im Anschluss an die invasive Diagnostik durch perkutane Koronarintervention (*percutaneous coronary intervention*, PCI)

revaskularisiert werden^{9, 10}. Ist der Patient hämodynamisch stabil sowie nicht in Folge eines akuten ST-Hebungs-Myokardinfarkts aufgenommen worden, kann eine Entscheidung über die Art der Revaskularisation auch zu einem späteren Zeitpunkt getroffen werden¹⁰. Die aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* und der *American Heart Association* empfehlen die Bewertung multipler Faktoren zur Auswahl der adäquaten Behandlungsform. Basierend auf der individuellen Schwere und Komplexität der KHK sowie Begleiterkrankungen und Dringlichkeit des Eingriffes soll eine Abwägung zwischen der operativen Revaskularisation mittels aortokoronarer Bypass-Operation (*coronary artery bypass grafting*, CABG) und der PCI erfolgen^{3, 6, 7}. Bei diesem Vorgehen kommt häufig der beschriebene SYNTAX-Score zum Einsatz, dessen namensgebende Studie auch Empfehlungen zur Revaskularisationstherapie der stenosierenden KHK gibt⁵. KHK-Patienten mit einem intermediären (23-32) oder hohen SYNTAX-Score (≥ 33) sollten laut SYNTAX-Studie in erster Linie durch CABG versorgt werden, sofern die klinisch-körperliche Verfassung eine Operation des Patienten zulässt. Für Patienten mit einem niedrigen SYNTAX-Score (0-22) oder einer einzelnen Stenose des LMT mit niedrigem oder intermediären Score konnte ein gleichwertiger Outcome durch PCI erreicht werden⁵. Durch die Anwendung klinischer Scores wie dem SYNTAX-Score soll die Therapieentscheidung konsistenter und einfacher gestaltet werden, jedoch kann die Entscheidung über die Art der Revaskularisation durch verschiedene Faktoren verkompliziert werden. Neben einem hohen Alter können besonders Komorbiditäten des Patienten dazu führen, dass die leitliniengerechte Therapie durch CABG aufgrund eines zu hohen erwarteten operativen Risikos abgelehnt werden muss¹¹. Zur Abschätzung des Operationsrisikos können weitere klinische Scores wie der *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE) oder das Modell der *Society of Thoracic Surgeons* (STS-Score) erhoben werden, welche das zu erwartende Risiko für schwere Komplikationen während eines herzchirurgischen Eingriffes abbilden^{12, 13}. Diese Problematik erhält eine besondere Relevanz, da bereits zum aktuellen Zeitpunkt im Zuge des demografischen Wandels die Anzahl der Patienten zugenommen hat, welche aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten nicht ohne Weiteres der Belastung einer operativen Revaskularisation durch CABG ausgesetzt werden können¹⁴. Diese Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende peri- und post-prozedurale Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, schwere Kreislaufdepression,

Endorganschädigung sowie eine hohe Mortalität^{11, 14}. Zudem sind neben Frauen vor allem Patienten über 75 Jahre in randomisierten, kontrollierten Studien unterrepräsentiert. Daher bleibt unklar, ob sich bisherige Studienergebnisse zur KHK ohne Weiteres auf die alternde Allgemeinheit anwenden lassen¹⁵. Um bei diesen herausfordernden Fällen der KHK die optimale Therapie gewährleisten zu können, wird in den Leitlinien empfohlen, die Therapieentscheidung in einem interdisziplinären Herz-Team zu beraten. Diesem sollten neben interventionellen Kardiologen auch Herzchirurgen und Kardio-Anästhesisten angehören (Klasse Ic-Empfehlung)^{3, 6}. Das Herz-Team soll Hochrisikopatienten frühzeitig identifizieren und unter Beachtung von Komorbidität, klinischer Verfassung und Schwere der KHK die individuell erfolgversprechendste Art der Revaskularisation empfehlen^{3, 6}. Die therapeutischen Möglichkeiten sollten je nach Dringlichkeit der Situation – wenn möglich unter Einbezug des Patientenwunsches – offen diskutiert werden, da neben einer chirurgischen Ablehnung des CABG, dem „surgical turn-down“, auch eine Ablehnung der Therapie durch den Patienten denkbar ist.

Deb et al. untersuchten in einem systematischen Review die vorhandene Evidenz zum Vergleich von PCI zu CABG bei Patienten mit Mehrgefäß-KHK und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion¹⁶. Sie stellten fest, dass die Studienlage zu dem genannten Hochrisikokollektiv nicht eindeutig und eine abschließende Empfehlung zu einer zu bevorzugenden Therapieform deshalb nur begrenzt möglich sei. Das Fazit der Studie orientiert sich an den Empfehlungen der SYNTAX-Studie und einer Therapieauswahl nach SYNTAX-Score, rät zusätzlich aber die PCI auch für Patienten mit hohem chirurgischen Risiko in Erwägung zu ziehen. Dabei soll – wenn nötig – der Einsatz von ventrikulären Unterstützungssystemen bedacht werden¹⁶. Diese Systeme können im Falle eines interventionsbedingten Pumpversagens die koronare und systemische Zirkulation unterstützen. Die Ergebnisse unterstreichen die allgemeine Notwendigkeit einer individuell angepassten Herangehensweise an Hochrisiko-Interventionen. Außerdem implizieren sie die Ausdehnung der Revaskularisationstherapie mittels PCI auf ausgewählte Patienten trotz hohem operativen Risiko und einer primären Indikation zu CABG.

1.2 Hochrisiko-Koronarintervention

Da sich interventionelle Techniken und Materialien der PCI in den letzten Jahrzehnten stetig weiterentwickelt haben, ist es möglich geworden, diese in zunehmend komplexeren und herausfordernden Formen der KHK einzusetzen. Dieser Fortschritt macht die PCI zur aktuell am häufigsten durchgeführten Revaskularisationsmaßnahme in der Kardiologie ¹⁷.

Bei komplexer Koronarmorphologie oder relevanter Komorbidität des Patienten ist während der perkutanen Revaskularisation häufig mit längeren und technisch aufwendigeren Eingriffen zu rechnen. Dieser Zusammenhang wird deshalb als „Hochrisiko-PCI“ beschrieben. Obwohl regelmäßig verwendet, existiert bisher keine einheitliche Definition für diesen Terminus ¹⁸. Einige Attribute, die eine PCI zu einer Hochrisiko-Intervention machen, werden weitestgehend übereinstimmend gebraucht und beschreiben Charakteristika die von einem deutlich erhöhten peri-interventionellen Risiko für Komplikationen ausgehen lassen. Einige wichtige Hochrisiko-Attribute nach Myat et al. sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Tabelle 3: Hochrisiko-Attribute einer perkutanen Koronarintervention ¹⁸.

KHK, koronare Herzerkrankung; LMT; Hauptstamm der linken Koronararterie; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Klinische Attribute	Anatomische Attribute
LVEF ≤ 30%	Mehrgefäß-KHK
Patient im kardiogenen Schock	Intervention am ungeschützten LMT
ST-Hebungs-Myokardinfarkt	Intervention von Bifurkationsstenosen
Akutes Koronarsyndrom mit instabiler Hämodynamik	Intervention des letzten verbliebenen Gefäßes
Hohes Alter ≥ 70-80 Jahre	Hoher SYNTAX-Score
Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Nierendysfunktion, pAVK, chronisch obstruktive Lungenerkrankung)	

Im Rahmen einer Hochrisiko-PCI können multiple Stent-Implantationen und Ballondilatationen zu verlängerten myokardialen Ischämie-Phasen führen, die den koronaren Blutfluss beeinträchtigen können. Hierbei kann es zu systemischer Hypotension, eingeschränkter Perfusion des Herzens oder der Entwicklung eines kardiogenen Schocks mit Kreislaufstillstand kommen ^{11, 19}. Insbesondere bei eingeschränkter linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) fehlt den betroffenen Patienten die nötige koronarphysiologische Reserve zur Aufrechterhaltung der systemischen Zirkulation. Diese Patienten weisen einen deutlich schlechteren Langzeit-Outcome mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte und einer erhöhten Mortalität auf. Sie sind zudem häufiger schwerwiegenden peri-interventionellen Komplikationen ausgesetzt ¹⁹⁻²¹. Um Patienten während einer Hochrisiko-PCI vor potentiellen Komplikationen zu schützen, kommen temporäre mechanische Unterstützungssysteme zum Einsatz. Neben den kurzfristigen peri-prozeduralen Vorteilen einer geschützten „protected PCI“, sollen die mechanischen Unterstützungssysteme auch den Langzeit-Outcome der Patienten verbessern ²². Die protected PCI ermöglicht Patienten mit hohem peri-operativen Risiko eine perkutane Revaskularisation und soll dabei die Rate an peri-interventionellen Komplikationen senken.

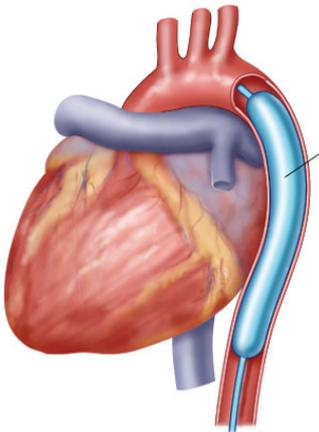
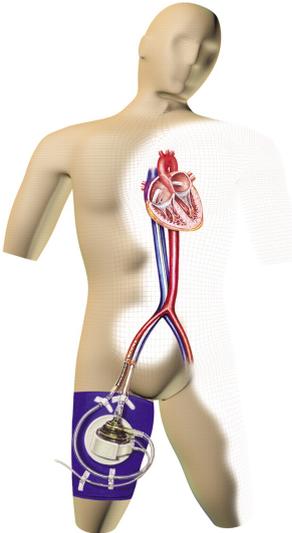
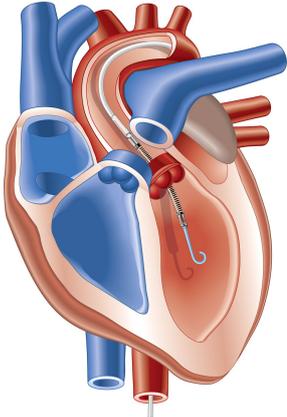
1.3 Einsatz mechanischer Unterstützungssysteme

Der Einsatz eines mechanischen Unterstützungssystems während einer Hochrisiko-PCI erhält laut Leitlinie der amerikanischen Kardiologie-Gesellschaften eine Klasse IIb-Empfehlung für ausgewählte KHK-Patienten⁶. Die für eine protected PCI geeigneten Patienten sollten dabei durch das Herz-Team identifiziert werden. Welches der mechanischen Unterstützungssysteme bei einer solchen Intervention zum Einsatz kommen sollte, ist laut aktuellen Leitlinien nicht eindeutig festgelegt. Auch eine leitlinienbasierte Definition der protected PCI ist bisher nicht vorhanden. Laut aktuellem Expertenkonsensus deutscher interventioneller Kardiologen ist eine protected PCI mit temporärer hämodynamischer Unterstützung vor allem für stabile, vornehmlich elektive oder dringende Patienten mit komplexer KHK geeignet, die aufgrund ihrer klinischen Präsentation oder vorhandener Hochrisiko-Attribute (siehe auch **Tabelle 3**) ein erhöhtes peri-operatives Risiko aufweisen und welchen daher nicht primär zu einem CABG geraten werden kann¹⁴.

Drei mechanische Unterstützungssysteme werden aktuell im Rahmen einer Hochrisiko-PCI eingesetzt: Die Intra-aortale Ballonpumpe (IABP) (verschiedene Hersteller), das TandemHeart (CardiacAssist, Pittsburgh, PA, USA) und das Impella-System (Abiomed, Danvers, MA, USA). **Tabelle 4** gibt einen Überblick über die gängigen Unterstützungssysteme. Das älteste der genannten mechanischen Unterstützungssysteme ist die IABP. Seit der Einführung der IABP 1960 wurde sie aufgrund der einfachen Implantation und Inbetriebnahme eingesetzt, um Patienten während der Revaskularisation oder im kardiogenen Schock zu stabilisieren²³. Die IABP besteht aus einem in der Aorta einliegendem Ballon, der pulssynchron in der Diastole mit Helium befüllt wird. Dadurch reduziert sich die Nachlast des Herzens und der diastolische Perfusionsdruck wird erhöht, was zu einem erhöhten Herzzeitvolumen (HZV) und erhöhter Koronarperfusion führt. Aktuelle Studien bewerten den Nutzen der IABP kritisch. Sowohl bei Patienten mit als auch ohne kardiogenen Schock konnte die IABP in den betreffenden Studien keine Verbesserung des Outcomes der Patienten vorweisen^{24, 25}. Zudem sind die hämodynamischen Effekte der IABP mit einer maximalen Steigerung des HZV von 0,5 l/min gering und die Funktion aufgrund der benötigten Puls-Synchronität anfällig für Störungen beim Auftreten von kardialen Arrhythmien¹⁸.

Das TandemHeart ist ein linksatrial-aortales Unterstützungssystem und konnte gute hämodynamische Effekte mit einer Steigerung des HZV von bis zu 5,0 l/min erzielen²⁶. Die Implantation des Systems setzt ein hohes Maß an interventioneller Erfahrung voraus. Zudem wird sowohl ein großer arterieller als auch ein großer venöser Gefäßzugang für die Kanülen des TandemHearts benötigt. Weiterhin ergeben sich durch die Notwendigkeit einer trans-septalen Punktion weitere Risiken bei der Implantation^{18, 26}. Daher werden in einer protected PCI häufig einfacher implantierbare Unterstützungssysteme wie die IABP oder die Impella 2.5 eingesetzt.

Tabelle 4: Charakteristika einiger mechanischer Unterstützungssysteme^{14, 18}.

	Intra-aortale Ballonpumpe	TandemHeart	Impella 2.5
			
	(Abbildung entnommen aus ²⁷)	(Abbildungen jeweils entnommen aus ²⁸)	
Max. Leistung	0,5 l/min	5,0 l/min	2,5 l/min
Schleusengröße	7-8 French (arteriell)	15-19 French (arteriell) 21 French (venös)	12 French (arteriell)
Zugelassene Einsatzdauer	7 Tage	14 Tage	10 Tage
Nachteile	- niedrige Flussraten - Arrhythmie-Anfälligkeit - keine aktive Pumpe (nativer Herzauswurf benötigt)	- zwei Gefäßpunktionen - Trans-septale Punktion - Gefäßkomplifikationen	- kein pulsatiler Fluss - großer Gefäßzugang - Gefäßkomplifikationen

Venös-arterielle Unterstützungssysteme, wie die extrakorporale Membranoxygenierung, erreichen deutlich höhere Auswurfleistungen als die bisher genannten Systeme, bergen aber aufgrund der benötigten Schleusengrößen ähnlich dem TandemHeart ein höheres Risiko für Gefäßkomplikationen¹⁴. Zudem kommt es durch den retrograden Rückfluss des Blutes in die Arteria femoralis während des Einsatzes des Systems zu einem unphysiologisch gerichteten Blutfluss, welcher durch eine erhöhte Wandspannung im linken Ventrikel die Nachlast zusätzlich erhöhen kann. Dies kann zu einer reduzierten Koronarperfusion sowie zu einer niedrigeren Auswurfleistung des linken Ventrikels führen und die hämodynamische Situation des Patienten verschlechtern^{14, 29}. Venös-arterielle Unterstützungssysteme bieten sich daher aus den genannten Gründen nicht für den routinemäßigen Einsatz im Rahmen einer protected PCI an^{14, 18}.

1.4 Perkutanes ventrikuläres Unterstützungssystem Impella 2.5

Die Impella 2.5 (Abiomed, Danvers, MA, USA) ist ein perkutanes ventrikuläres Unterstützungssystem (*percutaneous ventricular assist device*, pVAD), das als intravaskuläre Katheter-Pumpe durch zusätzlich generierten Blutfluss zur Entlastung des linken Ventrikels beitragen soll. Im Vergleich zur IABP sind die benötigten Gefäßzugänge für die Impella etwas größer, es wird jedoch ein ähnlich starker hämodynamischer Effekt wie beim TandemHeart erreicht ²². Die maximale Flussrate der Impella 2.5 beträgt 2,5 l/min.

1.4.1 Aufbau und Implantation der Impella 2.5

Das Impella-System besteht zum einen aus dem Impella-Controller mit einer Bedienoberfläche und zum anderen aus dem Impella-Katheter mit Verbindungskabel zum Controller (**Abbildung 1**). Im Impella-Controller selbst ist zusätzlich ein Spülsystem eingebaut, welches die Impella mit einer Mischung aus 5%-Dextrose-Lösung in Wasser und unfraktioniertem Heparin spült. Dies soll das Eintreten von Blut in den Motor der Pumpe und somit ein Verstopfen des Katheter-Systems verhindern. Eine systemische Heparinisierung des Patienten findet durch den Einsatz der Impella allerdings nicht statt.

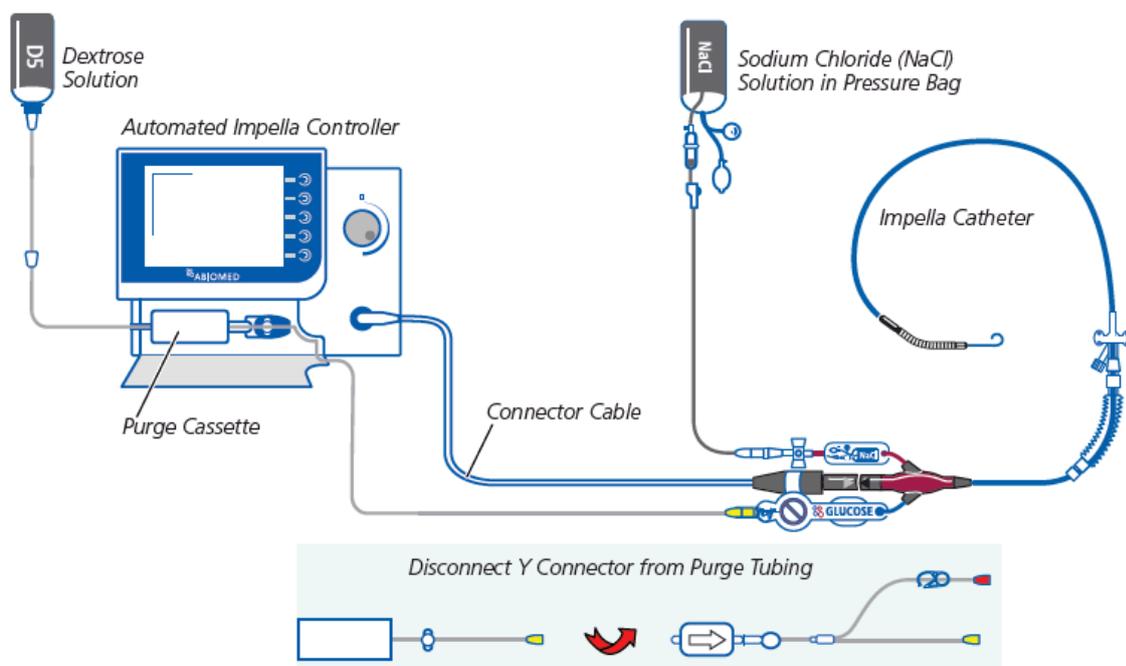


Abbildung 1: Standard-Konfiguration des Impella Systems (entnommen aus ³⁰).

Der Katheter der Impella 2.5 besteht aus einer mikro-axialen Pumpe auf einem 9 French-Katheter (**Abbildung 2**). An der breitesten Stelle im Bereich des Motors und der Kanüle hat die Impella einen Außendurchmesser von 12 French bzw. 4 mm. Die Pigtail-Spitze am Ende des Katheters nimmt eine stabilisierende Funktion bei der Positionierung der Impella im linken Ventrikel ein und soll die Passage der Aortenklappe vereinfachen. Proximal der Spitze befinden sich vier Öffnungen, durch die das Blut in die Kanüle gelangt. Noch etwas weiter proximal liegt der Auslassbereich der Impella, aus dem das durch den Motor angesaugte Blut in die Aorta ausgeworfen werden kann.



Abbildung 2: Katheter der Impella 2.5 (entnommen aus ³¹).

FR, French.

Vor der Implantation der Impella 2.5 sollte mittels Duplex-Angiographie der Durchmesser des arteriellen Zugangsgefäßes gemessen und eine relevante periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder Kalzifizierungen ausgeschlossen werden, um das Risiko von Komplikationen während der Implantation der Impella 2.5 zu senken. Zum Ausschluss relevanter Pathologien der Aortenklappe oder eines intraventrikulären Thrombus, sollte bei allen Patienten vor der Implantation der Impella 2.5 eine Echokardiographie durchgeführt werden.

Als Gefäßzugang dient die Arteria femoralis communis. Ein Pigtail-Katheter wird hierzu nach Vordilatation des Zugangs (5-8 Fr) über das arterielle Gefäßsystem retrograd bis in den linken Ventrikel vorgeschoben und dient als Schiene für einen Führungsdraht bis in das linke Herz. Anschließend wird der Katheter entfernt und die Impella 2.5 unter Durchleuchtung über den Führungsdraht vorgeschoben.

Die korrekte Lage der Impella ist erreicht, wenn die Röntgen-Markierung auf dem Katheter-Schaft etwa auf Höhe des Aortenklappen-Anulus zum Liegen kommt. Der Einlassbereich befindet sich dann im linken Ventrikel und der Auslassbereich im Aortenbogen oberhalb der Aortenklappe. Die Katheterspitze sollte in Richtung der Herzspitze zeigen und das Endokard sowie die Mitralklappe nicht berühren oder behindern. Die korrekte Lage der Impella ist in **Abbildung 3** dargestellt.

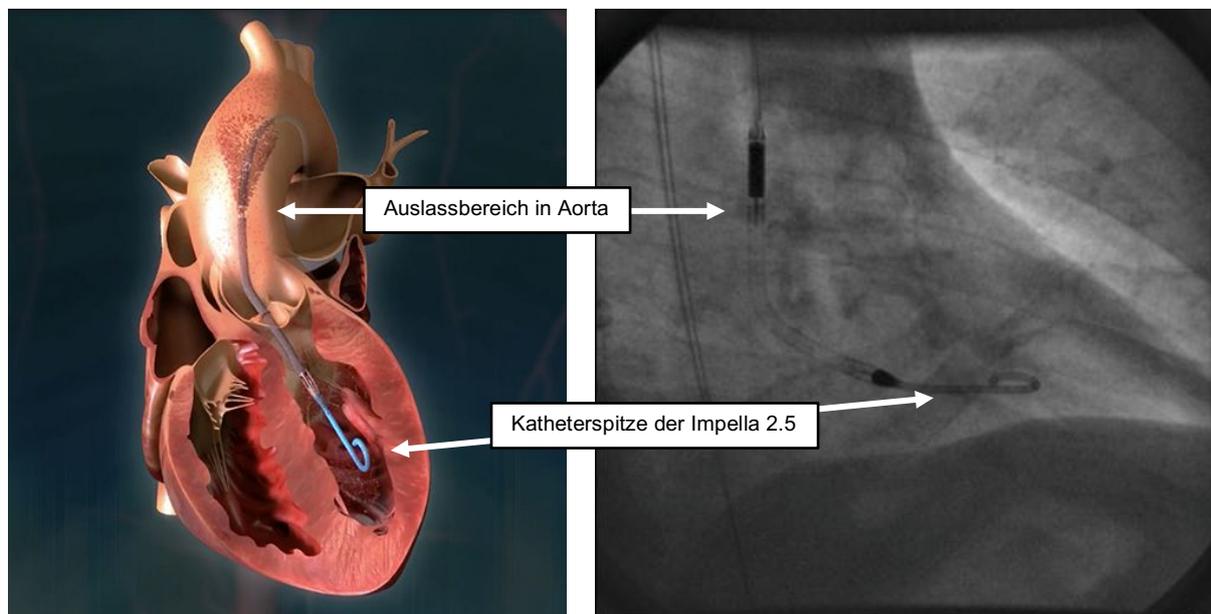


Abbildung 3: Korrekte Lage der Impella 2.5 im linken Ventrikel.

Links im grafischen Modell (modifiziert nach ³²); rechts unter Durchleuchtung (entnommen aus ³³).

Zur Entwöhnung des Patienten von der Unterstützung des linken Ventrikels durch die Impella 2.5 wird die Flussrate der Pumpe sukzessive reduziert und die Impella nach Abschalten des Motors mit der Schleuse aus dem Gefäß entfernt. Der Gefäßzugang wird entweder mit Hilfe von Gefäßverschluss-Systemen (z.B. Perclose Proglide, Abbott, Abbott Park, Illinois, USA) versorgt oder durch manuelle Kompression verschlossen.

1.4.2 Hämodynamische Effekte der Impella 2.5

Verschiedene Mechanismen tragen zu den hämodynamischen Effekten des Impella-Systems bei und sollen einer Kreislauf-Instabilität des Patienten während einer protected PCI vorbeugen (**Abbildung 4**). Die Impella 2.5 bewirkt zunächst sowohl eine Abnahme des linksventrikulären end-diastolischen Volumens als auch des end-diastolischen Druckes wodurch die Wandspannung des linken Ventrikels gesenkt wird ³⁴. Die resultierende Abnahme des mikrovaskulären Widerstandes im Myokard hat eine Verbesserung der Koronarperfusion und höhere Sauerstoffzufuhr des Herzmuskels zur Folge ^{34, 35}. Des Weiteren wird durch den Einsatz des pVAD eine Reduktion der mechanischen Arbeit des Herzens erreicht, welche neben der reduzierten Wandspannung zusätzlich zur Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs führt. Über diesen Mechanismus soll die Impella 2.5 zu einer Reduktion des untergehenden Myokards während einer möglichen Ischämie beitragen ^{36, 37}. Die durch das System erhöhte kardiale Auswurfleistung des linken Ventrikels sorgt für eine Aufrechterhaltung bzw. Steigerung des mittleren arteriellen Drucks und soll dadurch sowohl eine Stabilisierung der koronaren Perfusion als auch eine suffiziente Perfusion der Endorgane ermöglichen ³⁸⁻⁴⁰. Zusammengefasst wird das HZV des Patienten durch die Impella 2.5 erhöht, während die Eigenarbeit des Herzens sowie der Sauerstoffverbrauch gesenkt werden ³⁴⁻³⁷.

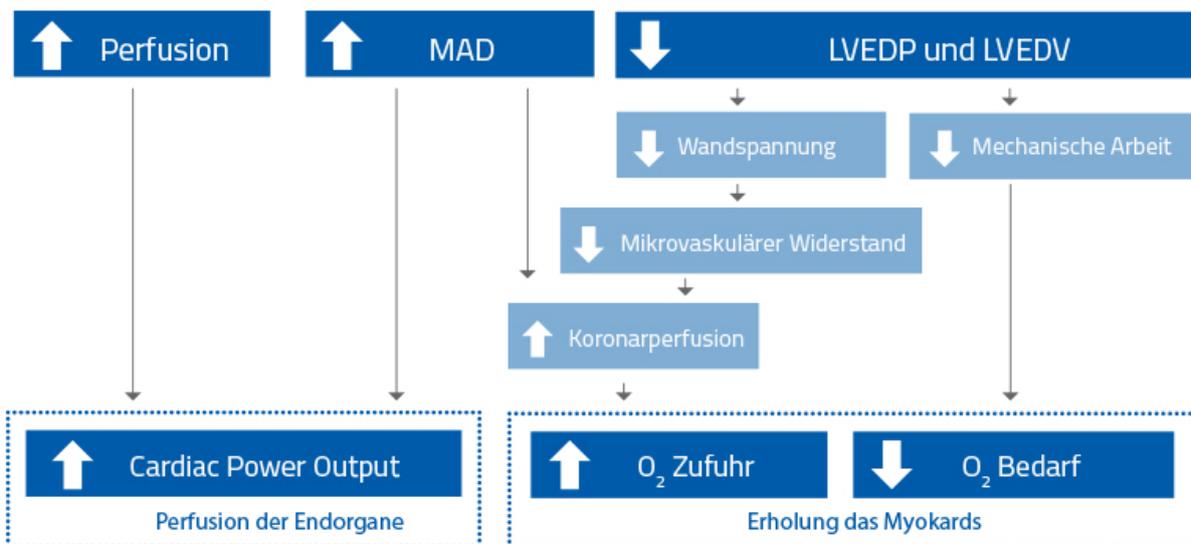


Abbildung 4: Auswirkungen der Impella 2.5 auf das Herz (entnommen aus ⁴¹).

LVEDP, linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen;
MAD, mittlerer arterieller Druck.

1.4.3 Mögliche Komplikationen der Impella 2.5

Während der Implantation und Inbetriebnahme der Impella 2.5 im Zuge einer protected PCI kann es zu Komplikationen kommen. Hier sind vor allem Komplikationen an den Gefäßen wie Perforation, Ruptur, Dissektion oder arteriovenöse Fisteln zu nennen, die in bisherigen Studien in 4,9% der Patienten aufgetreten sind ⁴². Schwere Blutungen sind hingegen bei 7,1% der Patienten beobachtet worden ⁴². Im Falle einer Nachblutung ist jedoch häufig die Kompression der Punktionsstelle ausreichend. Eine gefäßchirurgische Intervention aufgrund einer Gefäßkomplikation ist in der Zulassungsstudie der Impella bei 0,9% der Patienten notwendig gewesen ⁴⁰. Ursächlich für diese Komplikationen sind überwiegend die Wahl zu großer Schleusen für den Gefäßzugang, fehlerhafte Punktionstechnik oder bereits stark kompromittierte Gefäße, beispielsweise bei pAVK und starker Kalzifizierungen der Femoralarterien ⁴³. Die Komplikationsrate lässt sich verringern, wenn vor Punktion eine sorgfältige Angiographie des zu punktierenden Gefäßes vorangestellt und Gefäßverschluss-Systeme eingesetzt werden. Die Punktion bei besonders komplexen Fällen sollte zudem einem erfahrenen Behandler überlassen werden ^{14, 44}.

Eine weitere potentielle Komplikation stellt eine durch die Impella induzierte Hämolyse dar, welche allerdings aufgrund des temporären Einsatzes im Rahmen einer protected PCI keine besondere Relevanz hat ¹⁴. Dennoch wurden milde Formen der Hämolyse ohne Indikation für eine Therapie bei 10% der Patienten beobachtet während bei längerem Einsatz der Impella im kardiogenen Schock 7,5% der Patienten eine manifeste, therapiebedürftige Hämolyse erlitten ^{39, 45}.

Fehlfunktionen der Impella 2.5 während der protected PCI wurden in Studien bisher nicht berichtet, sind allerdings bei längerem Einsatz in Patienten mit kardiogenem Schock bei 2,5% der Patienten beobachtet worden ⁴⁵.

Trotz der heparinhaltigen Spüllösung ist eine Thrombus-Bildung im Impella-System denkbar. Dies ist am ehesten bei einem Stillstand des pVAD oder einer verringerten Pumpleistung des Motors zu erwarten. Ist die Ursache eines Stillstandes nicht in kürzester Zeit zu beheben, so muss der Katheter zurückgezogen und die Impella zur Sicherheit des Patienten explantiert werden ¹⁴. Auch im Falle einer Dislokation des Impella-Katheters muss das gesamte System sofort explantiert werden ¹⁴.

1.4.4 Hochrisiko-Koronarintervention mit der Impella 2.5

Erste beobachtende Studien mit kleinen Fallzahlen zum Einsatz der Impella 2.5 zeigten verbesserte hämodynamische Effekte der Impella während und nach einer protected PCI^{39, 46, 47}. Die PROTECT I-Studie, als eine der ersten Pilotstudien, untersuchte den Einsatz der Impella 2.5 bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF ($\leq 35\%$), die sich einer Hochrisiko-PCI unterzogen. Die Untersucher beschrieben die hämodynamische Unterstützung durch das pVAD mit einer mittleren Flussrate des Systems von $2,2 \pm 0,3$ l/min sowie Implantation und Nutzung ohne das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen³⁹.

Die PROTECT II-Studie berichtete als erste und momentan auch einzige kontrolliert-randomisierte Studie Ergebnisse zu dem Outcome der Patienten nach protected PCI mit Impella 2.5 im Vergleich zur IABP⁴⁰. Einschlusskriterium war ebenfalls eine hochgradig eingeschränkte LVEF. Die technisch bedingten höheren Flussraten der Impella 2.5 im Vergleich zur IABP bewirkten im Rahmen der Studie eine verbesserte peri-interventionelle hämodynamische Unterstützung. Diese wurde gemessen an einer signifikant geringeren maximalen Abnahme des *cardiac power output* während der Intervention (Impella 2.5 $-0,04 \pm 0,24$ Watt vs. IABP $-0,14 \pm 0,27$ Watt, $p < 0,01$)⁴⁰. Als primärer Endpunkt wurde die Inzidenz von *major adverse events* (MAE) nach einem Follow-Up von 30 und 90 Tagen untersucht. Dieser kombinierte Endpunkt bestand zum einen aus den *major adverse cardiac and cerebrovascular events* (MACCE), welche die Ereignisse Mortalität, Myokardinfarkt, ischämischer Insult und erneute Revaskularisationsmaßnahme beinhalteten. Zum anderen wurden noch weitere unerwünschte peri-interventionelle Ereignisse wie die Notwendigkeit von herz- oder gefäßchirurgischen Operationen, akutes Nierenversagen (ANV), kardiopulmonale Wiederbelebung oder ventrikuläre Tachykardien, Schädigungen der Aortenklappe und der angiografische Misserfolg berücksichtigt⁴⁰. Im 30-Tage Follow-up konnte keines der beiden Unterstützungssysteme einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf die Häufigkeit von MAE zeigen (35,1% vs. 40,1%, $p > 0,05$). Nach 90-Tagen wiesen die Impella-unterstützten Patienten im Vergleich zur PCI mit IABP einen Trend zu niedrigeren MAE-Raten auf, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte initial jedoch nicht gezeigt werden (40,6% vs. 49,3%, $p = 0,066$)⁴⁰.

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die PROTECT-II-Studie frühzeitig beendet wurde, da sich zwischen den beiden Untersuchungsarmen unerwartete interventionelle Unterschiede im Einsatz der Rotationsatherektomie zeigten. Die vermehrte Anwendung dieser Technik bei Impella-unterstützten Patienten der Studie hatte in Zwischenanalysen die Inzidenz des primären Endpunktes beeinflusst. Dies führte schlussendlich zur frühzeitigen Einstellung der Studie ⁴⁸. Anschließend wurde im Rahmen einer Substudie der PROTECT-II eine erneute Auswertung der Daten vorgenommen. Mit einer überarbeiteten Definition des Ereignisses Myokardinfarkt für den primären Endpunkt MAE konnte man nun zeigen, dass sich die Inzidenzen der MAE nach 90 Tagen signifikant zu Gunsten der Impella 2.5-Patienten unterschieden (37% vs. 49%, $p < 0,05$) ⁴⁹. Da es sich bei MAE um einen kombinierten Endpunkt handelte, wurden die Daten der PROTECT-II außerdem gezielt nach der Inzidenz von MACCE untersucht. Auch hier zeigte sich in Folge ein signifikant verbesserter Outcome der Patienten nach protected PCI mit Impella 2.5 verglichen zur PCI mit IABP (22% vs. 31% MACCE, $p < 0,05$) ⁴⁹. Obwohl der Einsatz der Impella 2.5 einen Prädiktor für MAE-freies Überleben darstellte (OR, 0,75; 95% KI, 0,61-0,92; $p < 0,01$), konnte zwischen den beiden Unterstützungssystemen kein Unterschied in der Mortalität oder dem Auftreten von Myokardinfarkten festgestellt werden ⁴⁹. Zur Untersuchung der Ergebnisse aus der PROTECT II-Studie auf ihre Anwendbarkeit im klinischen Alltag, verglichen Cohen et al. Daten von 339 Patienten aus einer eigenen Observationsstudie, dem USpella-Register, mit den Patienten aus der kontrolliert-randomisierten Studie ³⁸. Sie bezeichneten die interventionellen Ergebnisse sowie den Outcome der Impella-Patienten in beiden Studien als vergleichbar. Zudem berichteten sie verbesserte Interventionsergebnisse ihrer Impella-unterstützten Patienten in Form einer hohen angiografischen Erfolgsrate von 99% sowie einer mittleren Reduktion des SYNTAX-Score von 36 ± 15 auf 18 ± 15 Punkte ($p < 0,0001$) ⁵⁰. Eine Metaanalyse zur Effektivität und Sicherheit der Impella während der protected PCI bestätigte die Verbesserung der interventionellen Ergebnisse durch den Einsatz des pVAD und berichtete ähnlich gute angiografische Erfolgsraten von 90-100% ³⁷. Des Weiteren zeigte auch die Metaanalyse eine vorteilhafte hämodynamische Unterstützung durch die Impella mit Flussraten von durchschnittlich 2,1 l/min und einer Steigerung des mittleren arteriellen Drucks während des Einsatzes des pVAD um bis zu 9 mmHg. Die Autoren kritisierten allerdings die weiterhin limitierte Studienlage zum Einsatz des pVAD bei Hochrisiko-PCI ³⁷. Zusätzlich ist anzumerken,

dass die Impella 2.5 als pVAD bei protected PCI bisher fast ausschließlich mit der IABP verglichen wurde. Die IABP kommt jedoch mittlerweile in Deutschland aufgrund der aktuellen Studienlage nur noch selten zum Einsatz^{18, 24, 25, 49}. Von einer routinemäßigen Implantation der IABP wird in der aktuellen Leitlinie der ESC zum Management des akuten Myokardinfarktes abgeraten, während konkrete Empfehlungen in Bezug auf Impella weiterhin nicht existieren⁹.

Neben den bereits erwähnten positiven hämodynamischen Effekten des Impella-Systems, berichteten Flaherty et al. von einem protektiven Effekt des pVAD auf die Nierenfunktion nach Hochrisiko-PCI. Patienten mit Impella 2.5-Unterstützung zeigten in Folge der Intervention signifikant niedrigere Raten von ANV im Vergleich zu nicht-unterstützten Patienten (5,2% vs. 27,8%, $p < 0,001$). Dieser Effekt soll sowohl unabhängig von einer bereits bestehenden chronischen Niereninsuffizienz (CNI) (OR, 0,63; 95% KI, 0,25-0,83; $p < 0,05$) als auch von einer eingeschränkten LVEF vor Intervention des Patienten sein (OR, 0,16; 95% KI, 0,12-0,28; $p < 0,001$)⁵¹.

Während zum jetzigen Zeitpunkt die hämodynamischen Effekte der Impella 2.5 durch Studien belegt sind, können beobachtende Studien die Vorteile des pVAD-Einsatzes auf den Verlauf der Patienten nur andeuten^{18, 37, 40, 51}. Diese limitierte Studienlage sowie die fehlende Erwähnung in aktuellen Leitlinien-Empfehlungen als Folge der niedrigen Evidenz spiegeln die bestehende Unsicherheit in Bezug auf protected PCI mit Impella 2.5 wieder.

1.5 Fragestellung

Die Studienlage zum Einsatz der Impella 2.5 bei der Hochrisiko-PCI ist aktuell nicht eindeutig. Es existieren nur wenige randomisierte Studien, die den Langzeit-Outcome von Patienten nach Hochrisiko-PCI untersucht haben. Alle diese Studien nutzen zudem die heute wenig relevante IABP als Kontrolle. Studien zum direkten Vergleich der protected PCI mit der Hochrisiko-PCI ohne pVAD fehlen vollständig. Ziel dieser Studie ist daher, den Langzeit-Outcome von Hochrisikopatienten nach protected PCI mit dem Outcome von Patienten zu vergleichen, die eine Hochrisiko-PCI ohne ein pVAD erhalten haben. Hierzu wurde die Inzidenz von MACCE innerhalb eines Jahres nach Intervention sowie intra-hospitale MACCE und die Rate unerwünschter Ereignisse erhoben.

Das retrospektive Studiendesign ist als Kompromiss im Hinblick auf die ethischen Herausforderungen einer Randomisierung von Hochrisikopatienten zu verstehen. Aus diesem Grund wurde auf ein prospektives Design der Studie verzichtet und auf eine retrospektive Auswertung der zeitlich unabhängig voneinander erhobenen Patientengruppen ausgewichen. Zur Vermeidung eines Selektionsfehlers bei der Therapiezuweisung wurde ein retrospektives Patientenkollektiv unmittelbar vor Einführung der protected PCI in der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim als Vergleichsgruppe gewählt. Durch die Einteilung in Zeiträume vor und nach Einführung der Impella 2.5 wurde versucht, in beiden Interventionsgruppen ein möglichst ähnliches und unbeeinflusstes Patientenkollektiv einzuschließen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive, beobachtende, monozentrische Studie, welche durch die Medizinische Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg geprüft und genehmigt wurde (Aktenzeichen 2016-862R-MA).

Untersucht wurde der Outcome von Patienten mit Mehrgefäß-KHK und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ($LVEF \leq 35\%$) nach protected PCI mit Impella 2.5-Unterstützung im Vergleich zur PCI ohne mechanisches Unterstützungssystem („unprotected PCI“). Eine Mehrgefäß-KHK war definiert als das Vorhandensein von Stenosen $\geq 75\%$ des luminalen Durchmessers in zwei oder mehr epikardialen Koronararterien und/oder einer Stenose $\geq 50\%$ des LMT.

Im Oktober 2015 wurde das Therapiekonzept der protected PCI mit der Impella 2.5 (Abiomed, Danvers, MA, USA) in der kardiologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim eingeführt. Die Implementierung erfolgte im Rahmen eines Impella-Programmes, dass die strukturierte Auswahl und Behandlung von Patienten anhand von *standard operating procedures* (SOPs) umfasste. Infolge dessen erfolgte die Behandlung aller Patienten mit o.g. Charakteristika als protected PCI, außer es lagen Kontraindikationen gegen die Impella vor. Nach der Einführung der protected PCI wurden in einem Zeitraum von zwölf Monaten konsekutiv Patienten mit einer Mehrgefäß-KHK und hochgradig eingeschränkter LVEF in die Studie eingeschlossen, welche mittels protected PCI mit dem pVAD Impella 2.5 behandelt wurden. Diese Kohorte wurde retrospektiv mit Patienten verglichen, welche vor der Einführung der protected PCI in einem Zeitraum von zwölf Monaten mit Mehrgefäß-KHK und hochgradig eingeschränkter LVEF aufgenommen wurden. Diese Patienten erhielten eine unprotected PCI ohne ein pVAD.

Bei Patienten mit einer elektiven Indikation für eine Revaskularisation wurde im Herz-Team über die Therapie beraten und gemeinsam mit dem Patienten eine Entscheidung getroffen. Zu dem Herz-Team gehörten ein/e interventioneller/e Kardiologe/in, ein/e Herzchirurg/in und ein/e kardiologisch erfahrener/e Anästhesist/in.

Die Eignung für eine protected PCI wurde in jedem Fall durch zwei erfahrene interventionelle Kardiologen/innen geprüft. Dabei wurden sowohl Schwere und Komplexität der KHK des Patienten als auch Komorbiditäten des Patienten und dessen Präferenz für eine Revaskularisationsmethode berücksichtigt. Alle vor der Einführung der protected PCI in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden retrospektiv durch dieselben interventionellen Kardiologen begutachtet und waren ebenfalls für eine protected PCI mit der Impella 2.5 geeignet.

Das Studiendesign ist in **Abbildung 5** schematisch dargestellt.

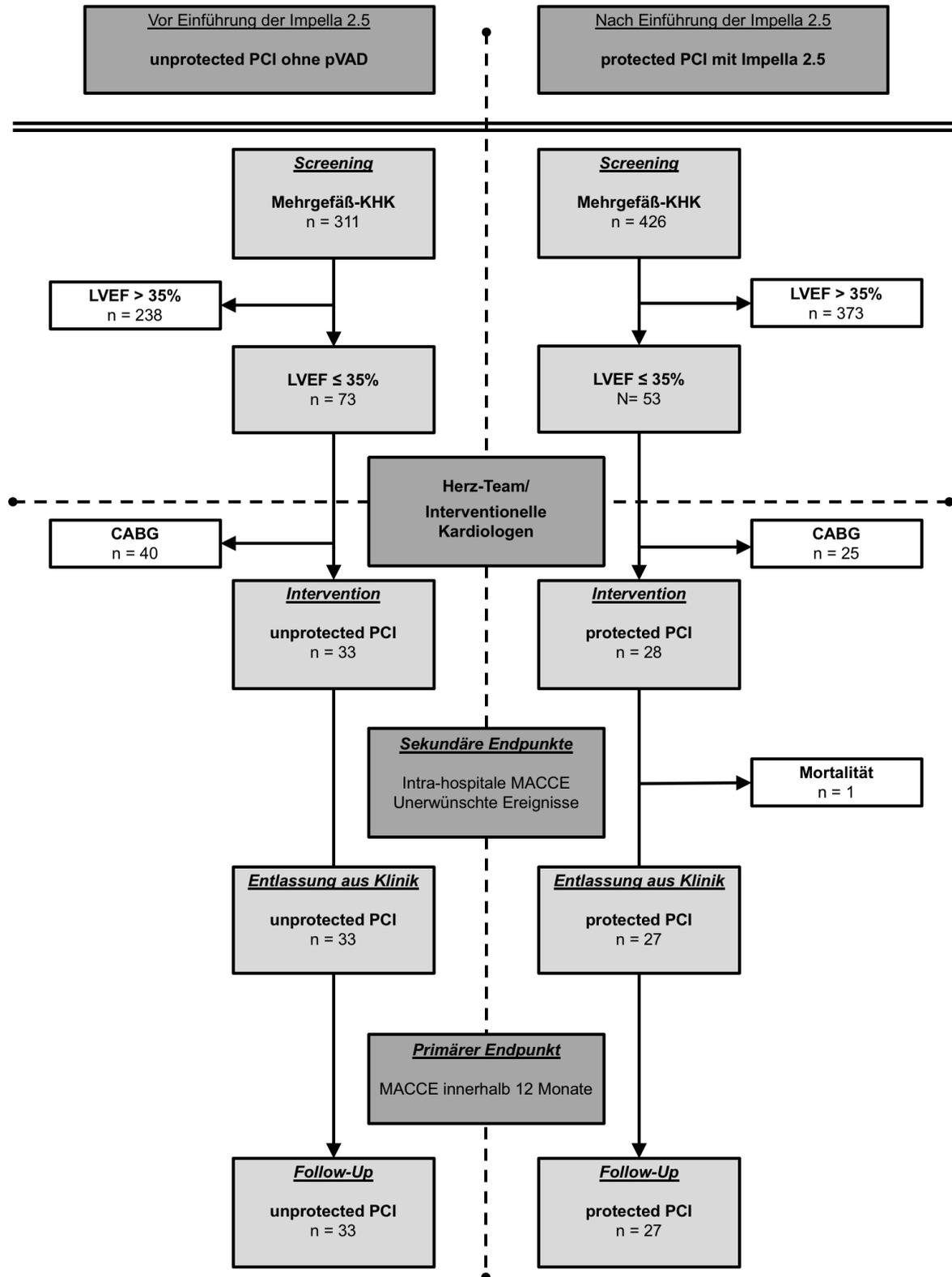


Abbildung 5: Studiendesign.

CABG, aortokoronare Bypass-Operation; KHK, koronare Herzerkrankung; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; PCI, perkutane Koronarintervention; pVAD, perkutanes ventrikuläres Unterstützungssystem.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien.

KHK, koronare Herzerkrankung; LMT, Hauptstamm der linken Koronararterie; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit.

	Mehrgefäß-KHK	Stenose $\geq 75\%$ in zwei oder mehr epikardialen Koronararterien und/oder Stenose $\geq 50\%$ des LMT
<u>Einschlusskriterien</u>	Hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion	LVEF $\leq 35\%$ in der Echokardiographie vor Intervention.
	Eignung des Patienten für die Implantation einer Impella 2.5	Keine Kontraindikationen (siehe Ausschlusskriterien)
		systolischer Blutdruck < 90 mmHg für mehr als 30 Minuten und/oder Kardiogener Schock therapeutische Maßnahmen benötigt zur Erhaltung eines systolischen Blutdrucks über oder gleich 90 mmHg.
<u>Ausschlusskriterien</u>	Kontraindikationen der Impella 2.5	Muraler Thrombus des linken Ventrikels mechanische Aortenklappenprothese Aortenklappenstenose (Klappenöffnungsfläche $\leq 0,6$ cm ²) Aortenklappeninsuffizienz (moderat oder schwer) Schwere pAVK der Arteria femoralis communis Angeborene Defekte des Herz-Septums Ruptur des linken Ventrikels Herzbeuteltamponade

2.1.2 Endpunkte

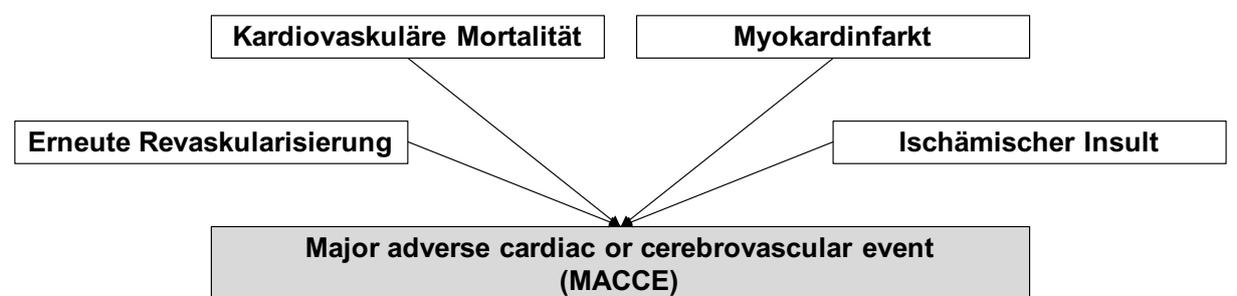
Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten eines MACCE innerhalb eines Jahres nach Intervention definiert. **Tabelle 6** zeigt die MACCE-Kriterien sowie die Zusammensetzung des primären Endpunktes.

Tabelle 6: MACCE-Kriterien und Zusammensetzung des primären Endpunktes.

CABG, aortokoronare Bypass-Operation; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; PCI, perkutane Koronarintervention.

Kardiovaskuläre Mortalität	Tod durch Myokardinfarkt, plötzlichen Herztod, Herzversagen, ischämischem Insult, kardiovaskuläre Eingriffe oder Blutungen sowie andere kardiovaskuläre Ursachen.
Myokardinfarkt	Erhöhung des Troponins oder der CK-MB um mindestens das doppelte des oberen Referenzwertes. Die Laborwerte-Erhöhung muss einhergehen mit Ischämie-Symptomatik im Sinne einer Angina pectoris oder der Entwicklung eines pathologischen Q oder ST-Strecken-Veränderungen im EKG.
Erneute Revaskularisation	Notwendigkeit einer erneuten Therapie zur Revaskularisation durch PCI oder CABG. Unabhängig davon ob eine bereits behandelte Läsion das Ziel der Revaskularisationsmaßnahme war oder nicht.
Ischämischer Insult	Permanentes (länger als 24 Stunden andauerndes), fokales oder global neurologisches Defizit, welches durch eine neurologische Untersuchung und Nachweis in der Bildgebung festgestellt wurde.



Sekundäre Endpunkte

- 1 Auftreten eines intra-hospitalen MACCE während der PCI oder des Krankenhausaufenthaltes (siehe **Tabelle 6**).
- 2 Auftreten eines unerwünschten Ereignisses während der PCI oder des Krankenhausaufenthaltes. **Tabelle 7** zeigt die betreffenden Ereignisse.

Tabelle 7: Unerwünschte Ereignisse und deren Definitionen.

Kardiale Arrhythmien und/oder kardiopulmonale Wiederbelebung	anhaltende ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern oder Vorhofflimmern mit der Notwendigkeit einer medikamentösen/elektrischen Kardioversion oder kardiopulmonaler Wiederbelebung.
Akutes Nierenversagen ⁵²	Stadium 1: Anstieg des Serum-Kreatinins von $\geq 0,3$ mg/dl oder um das 1,5 bis 1,9-fache des Ausgangswertes.
	Stadium 2: Anstieg des Serum-Kreatinins um das 2,0 bis 2,9-fache des Ausgangswertes.
	Stadium 3: Anstieg von größer oder gleich dem 3-fachen des Ausgangswertes oder ein Serum-Kreatinin von $> 4,0$ mg/dl mit einem Anstieg von $> 0,5$ mg/dl oder der Notwendigkeit einer Dialyse oder Hämofiltration während des Krankenhausaufenthaltes.
Dissektion einer Koronararterie oder der Aorta	Angiographisch, CT-morphologisch oder durch Schluckechokardiographie nachgewiesene Dissektion der genannten Gefäße
Herz- oder Gefäßoperation	Beinhaltet alle operativen Eingriffe an Herz und Gefäßen.
Lungenödem	Radiologisch oder klinisch diagnostiziert
Perikarderguss	Echokardiographisch nachgewiesen
Einsatzes eines mechanischen Unterstützungssystems	Einsatz eines zusätzlichen mechanischen Unterstützungssystems bei Krankenhausaufenthalt

2.2 Durchführung

2.2.1 Datenerhebung

Zur Erhebung der Patientendaten wurden das klinikinterne Archivierungssystem und die jeweiligen Patientenakten herangezogen. Die interventionellen Daten sowie die Interventionsergebnisse wurden mit Hilfe der Interventionsprotokolle der jeweiligen PCI erhoben. Alle im Verlauf der Studie erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel gesammelt und archiviert.

Die benötigten Daten zur Ermittlung des SYNTAX-I-Scores wurden den Protokollen der jeweiligen PCI entnommen und mit den betreffenden Filmen des Koronarangiogramms abgeglichen. Der Score wurde anschließend mit Hilfe des offiziellen Online-Kalkulators der „Syntax Score Working Group“ errechnet (<http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm>; letzter Zugriff: Mai 2017) ⁵. Der EuroSCORE II wurde unter Verwendung des frei verfügbaren EuroSCORE II-Kalkulators der „EuroSCORE Study Group“ ermittelt (<http://www.euroscore.org/calc.html>; letzter Zugriff: November 2016) ¹². Die Eingabe der Daten in beide Kalkulatoren geschah stets in anonymisierter Form.

CNI wurde als eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ definiert und wie in **Tabelle 8** dargestellt nach den Kriterien der KDIGO in weitere Schweregrade unterteilt ⁵³.

Tabelle 8: Klassifizierung der chronischen Niereninsuffizienz nach der glomerulären Filtrationsrate (GFR) des Patienten, modifiziert nach ⁵³.

Chronische Niereninsuffizienz	GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$
Mild	GFR 45-59 ml/min/1,73m ²
Moderat	GFR 30-44 ml/min/1,73m ²
Schwer	GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$

2.2.2 Perkutane Koronarintervention

Die PCI wurde bei allen Patienten nach aktuellen Leitlinien zur PCI sowie nach Ermessen der behandelnden interventionellen Kardiologen durchgeführt ⁶. Das Ziel der PCI war eine vollständige Revaskularisation der betroffenen Gefäße mit Ausnahme von chronisch verschlossenen Koronararterien.

Epikardiale Koronargefäße oder Koronarsegmente wurden als signifikant betroffen betrachtet, wenn sie luminale Stenosen mit einem um mindestens 75% eingeengten Lumen aufwiesen. Einzig der LMT wurde bereits ab einer Stenosierung von mindestens 50% als signifikant betroffen erachtet.

Eine residuale Stenose war definiert als inkomplette Revaskularisation einer signifikanten Stenose mit verbleibender Stenosierung nach PCI von mindestens 10% des Gesamtlumens des Gefäßes an der Läsion ⁶.

Als angiografischer Erfolg galt eine PCI ohne residuale Stenosen. Patienten mit angiografischem Erfolg und ausbleibendem Erreichen des primären Endpunktes MACCE wurden als prozeduraler Erfolg angesehen.

2.2.3 Follow-Up

Das Follow-Up wurde zwölf Monate nach PCI telefonisch durchgeführt. Zuvor erfolgte eine postalische Kontaktaufnahme. Erfragt wurden die bereits definierten Kriterien des primären Endpunktes MACCE.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von SAS (Version 9.04, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt.

Kontinuierliche, normalverteilte Variablen werden als Mittelwerte (M) mit Standardabweichung (*standard deviation*, SD) berichtet. Nicht-normalverteilte, kontinuierliche Variablen werden als Median mit Interquartilsabstand (IQA) dargestellt. Diskrete Variablen werden als Häufigkeiten mit Prozentzahlen aufgeführt. Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt.

Zum Vergleich kontinuierlicher Variablen zwischen den Gruppen wurde je nach Verteilungsmuster entweder der Student's t-Test bei normalverteilten oder der Kruskal-Wallis-Test bei nicht-normalverteilten Variablen durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Exakt-Test wurde durchgeführt, um bei diskreten Variablen Unterschiede zwischen den Gruppen zu erfassen.

Die Wahrscheinlichkeiten ein MACCE innerhalb eines Jahres nach Intervention oder innerhalb des Krankenhausaufenthaltes zu erleiden, wurden mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Die Unterschiede der MACCE-Wahrscheinlichkeit zwischen den beiden Interventionsgruppen wurden dabei mittels log-rank-Testung ermittelt.

Zur Identifizierung von Prädiktoren für den primären Endpunkt MACCE wurden binär logistische Regressionen durchgeführt. Zunächst wurden relevante Variablen mit bekanntem Einfluss auf MACCE univariat auf ihren Einfluss auf den Endpunkt getestet. Diejenigen Variablen mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ in der univariaten Analyse wurden anschließend in ein multivariates Regressions-Modell aufgenommen und auf ihren Einfluss auf MACCE getestet. Für die Identifizierung von Prädiktoren für das unerwünschte Ereignis ANV wurden ebenfalls binär logistische Regressionen nach demselben soeben beschriebenen Vorgehen ausgeführt. Getestet wurden relevante Variablen mit bekanntem Einfluss auf ANV. Berichtet werden die Ergebnisse der Regressionen in Form der *Odds Ratios* (OR) sowie deren Konfidenzintervalle (KI) mit 95%-Konfidenzniveau.

Bei allen statistischen Tests wurde zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation

Es wurden insgesamt 61 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von ihnen wurden 28 Patienten (45,9%) mit protected PCI unter Einsatz der Impella 2.5 behandelt, während sich 33 Patienten (54,1%) einer unprotected PCI ohne pVAD unterzogen. Das durchschnittliche Alter betrug $70,7 \pm 10,9$ Jahre und die Studienpopulation bestand zu 83,6% (n=51) aus Männern. Der Anteil an männlichen Probanden war signifikant höher in der Gruppe der protected PCI-Patienten (96,4% vs. 72,7%, $p < 0,05$).

Die durchschnittliche LVEF betrug $29,4 \pm 6,5\%$ und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes lag im Median bei 6,0 Tagen (IQA, 3,0-11,0). Bei Vorstellung im Krankenhaus wurden 36 Patienten (59%) notfallmäßig im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms aufgenommen, während 25 Patienten (41%) elektiv therapiert wurden (**Abbildung 6**). Die Anteile der Interventionsindikationen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

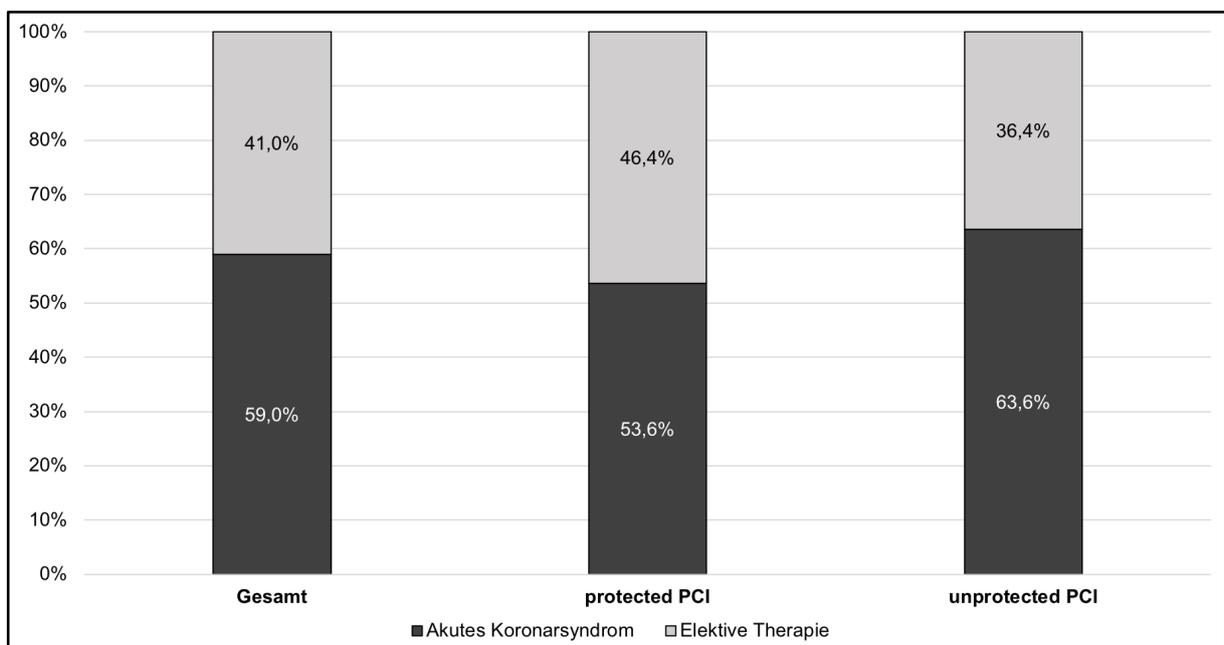


Abbildung 6: Kumulative Darstellung der Indikationen für die perkutane Koronarintervention (PCI).

Zwischen den Interventionsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied in den Anteilen der Interventionsindikationen festgestellt werden.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren gleichmäßig verteilt. Einzig in der Prävalenz der Hyperlipidämie gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (protected PCI 96,4% vs. unprotected PCI 63,6%, $p < 0,01$). Insgesamt litten 48 Patienten (78,7%) an arterieller Hypertonie und 23 (37,7%) an Diabetes mellitus. Zudem waren 27 Patienten (44,3%) in der Studienpopulation Raucher. Fünf Patienten (8,2%), welche alle in der protected PCI-Gruppe zu finden waren, wurden zuvor schon einmal mittels CABG revaskularisiert (17,9% vs. 0%, $p < 0,05$).

Bei Aufnahme litten insgesamt 19 Patienten (32,2%) an einer CNI. Protected PCI-Patienten zeigten hier signifikant häufiger eine schwere Verlaufsform dieser Erkrankung mit einer $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (18,5% vs. 0%, $p < 0,05$). Der EuroSCORE II betrug in der Studienpopulation im Durchschnitt $7,4 \pm 6,6$ und war signifikant höher unter unprotected PCI-Patienten ($5,0 \pm 4,7$ vs. $9,4 \pm 7,3$, $p < 0,01$).

Durchschnittlich waren in dem untersuchten Patientenkollektiv $2,8 \pm 0,8$ Koronargefäße beziehungsweise $5,5 \pm 3,0$ Koronarsegmente durch signifikante Stenosen betroffen. In der protected PCI-Gruppe waren im Durchschnitt mehr Gefäße ($3,3 \pm 0,6$ vs. $2,4 \pm 0,7$, $p < 0,001$) und Segmente ($7,3 \pm 2,6$ vs. $4,0 \pm 2,6$, $p < 0,001$) betroffen, als in der unprotected PCI-Gruppe. Dies war maßgeblich bedingt durch einen höheren Anteil von signifikanten Stenosen des Ramus interventricularis anterior (92,9% vs. 72,7%, $p < 0,05$) und der Arteria coronaria dextra (82,1% vs. 51,5%, $p < 0,05$) in der protected PCI-Gruppe. Der LMT war insgesamt bei 25 Patienten (41,0%) signifikant stenosierte. Der durchschnittliche SYNTAX-I-Score aller Patienten betrug $28,4 \pm 13,7$ und ist nach SYNTAX-Studie als intermediär anzusehen (23-32 Punkte)⁴⁰. Der komplexe Koronarstatus in der protected PCI-Gruppe zeigte sich auch in einem signifikant höheren SYNTAX-I-Score ($33,3 \pm 10,6$ vs. $24,3 \pm 14,7$, $p < 0,01$).

Die Patientencharakteristika der beiden Gruppen sind in **Tabelle 9** gegenübergestellt.

Tabelle 9 Gegenüberstellung der Patientencharakteristika.

CABG, aortokoronare Bypass-Operation; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; IQA, Interquartilsabstand; M, Mittelwert; pAVK; periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, perkutane Koronarintervention; SD, Standardabweichung.

	protected PCI n=28 (45,9%)	unprotected PCI n=33 (54,1%)	p-Wert
Alter in Jahren, M ±SD	71,2 ±11,0	70,3 ±11,0	0,75
Männliches Geschlecht, n (%)	27 (96,4%)	24 (72,7%)	<0,05
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %, M ±SD	30,9 ±6,0	28,1 ±6,7	0,09
EuroSCORE II, M ±SD	5,0 ±4,7	9,4 ±7,3	<0,01
Krankenhausaufenthalt in Tagen, Median (IQA)	4,5 (3,0-11,0)	6,0 (2,0-12,0)	0,86
Interventionsindikation, n (%)			
Akutes Koronarsyndrom	15 (53,6%)	21 (63,6%)	0,43
Elektive Indikation	13 (46,4%)	12 (36,4)	0,43
Kardiovaskuläres Risikoprofil, n (%)			
Arterielle Hypertonie	20 (71,4%)	28 (84,8%)	0,20
Hyperlipidämie	27 (96,4%)	21 (63,6%)	<0,01
Raucher	12 (42,9%)	15 (45,5%)	0,84
Diabetes mellitus	12 (42,9%)	11 (33,3%)	0,44
Insulin-abhängig	3 (10,7%)	5 (15,2%)	0,72
Nicht-Insulin-abhängig	9 (32,1%)	6 (18,2%)	0,21
Bekannte koronare Herzerkrankung	17 (60,7%)	18 (54,5%)	0,63
Vorheriger Myokardinfarkt	9 (32,1%)	14 (42,4%)	0,41
Vorherige PCI	15 (53,6%)	17 (51,5%)	0,87
Vorherige CABG	5 (17,9%)	0 (0%)	<0,05
pAVK	5 (17,9%)	2 (6,1%)	0,23
Vorhofflimmern	7 (25,0%)	6 (18,2%)	0,52
Chronische Niereninsuffizienz	8 (29,6%)	11 (34,4%)	0,70
Mild (GFR 45-59 ml/min/1,73m ²)	3 (11,1%)	7 (21,9%)	0,32
Moderat (GFR 30-44 ml/min/1,73m ²)	0 (0%)	4 (12,5%)	0,12
Schwer (GFR < 30 ml/min/1,73m ²)	5 (18,5%)	0 (0%)	<0,05
Aktuell NYHA III oder IV	10 (35,7%)	14 (42,4%)	0,59
Aktuell CCS III oder IV	10 (35,7%)	16 (48,5%)	0,31
Status der Koronararterien			
betroffene Koronararterien, M ±SD	3,3 ±0,6	2,4 ±0,7	<0,001
Hauptstamm der linken Koronararterie, n (%)	15 (53,6%)	10 (30,3%)	0,07
Ramus interventricularis anterior, n (%)	26 (92,9%)	24 (72,7%)	<0,05
Ramus circumflexus, n (%)	27 (96,4%)	28 (84,8%)	0,20
Arteria coronaria dextra, n (%)	23 (82,1%)	17 (51,5%)	<0,05
Betroffene Koronarsegmente, M ±SD	7,3 ±2,6	4,0 ±2,6	<0,001
SYNTAX-I-Score, M ±SD	33,3 ±10,6	24,3 ±14,7	<0,01

3.2 Studienintervention

In 48 Fällen (78,7%) wurde die Arteria femoralis als Gefäßzugang für die PCI gewählt, während bei 13 Patienten (21,3%) über einen Zugang durch die Arteria radialis interveniert wurde. Der Gefäßzugang unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Während in 13 Patienten (39,4%) der unprotected PCI ein Radialis-Zugang gewählt wurde, erhielten alle protected PCI-Patienten (n=28) einen Femoralis-Zugang.

In 36 Patienten (59%) wurde nach der Intervention ein Gefäßverschluss-System eingebracht, signifikant häufiger bei protected PCI-Patienten (78,6% vs. 42,4%, $p < 0,01$). Die durchschnittliche Interventionsdauer der PCI betrug $68,4 \pm 28,9$ Minuten und es wurden im Mittel $229,1 \pm 86,8$ ml Kontrastmittel benötigt, jeweils ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. **Tabelle 10** zeigt die Interventionscharakteristika der beiden Gruppen.

Tabelle 10: Interventionscharakteristika.

M, Mittelwert; PCI, perkutane Koronarintervention; SD, Standardabweichung.

	protected PCI n=28 (45,9%)	unprotected PCI n=33 (54,1%)	p-Wert
Gefäßzugang via Arteria femoralis, n (%)	28 (100%)	20 (60,6%)	<0,001
Gefäßzugang via Arteria radialis, n (%)	0 (0%)	13 (39,4%)	<0,001
Einsatz eines Gefäßverschluss-Systems, n (%)	22 (78,6%)	14 (42,4%)	<0,01
Mittlere Interventionsdauer in min, M \pm SD	77,3 \pm 31,0	60,8 \pm 24,9	0,05
Mittleres Kontrastmittelvolumen in ml, M \pm SD	227,3 \pm 99,8	230,7 \pm 75,7	0,43

Bei allen 28 Patienten der protected PCI-Gruppe wurde als Gefäßzugang für die Impella 2.5 die Arteria femoralis verwendet. In einem Fall jedoch konnte das pVAD nicht erfolgreich implantiert werden, da es sich nicht über die Aortenklappe einführen ließ. Der Patient wurde ohne das pVAD revaskularisiert. Die Impella 2.5 konnte somit in 96,4% (n=27) erfolgreich implantiert werden. In zwei Fällen kam es aufgrund hämodynamischer Instabilität zu einer verlängerten Unterstützung des Patienten nach der Intervention, jedoch für weniger als 24 Stunden. **Tabelle 11** zeigt die Informationen zum Impella-Einsatz in der protected PCI-Gruppe.

Tabelle 11: Informationen zur Impella-Implantation der protected PCI-Patienten.

PCI, perkutane Koronarintervention.

	protected PCI n=28
Gefäßzugang für Impella 2.5 via Arteria femoralis, n (%)	28 (100%)
Erfolgreiche Implantation der Impella 2.5, n (%)	27 (96,4%)
Peri-prozedurale Unterstützung, n (%)	25 (92,6%)
Verlängerte Unterstützung ≤ 24 Stunden, n (%)	2 (7,4%)

3.2.1 Stent-Charakteristika

Es wurden insgesamt 228 Stents implantiert. Die mittlere Anzahl der implantierten Stents pro Patient betrug $3,7 \pm 2,0$ und war signifikant höher in der protected PCI-Gruppe sowie auch die mittlere Stent-Länge, welche durchschnittlich $81,9 \pm 53,4$ mm betrug.

Medikamenten-freisetzende Stents (*Drug-eluting stents*, DES) der 2. Generation wurden mit einer Anzahl von insgesamt 218 Stents (95,6%) am häufigsten implantiert. Diese waren entweder Everolimus- oder Zotarolimus-beschichtet. DES der 1. bzw. 3. Generation wurden hingegen selten implantiert (2,6% bzw. 1,8%). Die Häufigkeiten der verschiedenen eingesetzten DES zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. **Tabelle 12** stellt die Stent-Charakteristika der Interventionsgruppen gegenüber.

Tabelle 12: Stent-Charakteristika beider Interventionsgruppen.

DES, medikamenten-freisetzender Stent; M, Mittelwert; PCI, perkutane Koronarintervention; SD, Standardabweichung.

	protected PCI n=28 (45,9%)	unprotected PCI n=33 (54,1%)	p-Wert
Gesamtanzahl der implantierten Stents	128	100	0,06
Mittlere Anzahl der implantierten Stents, M \pm SD	4,6 \pm 2,2	3,0 \pm 1,4	<0,01
Mittlere Stent-Länge in mm, M \pm SD	110,6 \pm 59,7	56,7 \pm 30,3	<0,001
DES der 1. Generation, n (%)	1 (0,8%)	5 (5,0%)	0,71
Paclitaxel-freisetzender Stent, n (%)	0 (0%)	5 (5,0%)	
Sirolimus- freisetzender Stent, n (%)	1 (0,8%)	0 (0%)	
DES der 2. Generation, n (%)	123 (96,1%)	95 (95,0%)	0,07
Everolimus- freisetzender Stent, n (%)	123 (96,1%)	68 (68,0%)	
Zotarolimus- freisetzender Stent, n (%)	0 (0%)	27 (27,0%)	
DES der 3. Generation, n (%)	4 (3,1%)	0 (0%)	0,46
Biolimus- freisetzender Stent, n (%)	4 (3,1%)	0 (0%)	

3.2.2 Interventionsergebnisse

Im Gesamtkollektiv dieser Studie wurde bei 45 Patienten (73,8%) ein angiografischer Erfolg ohne residuale Stenosen erreicht, während 16 Patienten (26,2%) nach Intervention mit einer residualen Stenose verblieben. Aus der Anzahl der Patienten mit angiografischem Erfolg verblieben 44 Patienten (72,1%) ohne intra-hospitales MACCE und wurden damit als prozeduraler Erfolg betrachtet. **Tabelle 13** zeigt die jeweiligen Interventionsergebnisse der beiden Gruppen.

Tabelle 13: Interventionsergebnisse.

PCI, perkutane Koronarintervention.

	protected PCI n=28 (45,9%)	unprotected PCI n=33 (54,1%)	p-Wert
Prozeduraler Erfolg, n (%)	22 (78,6%)	22 (66,7%)	0,30
Angiographischer Erfolg, n (%)	23 (82,1%)	22 (66,7%)	0,17
Residuale Stenosen, n (%)	5 (17,9%)	11 (33,3%)	0,17

Abbildung 7 veranschaulicht die Interventionsergebnisse in einem Balkendiagramm.

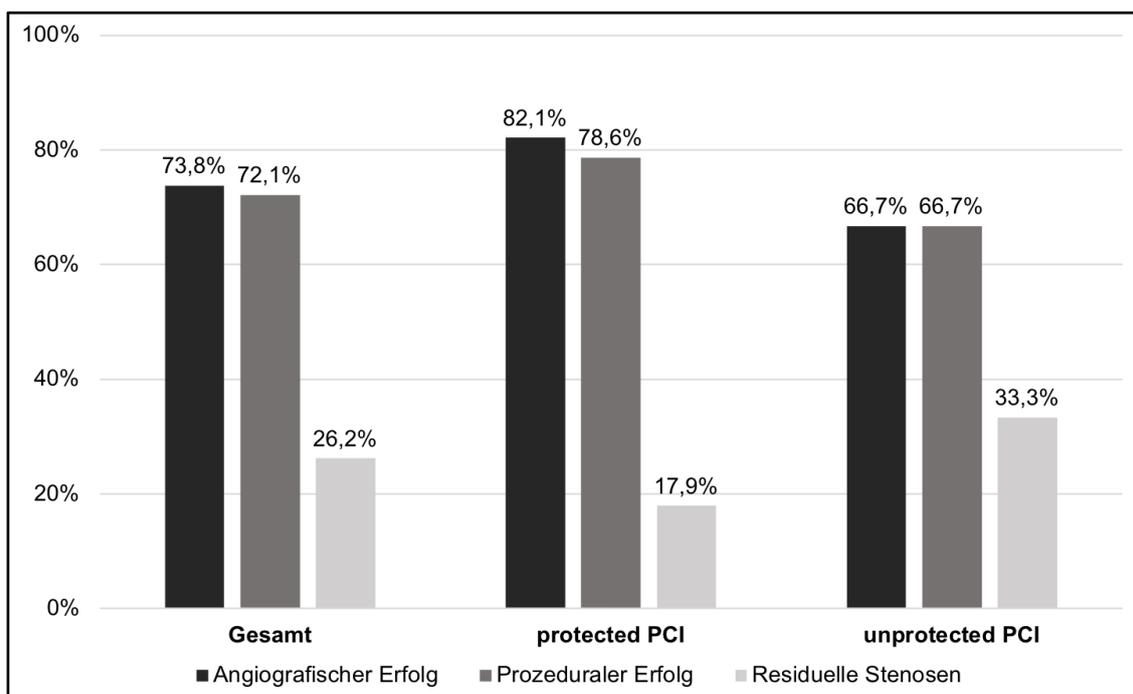


Abbildung 7: Balkendiagramm der Interventionsergebnisse nach Gruppen

Zwischen den Interventionsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied in den Interventionsergebnissen festgestellt werden.

PCI, perkutane Koronarintervention.

3.3 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt MACCE innerhalb von einem Jahr nach Intervention trat bei 16 Patienten (26,7%) auf. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Auch die einzelnen Komponenten von MACCE waren gleichmäßig verteilt. Neun Patienten (15%) verstarben an einer kardiovaskulären Ursache. Wiederum sechs Patienten (10,3%) erlitten einen Myokardinfarkt und sieben (12,1%) mussten erneut revaskularisiert werden. Ein Patient (1,7%) erlitt einen ischämischen Insult.

Tabelle 14 zeigt die Häufigkeiten des primären Endpunktes im Vergleich zwischen den Gruppen.

Tabelle 14: Häufigkeiten des primären Endpunktes MACCE.

MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; PCI, perkutane Koronarintervention.

	protected PCI n=28 (45,9%)	unprotected PCI n=33 (54,1%)	p-Wert
MACCE, n (%)	7 (25,9%)	9 (27,3%)	0,90
Kardiovaskuläre Mortalität	6 (22,2%)	3 (9,1%)	0,28
Myokardinfarkt	4 (14,8%)	2 (6,5%)	0,40
Erneute Revaskularisation	2 (7,4%)	5 (16,1%)	0,43
Ischämischer Insult	0 (0%)	1 (3,2%)	1,00

Abbildung 8 zeigt Kaplan-Meier-Kurven der beiden Interventionsgruppen für das Eintreten des primären Endpunktes MACCE über einen Zeitraum von 365 Tagen sowie das Ergebnis des log-rank Tests. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

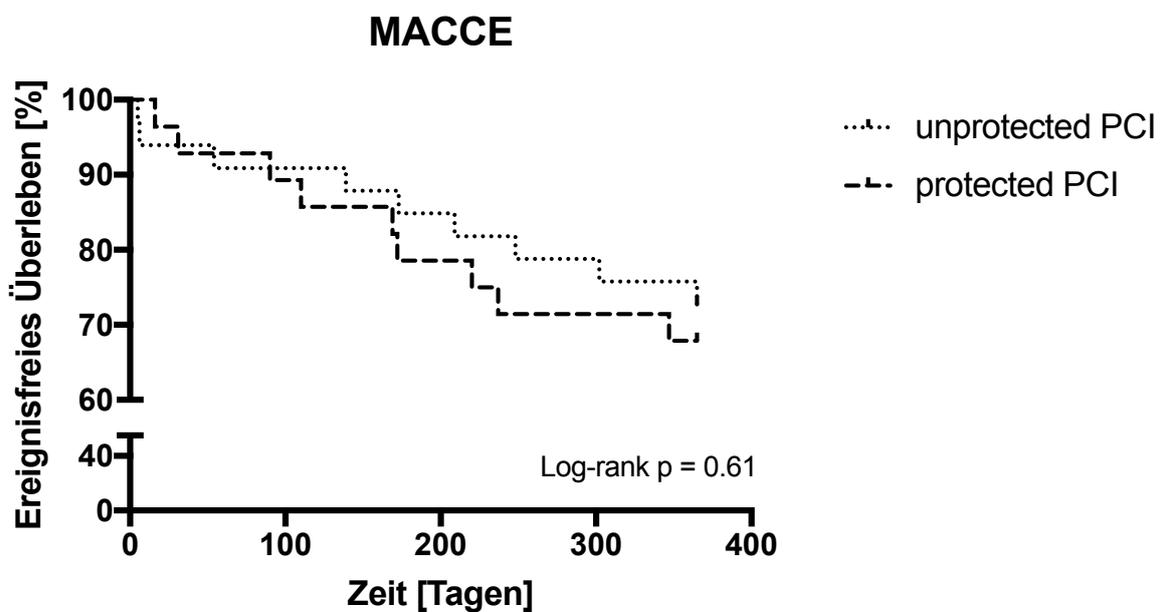


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt MACCE.

MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; PCI, perkutane Koronarintervention.

Um Prädiktoren für das Eintreten eines MACCE zu finden, wurde eine binär logistische Regression durchgeführt. Die univariaten Analysen zeigten einen protektiven Effekt des prozeduralen Erfolgs in der PCI auf die Wahrscheinlichkeit den primären Endpunkt MACCE zu erreichen (OR, 0,24; 95% KI, 0,07-0,78). Die Dauer der Intervention war hingegen ein Prädiktor für das Auftreten von MACCE (OR, 1,30; 95% KI, 1,05-1,63). **Tabelle 15** veranschaulicht die Ergebnisse der binär logistischen Regression zur Ermittlung von Prädiktoren des primären Endpunktes MACCE im 1-Jahres-Follow-Up.

Tabelle 15: Ergebnisse der binär logistischen Regression auf den primären Endpunkt MACCE.

ANV, akutes Nierenversagen; CNI, chronische Niereninsuffizienz; KI, Konfidenzintervall; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; OR, Odds Ratio.

Prädiktoren	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Alter pro 10 Jahre	1,79	1,00-3,20	0,05	2,40	1,18-4,89	0,02
Prozeduraler Erfolg	0,24	0,07-0,78	0,02	0,17	0,04-0,76	0,02
Interventionsdauer pro 10 min	1,30	1,05-1,63	0,02	1,28	1,00-1,64	0,05
Betroffene Koronarsegmente	1,18	0,98-1,42	0,08	1,10	0,86-1,42	0,44
ANV (alle Stadien)	3,18	0,91-11,08	0,07	1,65	0,33-8,20	0,54
Einsatz der Impella 2.5	1,33	0,44-4,04	0,61			
Akutes Koronarsyndrom	1,65	0,52-5,23	0,39			
Schwere CNI	3,80	0,58-25,06	0,17			
EuroSCORE II	1,00	0,91-1,09	0,93			
SYNTAX-I-Score	1,02	0,98-1,06	0,43			
NYHA III/IV	0,67	0,21-2,12	0,49			
CCS III/IV	1,07	0,35-3,25	0,91			

Im multivariaten Modell der binär logistischen Regression wurde das Erreichen eines prozeduralen Erfolgs als protektiver Faktor vor MACCE bestätigt (OR, 0,17; 95% KI, 0,04-0,76). Im Gegensatz dazu stieg mit dem Alter der Patienten auch das Risiko ein MACCE zu erleiden (OR, 2,40; 95% KI, 1,18-4,89).

Abbildung 9 bildet die Ergebnisse des multivariaten Regressionsmodells grafisch ab, welche sich ebenfalls in **Tabelle 15** wiederfinden lassen.

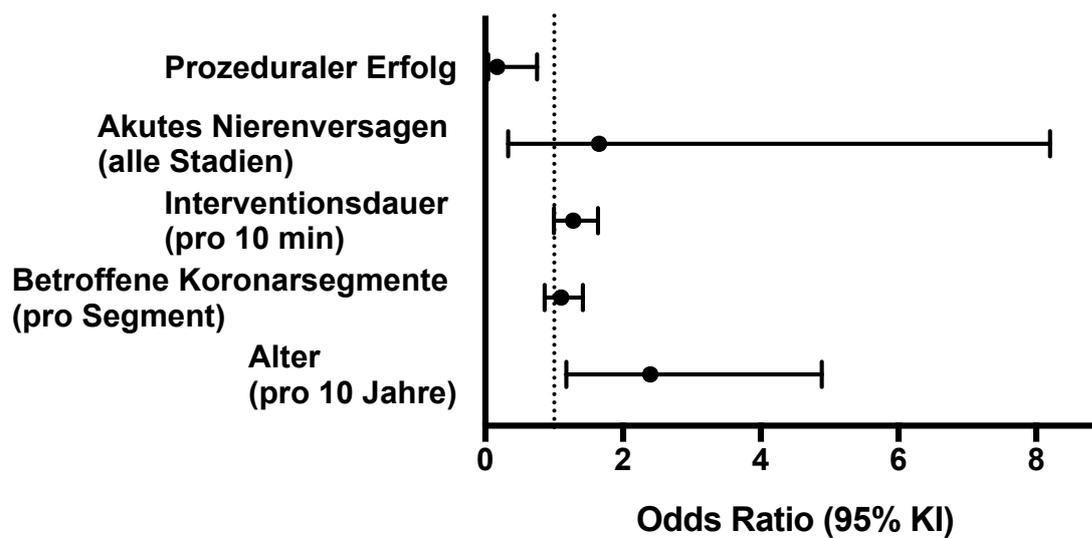


Abbildung 9: Odds Ratio der Prädiktoren für den primären Endpunkt MACCE.

KI, Konfidenzintervall; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event.

3.4 Sekundäre Endpunkte

Der sekundäre Endpunkt eines intra-hospitalen MACCE trat insgesamt bei zwei Patienten (3,3%) auf. Dies war zum einen ein kardiovaskulärer Todesfall eines protected PCI-Patienten und zum anderen die Notwendigkeit zur erneuten Revaskularisation eines Patienten in der Kontrollgruppe (jeweils 1,6%). Sowohl bei dem kombinierten Endpunkt als auch in den einzelnen Komponenten des intra-hospitalen MACCE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der zweite kombinierte sekundäre Endpunkt – definiert als das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses während des Krankenhausaufenthaltes – trat im untersuchten Gesamtkollektiv bei 18 Patienten (29,5%) auf. Auch hier konnten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Das unerwünschte Ereignis mit der höchsten Inzidenz war die Entwicklung eines ANV (n=15, 24,6%). Am häufigsten handelte es sich um ein ANV des Stadium 1 (n=10, 16,4%). Ein Patient (1,6%) erlitt ein ANV Stadium 2 und vier Patienten (6,6%) ein ANV Stadium 3. Obwohl sich die Inzidenzen der ANV zwischen den Interventionsgruppen nicht signifikant unterschieden, wurden ANV-Fälle mit höheren Stadien (Stadium 2 und 3) eher in der protected PCI-Gruppe erfasst. Vor allem die Inzidenz der schweren ANV im Stadium 3 war numerisch häufiger bei Patienten nach protected PCI mit Impella 2.5 zu beobachten (10,7% vs. 3%, p=0,32). Die Inzidenz der ANV im Stadium 1 hingegen war in beiden Gruppen ähnlich. Kardiale Arrhythmien erlitten insgesamt fünf Patienten (8,2%). Ein Patient erlitt eine Dissektion eines Koronargefäßes und vier weitere Patienten (6,6%) entwickelten ein Lungenödem. Die Unterschiede zwischen den Inzidenzen dieser drei Ereignisse in den beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Die Häufigkeiten der sekundären Endpunkte in beiden Interventionsgruppen sind in **Tabelle 16** gegenübergestellt.

Tabelle 16: Häufigkeiten der sekundären Endpunkte.

ANV, akutes Nierenversagen; MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; PCI, perkutane Koronarintervention.

	protected PCI n=28 (45,9%)	unprotected PCI n=33 (54,1%)	p-Wert
Intra-hospitale MACCE, n (%)	1 (3,6%)	1 (3,0%)	1,00
Kardiovaskuläre Mortalität	1 (3,6%)	0 (0%)	0,46
Myokardinfarkt	0 (0%)	0 (0%)	
Erneute Revaskularisation	0 (0%)	1 (3,0%)	1,00
Ischämischer Insult	0 (0%)	0 (0%)	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	11 (39,3%)	7 (21,2%)	0,12
ANV	9 (32,1%)	6 (18,2%)	0,20
Stadium 1	5 (17,9%)	5 (15,2%)	1,00
Stadium 2	1 (3,6%)	0 (0%)	0,46
Stadium 3	3 (10,7%)	1 (3,0%)	0,32
Kardiale Arrhythmie	2 (7,1%)	3 (9,1%)	1,00
Dissektion eines Koronargefäßes/Aorta	0 (0%)	1 (3,0%)	1,00
Lungenödem	2 (7,1%)	2 (6,1%)	1,00

Abbildung 10 zeigt Kaplan-Meier-Kurven der beiden Interventionsgruppen für das Eintreten des sekundären Endpunktes intra-hospitales MACCE sowie das Ergebnis der log-rank Testung.

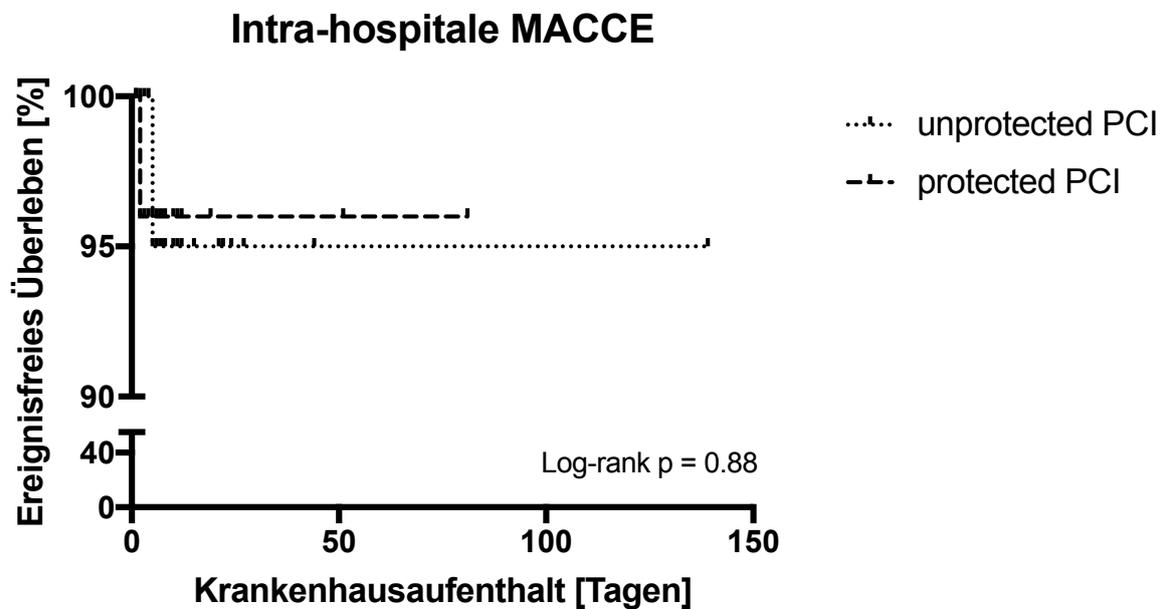


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den sekundären Endpunkt intra-hospitales MACCE.
MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular event; PCI, perkutane Koronarintervention.

Anhand der binär logistischen Regression wurden Prädiktoren für das unerwünschte Ereignis ANV untersucht. In den univariaten Regressionsanalysen zeigten sowohl hohe GFR-Werte (OR, 0,73; 95% KI, 0,56-0,95) als auch eine hohe LVEF (OR, 0,47; 95% KI, 0,29-0,78) einen protektiven Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eine ANV zu entwickeln. **Tabelle 17** zeigt sowohl die Ergebnisse der univariaten Analyse der binär logistischen Regression zur Ermittlung von Prädiktoren des unerwünschten Ereignisses ANV als auch die Daten des multivariaten Regressionsmodells.

Tabelle 17: Ergebnisse der binär logistischen Regression für den Endpunkt akutes Nierenversagen.

GFR, glomeruläre Filtrationsrate; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; OR, Odds Ratio.

Prädiktoren	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
GFR vor Intervention pro 10 ml/min	0,73	0,56-0,95	0,02	0,71	0,52-0,99	0,04
Kontrastmittelgabe pro 50 ml	1,35	0,96-1,88	0,08	1,83	1,13-2,96	0,01
LVEF pro 5%	0,47	0,29-0,78	0,003	0,41	0,21-0,79	0,008
SYNTAX-I-Score	1,04	1,00-1,09	0,06	1,08	1,01-1,16	0,03
Alter pro 10 Jahre	0,94	0,55-1,60	0,81			
Männliches Geschlecht	3,40	0,39-29,4	0,27			
Diabetes mellitus	0,52	0,14-1,87	0,31			
Arterielle Hypertonie	0,67	0,17-2,60	0,56			
Akutes Koronarsyndrom	1,54	0,45-5,22	0,49			
Prozeduraler Erfolg	0,47	0,14-1,62	0,23			
Einsatz der Impella 2.5	2,13	0,65-6,99	0,21			

In der multivariaten Analyse der logistischen Regression zeigten sich weiterhin eine hohe GFR (OR, 0,71; 95% KI, 0,52-0,99) und eine hohe LVEF (OR, 0,41; 95% KI, 0,21-0,79) als protektiv hinsichtlich eines ANV. Mit der gegebenen Menge an Kontrastmittel (OR, 1,83 ;95% KI, 1,13-2,96) sowie mit einem hohen SYNTAX-I-Score (OR, 1,08; 95% KI, 1,01-1,16) nahm auch die Wahrscheinlichkeit zu, während des Krankenhausaufenthaltes ein ANV zu entwickeln.

Abbildung 11 stellt grafisch speziell die Ergebnisse der multivariaten Analyse der logistischen Regression für das Eintreten der unerwünschten Ereignisses ANV dar, welche sich auch in **Tabelle 17** wiederfinden lassen.

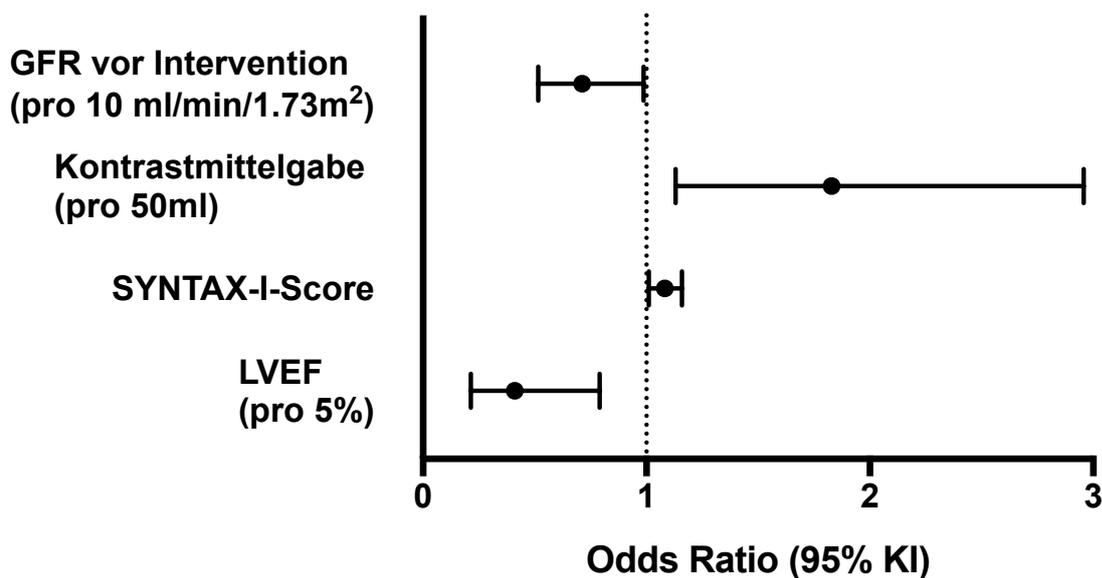


Abbildung 11: Odds Ratio der Prädiktoren für den sekundären Endpunkt akutes Nierenversagen.

GFR, glomeruläre Filtrationsrate; KI, Konfidenzintervall; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

4 DISKUSSION

In dieser retrospektiv-beobachtenden Studie wurde der Outcome von Patienten mit Mehrgefäß-KHK und hochgradig eingeschränkter LVEF untersucht, welche sich zur therapeutischen Revaskularisation entweder einer protected PCI mit der Impella 2.5 oder einer unprotected PCI ohne Unterstützung durch ein pVAD unterzogen.

Die Studienlage zur interventionellen Revaskularisation dieses Hochrisikokollektivs mit peri-interventioneller Unterstützung durch ein pVAD zeigte sich bisher nicht eindeutig. Daher kann keine klare Empfehlung für den Einsatz der Impella oder eines anderen mechanischen Unterstützungssystems gegeben werden. Dies spiegelt zum einen die hohen Herausforderungen der Studienplanung bei einem solchen komorbiden Patientenkollektiv wieder. Zudem existieren ethische Hürden bei einer Randomisierung des Einsatzes eines mechanischen Unterstützungssystems vor einer PCI bei Hochrisikopatienten. Zum anderen zeigt die bisher unklare Studienlage die Notwendigkeit von retrospektiven Observationsstudien.

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass eine protected PCI mit Impella 2.5 bei Hochrisikopatienten einen vergleichbaren Outcome zur Hochrisiko-PCI ohne ein pVAD bietet. Sowohl in Bezug auf den primären Endpunkt, MACCE, als auch auf das Auftreten der sekundären Endpunkte, intra-hospitaler MACCE und unerwünschte Ereignisse, zeigten die untersuchten Gruppen vergleichbare Ergebnisse ohne statistisch signifikante Unterschiede.

4.1 Inzidenz von Langzeitkomplikationen

Die in dieser Studie beobachteten Ergebnisse sind in Bezug auf die MACCE-Rate vergleichbar mit anderen Studien zur protected PCI mit Impella 2.5. Während 30- und 90-Tage-Ergebnisse zur Inzidenz von MACCE bei protected PCI mit Impella 2.5 häufig berichtet werden, existieren nur wenige Daten zu dem Ein-Jahres-Outcome von Patienten nach Hochrisiko-PCI mit Impella. Die Kenntnisse beschränken sich auf die Ergebnisse aus zwei Studien, die MACCE-Raten von Impella-unterstützten Patienten nach einem Jahr von 30% und 37% berichteten ^{46, 54}. In einer der ersten veröffentlichten Arbeiten zur Impella 2.5-Unterstützung während einer protected PCI untersuchten Burzotta et al. in einer kleinen, unkontrollierten Observationsstudie zehn Patienten, welche sich elektiv einer protected PCI mit der Impella 2.5 unterzogen. Die dort beobachtete MACCE-Rate von 30% war vor allem durch die Notwendigkeit erneuter Revaskularisationen (20%) bedingt ⁴⁶. Die Inzidenzen von kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und cerebral-ischämischen Ereignissen in der vorliegenden Studie sind ähnlich zu Burzotta et al. Hingegen zeigen die aktuellen Ergebnisse in Bezug auf die Inzidenz der erneuten Revaskularisation mit einer Rate von 7,4 % in der Impella-Gruppe eine Verbesserung des Langzeit-Outcomes verglichen mit den Daten von Burzotta et al.

In der einzigen randomisiert-kontrollierten Studie mit Langzeitdaten zum Impella-Einsatz verglichen Ouweneel et al. in der IMPRESS in STEMI-Studie den Outcome von zwölf Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkten, welche eine PCI mit Impella 2.5 erhielten mit neun weiteren Patienten nach PCI mit IABP-Unterstützung ⁵⁴. Die Autoren berichteten hohe MACCE-Raten von 37% nach zwölf Monaten bei Einsatz der Impella im Vergleich zu 47% bei PCI mit IABP, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Abgesehen von der beschränkten Verfügbarkeit von Langzeitdaten zur Impella 2.5 bei protected PCI, unterscheiden sich die beiden bisherigen Studien mit berichtetem Ein-Jahres-Outcome in ihren Einschlusskriterien erheblich. Während Burzotta et al. rein elektive Hochrisiko-PCI durchführten, schlossen Ouweneel et al. gezielt hämodynamisch instabile Patienten mit einem systolischen Blutdruck von < 100 mmHg und einer Herzfrequenz von > 100 Schlägen pro Minute ein ^{46, 54}. Sie definierten diesen Zustand als Prä-Schock. Der schlechtere prä-interventionelle Zustand der Patienten kann daher die höhere MACCE Rate verglichen mit Burzotta et al. erklären. Zusätzlich muss hinzugefügt werden, dass die IMPRESS in STEMI-Studie ähnlich zur PROTECT II vorzeitig

abgebrochen werden musste, da aufgrund der selektiven Einschlusskriterien bei einem solchen Hochrisikokollektiv in einem Zeitraum von über drei Jahren insgesamt nur 21 Patienten randomisiert in die Studie eingeschlossen werden konnten⁵⁴.

Die in dieser Studie berichtete MACCE-Inzidenz nach zwölf Monaten von 25,9% in der Patientengruppe der protected PCI mit Impella 2.5 ist im Vergleich zu den zuvor genannten Studien etwas niedriger. Dies war insofern zu erwarten, da es sich bei dem untersuchten Kollektiv sowohl um elektive als auch dringlich behandelte Patienten handelte. Zwar wurden Patienten mit kardiogenen Schock ausgeschlossen, dennoch sind die eingeschlossenen Patienten mit einer prä-interventionell hochgradig eingeschränkten LVEF als Hochrisiko-Kohorte zu bezeichnen. Betrachtet man daher die Einschlusskriterien sowie die sich daraus ergebenden Risiken für Komplikationen der beiden genannten Studien mit Langzeitdaten, so befindet sich das Patientenkollektiv der hier vorliegenden Studie in einem Bereich zwischen dem vergleichsweise niedrigen Risiko für schwere Komplikationen elektiver Patienten bei Burzotta et al. und dem hohen Risiko eines kardiogenen Prä-Schock nach Ouweneel et al^{46, 54}. Es sind daher höhere MACCE-Raten als bei rein elektiv behandelten Patienten zu erwarten, aber dennoch niedrigere MACCE-Raten als bei kritisch instabilen Patienten im Prä-Schock¹⁹⁻²¹. Aufgrund dessen ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit den beiden genannten Studien erschwert.

Während sich die Inzidenz von MACCE zwischen den untersuchten Interventionsgruppen in dieser Studie nicht signifikant unterschied, war das Erreichen eines prozeduralen Erfolgs in der PCI jedoch mit einem niedrigeren Risiko für ein MACCE nach zwölf Monaten verbunden. Dies bestätigt Erkenntnisse früherer Studien zur Mehrgefäß-KHK über die positiven Auswirkungen einer kompletten Revaskularisation bei Patienten ohne kardiogenen Schock, welche sowohl die Mortalität als auch das Risiko ein MACCE zu erfahren, senken kann⁵⁵. Patienten mit Mehrgefäß-KHK, welche sich nicht im kardiogenen Schock befinden, sollten daher vollständig revaskularisiert werden^{55, 56}. Obwohl statistisch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, zeigte sich bei den Impella-unterstützten Patienten in dieser Studie ein numerisch höherer Anteil an angiografischem und prozeduralem Erfolg sowie weniger residuale Stenosen im Vergleich zu Patienten, welche eine unprotected PCI erhielten. Diese prognostisch vorteilhaften Interventionsergebnisse der Impella-Patienten wurden trotz prä-interventionell

signifikant höherem SYNTAX-I-Score im Vergleich zur unprotected PCI-Gruppe erreicht. Man kann daher vermuten, dass trotz einer komplexeren Form der KHK der protected PCI-Patienten eine vollständigere Revaskularisation durchgeführt werden konnte. Die Impella 2.5 könnte dabei während dieser Interventionen die notwendige hämodynamische Stabilität für eine extensivere PCI bieten. Diese Unterstützung könnte damit in Folge auch den langfristigen Outcome der Patienten verbessern. Ein statistisch signifikanter Effekt auf den Outcome der Patienten konnte in dieser Studie allerdings nicht abgebildet werden. Dies ist mutmaßlich auf das relativ kleine Patientenkollektiv zurückzuführen.

4.2 Inzidenz intra-hospitaler Komplikationen

In bisher veröffentlichten Studien zum Einsatz der Impella 2.5 im Rahmen der Hochrisiko-PCI zeigen sich deutliche Unterschiede in der Inzidenz von MACCE nach 1 bis 3 Monaten. Ichou et al. berichten in einem systematischen Review über den Outcome von 1287 Patienten aus 20 Studien zur Hochrisiko-PCI mit Impella-Unterstützung³⁷. So wurden nach einem Follow-Up von 30 Tagen MACCE-Raten von 5 % bis über 30 % festgestellt^{40, 57}. Besonders hohe Inzidenzen der MACCE zeigten sich in den beiden PROTECT-Studien, welche als Zulassungsstudien der Impella konzipiert wurden^{39, 40}. Hier sticht vor allem die randomisiert-kontrollierte PROTECT-II Studie heraus, die mit 35,1 % eine besonders hohe Rate an MACCE zu berichten hat, jedoch aufgrund der niedrigen statistischen Power in einer Zwischenanalyse vorzeitig eingestellt wurde und somit keine Langzeitergebnisse zeigen konnte⁴⁰. Die große Schwankung zwischen den Ergebnissen bisheriger Studien lässt sich durch differierende Einschlusskriterien und verschiedene Definitionen des Endpunktes MACCE erklären. Während sowohl die PROTECT I- als auch die PROTECT II-Studie gezielt Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF einschlossen, war der Anteil an Patienten mit vergleichbar eingeschränkter Herzfunktion in anderen Studien deutlich geringer^{39, 40}. Es scheint daher möglich, dass die höheren MACCE-Raten von 20 % und 35,1 % in den PROTECT-Studien nicht unerheblich auf den höheren Anteil an Patienten zurückzuführen sind, welche im Rahmen dieser Studien bereits mit hochgradig eingeschränkter LVEF interveniert wurden. Da eine hochgradig eingeschränkte LVEF das Risiko für Komplikationen wie einen Myokardinfarkt während oder nach einer PCI sowie die Mortalität der Patienten deutlich erhöht, ist umgekehrt bei Patienten ohne diesen Hochrisikofaktor ein deutlich besserer Outcome zu erwarten¹⁹⁻²¹. Maini et al. konnten im Rahmen des USpella-Registers niedrigere MACCE-Raten von 8% nach einem Monat zeigen, jedoch wiesen in dieser Studie über 30% der Patienten eine LVEF von > 35% und somit keine hochgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion auf⁵⁰. Die niedrigste berichtete MACCE-Rate von 5% nach 30 Tagen stammt aus einer Studie von Alasnag et al., welche die Impella bei elektiven PCI-Patienten mit Bypass-Ablehnung durch einen Chirurgen verwendeten. Da in dieser Studie allerdings weniger als die Hälfte der Patienten eine hochgradig eingeschränkte LVEF zeigte, war auch hier mit niedrigeren MACCE-Raten zu rechnen als in Studien mit höherem Anteil an Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF wie der PROTECT II oder der hier

vorliegenden Studie ⁵⁷. Des Weiteren wurde der Endpunkt MACCE in der methodischen Planung der Studien heterogen definiert und weicht daher teilweise erheblich von der hier verwendeten Definition des primären Endpunktes ab. Dies betrifft neben der PROTECT II auch das USpella-Register ^{40, 50}. Maini et al. fügten in dem groß-angelegten Register mit 175 Patienten der Definition von MACCE neben dem Auftreten von Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Insult und erneuter Revaskularisation auch die Notwendigkeit von herz- oder gefäßchirurgischen Operationen hinzu ⁵⁰. Die PROTECT II-Studie hingegen erweiterte den Endpunkt um noch eine Reihe weiterer unerwünschter Ereignisse. Ein unkommentierter Vergleich der MACCE-Raten der beiden Studien mit den hier vorliegenden Ergebnissen erscheint daher in der berichteten Form nicht sinnvoll ⁴⁰. Eine Sub-Studie der PROTECT II untersuchte deren Ergebnisse ein weiteres Mal nach der auch in dieser Studie verwendeten Definition von MACCE. Bei dieser Analyse zeigte sich eine reduzierte MACCE-Rate nach 30 Tagen von 14 % bei protected PCI mit Impella 2.5 im Vergleich zu 20 % in der Gruppe, welche mit Hilfe der IABP interveniert wurde ⁴⁹. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant. Erst nach einem Follow-Up von 90 Tagen unterschieden sich die beiden Interventionsgruppen der Studie signifikant zu Gunsten der Impella 2.5 (22% vs. 31%, $p < 0,05$) ⁴⁹.

Die intra-hospitalen MACCE-Rate der protected PCI-Patienten der aktuellen Studie von 3,6 % nach einem medianen Krankenhausaufenthalt von 4,5 Tagen lässt sich nicht ohne Weiteres mit dem 30 Tage-Outcome aus bisherigen Studien vergleichen. Dennoch wurden die Ergebnisse im Gegensatz zu anderen Studien mit ähnlich niedrigen MACCE-Raten in einem reinen Hochrisikokollektiv mit hochgradig eingeschränkter LVEF erhoben, in dem von einer höheren Anzahl an Komplikationen ausgegangen werden muss. Dies könnte demnach auf eine Verbesserung des intra-hospitalen Outcomes der Patienten in dem untersuchten Kollektiv hindeuten. Unter Umständen spiegelt diese vergleichsweise niedrige Rate an MACCE auch die positiven Folgen einer langfristig geplanten Implementierung der Impella 2.5 in den klinischen Alltag dieser Einrichtung wieder, welche im Rahmen eines „protected PCI-Programmes“ unter Ausarbeitung neuer SOPs und standardisierten Einführungen stattgefunden hat. Der vorhandene Lern- und Übungseffekt bei der Implantation der Impella sowie die Vorteile einer Durchführung der protected PCI in einem Setting aus erfahrenen interventionellen Kardiologen wurde in der Literatur bereits beschrieben ^{14, 44, 58}. In einem aktuellen Konsensuspapier deutscher Kardiologen zum Einsatz von

pVADs während einer Hochrisiko-PCI wird explizit auf die Vorteile eines systematisierten Vorgehens sowie Notwendigkeit der Kenntnisse über die möglichen peri- und post-interventionellen Komplikationen des jeweilig eingesetzten Systems hingewiesen. Dadurch soll die Rate an schweren intra-hospitalen Komplikationen beim Einsatz eines pVAD während einer protected PCI gesenkt werden können ¹⁴.

4.3 Einfluss auf Inzidenz des akuten Nierenversagens

Vergleicht man Ergebnisse anderer Studien zur protected PCI unter Verwendung der Impella 2.5 mit den unerwünschten Ereignissen dieser Studie, fällt die vergleichsweise hohe Rate an ANV auf. Mit einer Inzidenz von 32,1% aller Impella-unterstützten Patienten dieser Studie macht die ANV den größten Anteil der unerwünschten Ereignisse in diesem Patientenkollektiv aus. Die PROTECT II-Studie berichtet im Gegensatz hierzu eine Inzidenz der ANV von 4,2% in der Impella-Gruppe nach einem Follow-Up von 30 Tagen ⁴⁰. Weitere Studien zeigen ähnliche Werte mit ANV-Raten von 2% bis 5% nach 30 Tagen ^{39, 50, 59}. Im Vergleich zu bisherigen Studien liegt die hier berichtete intra-hospitale ANV-Inzidenz damit deutlich höher. Zudem konnte in der Inzidenz der ANV zwischen den beiden Interventionsgruppen dieser Studie kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ^{39, 40, 50, 59}.

Die angesprochenen Differenzen in der Inzidenz von Schädigungen oder Dysfunktionen der Niere könnten ähnlich der Unterschiede bei den MACCE-Raten durch heterogene Definitionen bei den Endpunkten zu erklären sein. Auch eine generell hohe Prävalenz an schwerer CNI in Patienten dieser Studie kann einen relevanten Einfluss auf die gefundene Inzidenz haben. Die in vorliegender Studie angewendete Definition des sekundären Endpunktes ANV entspricht den Kriterien der KDIGO ⁵². Sie stellt allerdings eine eher niedrig angelegte Grenze zum Erreichen des Endpunktes ANV dar. Definiert wird die ANV nach KDIGO im ersten Stadium als eine relative Erhöhung des Serum-Kreatinins des Patienten um mindestens das 1,5-fache vom prä-interventionellen Ausgangswert. Je nach Höhe des relativen Anstieges sowie der dadurch notwendig gewordenen Therapie wird die ANV dann aufsteigend weiter in drei Schweregrade unterteilt (Stadium 1 bis 3). Somit können bei dieser Definition auch niedrigere Werte des Serum-Kreatinins eine ANV des Stadium 1 begründen, sofern der relative Anstieg des Kreatinins den Kriterien der ANV-Definition entspricht. Die beiden höheren Stadien der ANV nach KDIGO repräsentieren schwere Dysfunktionen der Niere.

Die PROTECT II-Studie berücksichtigt in der Definition der akuten Dysfunktion der Nieren im Gegensatz zur Definition nach KDIGO sowohl einen relativen Anstieg des Serum-Kreatinins als auch einen Anstieg um einen absoluten Wert. Das relative Kriterium wurde erreicht bei einem Anstieg um mindestens das Doppelte zum Ausgangswert, ähnlich des Stadium 2 nach KDIGO. Der absolute Wert lag bei einem

Anstieg von 2,5 mg/dl oder der Notwendigkeit einer Hämodialyse nach Intervention⁴⁰. Es fällt auf, dass die ANV des Stadium 1 in dieser Form nicht berücksichtigt wurden. Somit wurde die tatsächliche Gesamtprävalenz der ANV in dem Kollektiv der PROTECT-II nach den offiziellen Kriterien der KDIGO tendenziell eher unterschätzt. Die dort berichtete Inzidenz der akuten Dysfunktion der Nieren von 4,2% in der Impella-Gruppe entspricht am ehesten dem Anteil der Patienten mit einer ANV \geq Stadium 2. Sie bildet somit vor allem schwere Dysfunktionen der Niere ab⁴⁰. Bezieht man nun ausschließlich Stadium 2 und 3 der ANV in die Auswertung der vorliegenden Studie ein, ergibt sich eine Gesamtinzidenz akuter Dysfunktion der Nieren von 8,2%. Unter Berücksichtigung der hohen Rate an prä-interventioneller schwerer CNI und dem deutlich kleineren Patientenkollektiv erscheint dieser Wert vergleichbar mit der Gesamtinzidenz akuter Dysfunktionen der Nieren von annähernd 5% in der PROTECT-II-Studie⁴⁰.

Die vorliegenden Ergebnisse stehen Resultaten von Flaherty et al. entgegen, welche einen positiven Effekt der protected PCI mit Impella 2.5 auf peri- oder post-interventionelle Nierenschädigungen feststellten⁵¹. Sie verglichen in ihrer Arbeit die Inzidenz der ANV nach protected PCI mit Impella 2.5 mit der Inzidenz nach unprotected PCI ohne pVAD bei insgesamt 230 Patienten mit bestehender hochgradig eingeschränkter LVEF $\leq 35\%$. In ihren Ergebnissen beschreiben sie einen protektiven Effekt vor dem Auftreten eines ANV durch den Impella-Einsatz während einer protected PCI, welcher laut den Autoren unabhängig von einer vorbestehenden CNI oder einer eingeschränkten LVEF des Patienten erhalten bleiben soll⁵¹. Die Autoren nehmen multifaktorielle Auswirkungen durch die Impella 2.5 auf die Nieren an. Mithilfe der durchgehenden hämodynamischen Unterstützung der Impella 2.5 sollen zum einen ischämische Schädigungen während einer renale Hypoperfusion verhindert werden. Zum anderen soll ein Abfall der GFR während dieser Minderperfusion abgemildert und damit ein suffizientes Auswaschen des Kontrastmittels peri- als auch post-interventionell gewährleistet werden⁵¹. Das Risiko ein ANV zu entwickeln und die Notwendigkeit einer Hämodialyse aufgrund eines ANV waren signifikant geringer bei Patienten, welche mit einer hämodynamischen Unterstützung durch die Impella 2.5 interveniert wurden. Im Gegenzug waren diese Risiken signifikant erhöht bei Patienten, welche eine PCI ohne pVAD erhielten⁵¹. Entgegen der Erkenntnisse von Flaherty et al., konnten im Rahmen der vorliegenden Studie kein protektiver Effekt vor dem Auftreten von ANV durch den Einsatz der

Impella 2.5 festgestellt werden, wenngleich die Inzidenz der ANV in beiden Studien ähnlich ist (17% vs. 24,6%)⁵¹. Vergleicht man die prä-interventionellen Charakteristika der beiden Studienpopulationen, so fällt jedoch ein wichtiger Unterschied auf. Bei Flaherty et al. erhielt die Mehrheit der Patienten mit einer schweren CNI als Vorschädigung der Nieren eine unprotected PCI ohne pVAD-Unterstützung. Im Gegensatz dazu war in der hier vorliegenden Studie die Prävalenz der schweren CNI gerade in der Gruppe der protected PCI-Patienten mit Impella-Unterstützung signifikant erhöht. Im Vergleich zu milder und moderater CNI hatten bei Flaherty et al. besonders Patienten mit einer schweren CNI das höchste Risiko für eine ANV oder die Notwendigkeit einer Hämodialyse. Dieser prognostische Effekt war unabhängig vom Einsatz der Impella 2.5 während der Intervention. Die Schwere der CNI korrelierte signifikant mit der Wahrscheinlichkeit einer post-interventionellen ANV⁵¹. Diese Unterschiede in der Verteilung der Inzidenz einer schweren CNI im Vergleich zu Flaherty et al. könnten aufgrund der vorgeschädigten Nieren das Ausbleiben eines protektiven Effektes der Impella 2.5 auf die Nierengesundheit in der vorliegenden Studie erklären. Unterstützend für diese These kann noch hinzugefügt werden, dass in der hier vorliegenden Studie prä-interventionell niedrige GFR-Werte mit einem erhöhten Risiko für ANV einhergingen. Die schweren Formen der ANV in dieser Studie haben sich ähnlich zu Flaherty et al. aus bereits zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bestehenden schweren Formen einer CNI entwickelt. Zusätzlich war ein hoher SYNTAX-I-Score, welcher bei protected PCI-Patienten dieser Studie signifikant erhöht war, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines ANV verbunden. Der Einsatz der Impella 2.5 hatte jedoch keinerlei Einfluss auf den sekundären Endpunkt ANV.

Signifikante Unterschiede in der Gesamt-Inzidenz der ANV oder den verschiedenen Stadien konnten im Rahmen dieser Studie nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse legen jedoch einen Zusammenhang niedriger GFR-Werte im Sinne einer chronischen Vorerkrankung der Niere mit dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen in Bezug auf die Nierenfunktion nahe.

4.4 Schlussfolgerung

Die bisherigen Ergebnisse zur protected PCI mit der Impella 2.5 legen eine kritische Herangehensweise an die Auswahl der Patienten für den Einsatz des pVAD nahe. Zwar existieren verschiedene durch Studien beobachtete positive hämodynamische Effekte des Impella-Systems, allerdings äußern sich diese nicht in jedem Fall in einem verbesserten Outcome der Patienten. So wurden in dieser Studie keine signifikanten Veränderungen auf den Outcome der untersuchten Patienten durch die Impella festgestellt. Die Frage nach der ursächlichen Problematik für die bestehende niedrige Evidenz der protected PCI im Allgemeinen sowie speziell unter Einsatz der Impella 2.5 lässt sich nicht ohne Weiteres aufklären. Jedoch stellte sich das für die protected PCI vermeintlich geeignete Hochrisikokollektiv bereits in früheren Studien als besonders schwer zu untersuchen heraus. Dies führte aufgrund der selektiven Einschlusskriterien zu Abbrüchen der einzelnen, wenigen randomisiert-kontrollierten Studien dieser Interventionsart. Große randomisiert-kontrollierte Studien sind in Zukunft nicht zu erwarten. Trotz einzelner Expertenmeinungen ist das Zielkollektiv der Impella 2.5 möglicherweise noch nicht ausreichend klar identifiziert worden, da bisher konkrete Kriterien für den Einsatz des pVAD fehlen. Zukünftige Studien zur Impella 2.5 sollten sich deshalb zum Ziel setzen, Kriterien herauszuarbeiten, nach denen diejenigen Patienten identifiziert werden können, welche am meisten von einer hämodynamischen Unterstützung durch die Impella 2.5 während einer protected PCI profitieren. Stärken der Impella 2.5 deuten sich aber vor allem im Hinblick auf das Ziel einer vollständigen Revaskularisation des Patienten mit Mehrgefäß-KHK an. Sowohl in dieser als auch in bereits veröffentlichten Studien zur Impella zeigen sich interventionelle Verbesserungen durch die stabilisierte hämodynamische Situation unter dem Einsatz des pVAD. Allerdings muss sich auch hier in weiteren Studien zeigen, ob die beobachteten Effekte in einem großen Patientenkollektiv reproduzierbar sind.

4.5 Limitationen

Die relativ geringe Anzahl an Patienten in dieser Studie lässt nur bedingt eine Übertragung auf die Allgemeinheit zu. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass es sich hierbei um ein hämodynamisch eingeschränktes Hochrisikopatienten-Kollektiv handelt, dessen Untersuchung sich bereits in vorherigen Studien aufgrund der besonderen Einschlusskriterien als komplex herausstellte. Es bleibt abzuwarten, ob sich die in dieser Studie beobachteten Trends und vermeintlichen Unterschiede in multizentrischen Studien mit großen Fallzahlen bestätigen.

Des Weiteren könnten die Wahl eines retrospektiven Studiendesigns und der Einschluss der Patienten aus unterschiedlichen Einschlusszeiträumen einen Selektionsfehler begünstigt haben. Zuletzt unterscheidet sich der Anteil der männlichen Patienten signifikant zwischen den beiden Interventionsgruppen und ist im gesamten Studienkollektiv sehr hoch. Da bei kardiovaskulären Erkrankungen ein geschlechtsabhängiger Einfluss auf Therapie und Outcome besteht, kann durch den hohen Anteil an Männern die Generalisierbarkeit der Ergebnisse in Frage gestellt sein.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der temporären Implantation des perkutanen ventrikulären Unterstützungssystems Impella 2.5 auf Langzeitkomplikationen nach perkutaner Koronarintervention bei Hochrisikopatienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($\leq 35\%$) untersucht. Die Interventionsgruppe (n=28) wurde mit einer retrospektiven Kontrollgruppe (n=33) aus Patienten verglichen, welche vor der Einführung der Impella 2.5 in der Universitätsmedizin Mannheim in einer perkutanen Koronarintervention ohne ein mechanisches Unterstützungssystem behandelt wurden. Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie war definiert als die Inzidenz schwerer Komplikationen, den major adverse cardiac and cerebrovascular events, nach einem Jahr. Dieser bestand aus den Ereignissen kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation und ischämischer Insult. Sekundäre Endpunkte waren die Inzidenzrate schwerer intra-hospitaler Komplikationen und die Inzidenz unerwünschter Ereignisse.

Die Gesamt-Inzidenz schwerer Komplikationen nach einem Jahr betrug 26,7% (n=16) und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Impella 25,9% vs. Kontrolle 27,3%, $p>0,05$). Auch die Raten schwerer intra-hospitaler Komplikationen (Impella 3,6% vs. Kontrolle 3,0%, $p>0,05$) und unerwünschter Ereignisse (Impella 39,3% vs. Kontrolle 21,2%, $p>0,05$) unterschieden sich nicht signifikant. In Bezug auf den interventionellen Erfolg wiesen Impella-Patienten weniger residualen Stenosen und einen höheren Anteil prozeduralen Erfolgs nach Intervention auf. Da diese Ergebnisse jedoch ohne statistische Signifikanz waren, können sie einen positiven Einfluss der Impella 2.5 auf das Ergebnis der Koronarintervention nur andeuten. Dennoch könnte die hämodynamische Unterstützung der Impella 2.5, wie in anderen Studien vorbeschrieben, zu einer vollständigeren Revaskularisation der Patienten beigetragen haben.

Der in der Literatur beschriebene protektive Effekt der Impella 2.5 vor der Entwicklung eines akuten Nierenversagens war bei den untersuchten Patienten nicht nachweisbar. Ein starker Einfluss der prä-interventionellen glomerulären Filtrationsrate sowie ein hoher Anteil schwerer chronischer Niereninsuffizienz in

dieser Studie könnten allerdings die Rate der akuten Nierenversagen beeinflusst und einen potentiell vorhandenen protektiven Effekt der Impella 2.5 überdeckt haben. Ein kritischer Umgang mit der Impella 2.5 erscheint angebracht, da sich der in Studien beobachtete hämodynamische Vorteil des Systems bisher nicht in ein deutlich verbessertes Komplikationsprofil der Patienten übertragen konnte. Die Anwendung heterogener Definitionen der Endpunkte sowie differierende Einschlusskriterien in bereits bestehenden Studien erschweren zu diesem Zeitpunkt den Vergleich der Ergebnisse zwischen den Studien zu dem Unterstützungssystem und ermöglichen daher keine klaren Empfehlungen für oder gegen den Einsatz der Impella 2.5. Es liegt nun an weiteren randomisiert-kontrollierten Studien oder großen Registern die bisher in Observationsstudien festgestellten Effekte der perkutanen Koronarintervention unter Einsatz der Impella 2.5 weiter zu beleuchten. Ein wichtiges Ziel dieser Studien muss dabei sein, die entsprechende Patientengruppe zu identifizieren, welche am meisten von einem Einsatz der Impella 2.5 während einer Hochrisiko-Intervention profitieren kann.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Gosswald, A, Schienkiewitz, A, Nowossadeck, E, Busch, MA: Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56: 650-655, 2013.
2. John, F, Aschenbrenner, T, Felgendreher, R, Bramlage, K, Brockmeier, J, Cuneo, A, Hartel, D, Bramlage, P, Tebbe, U: Therapie der koronaren Dreifäßerkrankung bei Patienten über 75 Jahren. *Dtsch Med Wochenschr*, 141: e53-59, 2016.
3. Authors/Task Force, m, Windecker, S, Kolh, P, Alfonso, F, Collet, JP, Cremer, J, Falk, V, Filippatos, G, Hamm, C, Head, SJ, Juni, P, Kappetein, AP, Kastrati, A, Knuuti, J, Landmesser, U, Laufer, G, Neumann, FJ, Richter, DJ, Schauerte, P, Sousa Uva, M, Stefanini, GG, Taggart, DP, Torracca, L, Valgimigli, M, Wijns, W, Witkowski, A: *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, 2014.
4. Task Force, M, Montalescot, G, Sechtem, U, Achenbach, S, Andreotti, F, Arden, C, Budaj, A, Bugiardini, R, Crea, F, Cuisset, T, Di Mario, C, Ferreira, JR, Gersh, BJ, Gitt, AK, Hulot, JS, Marx, N, Opie, LH, Pfisterer, M, Prescott, E, Ruschitzka, F, Sabate, M, Senior, R, Taggart, DP, van der Wall, EE, Vrints, CJ, Guidelines, ESCCfP, Zamorano, JL, Achenbach, S, Baumgartner, H, Bax, JJ, Bueno, H, Dean, V, Deaton, C, Erol, C, Fagard, R, Ferrari, R, Hasdai, D, Hoes, AW, Kirchhof, P, Knuuti, J, Kolh, P, Lancellotti, P, Linhart, A, Nihoyannopoulos, P, Piepoli, MF, Ponikowski, P, Sirnes, PA, Tamargo, JL, Tendera, M, Torbicki, A, Wijns, W, Windecker, S, Document, R, Knuuti, J, Valgimigli, M, Bueno, H, Claeys, MJ, Donner-Banzhoff, N, Erol, C, Frank, H, Funck-Brentano, C, Gaemperli, O, Gonzalez-Juanatey, JR, Hamilos, M, Hasdai, D, Husted, S, James, SK, Kervinen, K, Kolh, P, Kristensen, SD, Lancellotti, P, Maggioni, AP, Piepoli, MF, Pries, AR, Romeo, F, Ryden, L, Simoons, ML, Sirnes, PA, Steg, PG, Timmis, A, Wijns, W, Windecker, S, Yildirim, A, Zamorano, JL: *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*, 2013.
5. Mohr, FW, Morice, MC, Kappetein, AP, Feldman, TE, Stahle, E, Colombo, A, Mack, MJ, Holmes, DR, Jr., Morel, MA, Van Dyck, N, Houle, VM, Dawkins, KD, Serruys, PW: Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 381: 629-638, 2013.

6. Levine, GN, Bates, ER, Blankenship, JC, Bailey, SR, Bittl, JA, Cercek, B, Chambers, CE, Ellis, SG, Guyton, RA, Hollenberg, SM, Khot, UN, Lange, RA, Mauri, L, Mehran, R, Moussa, ID, Mukherjee, D, Nallamothu, BK, Ting, HH: *2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*, 2011.
7. Levine, GN, Bates, ER, Blankenship, JC, Bailey, SR, Bittl, JA, Cercek, B, Chambers, CE, Ellis, SG, Guyton, RA, Hollenberg, SM, Khot, UN, Lange, RA, Mauri, L, Mehran, R, Moussa, ID, Mukherjee, D, Ting, HH, O'Gara, PT, Kushner, FG, Ascheim, DD, Brindis, RG, Casey, DE, Jr., Chung, MK, de Lemos, JA, Diercks, DB, Fang, JC, Franklin, BA, Granger, CB, Krumholz, HM, Linderbaum, JA, Morrow, DA, Newby, LK, Ornato, JP, Ou, N, Radford, MJ, Tamis-Holland, JE, Tommaso, CL, Tracy, CM, Woo, YJ, Zhao, DX: *2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction*, 2016.
8. Authors/Task Force, M, Piepoli, MF, Hoes, AW, Agewall, S, Albus, C, Brotons, C, Catapano, AL, Cooney, MT, Corra, U, Cosyns, B, Deaton, C, Graham, I, Hall, MS, Hobbs, FD, Lochen, ML, Lollgen, H, Marques-Vidal, P, Perk, J, Prescott, E, Redon, J, Richter, DJ, Sattar, N, Smulders, Y, Tiberi, M, Bart van der Worp, H, van Dis, I, Verschuren, WM: *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*, 2016.
9. Ibanez, B, James, S, Agewall, S, Antunes, MJ, Bucciarelli-Ducci, C, Bueno, H, Caforio, ALP, Crea, F, Goudevenos, JA, Halvorsen, S, Hindricks, G, Kastrati, A, Lenzen, MJ, Prescott, E, Roffi, M, Valgimigli, M, Varenhorst, C, Vranckx, P, Widimsky, P, Group, ESCSD: *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)*, 2018.
10. Hamm, CW, Bassand, JP, Agewall, S, Bax, J, Boersma, E, Bueno, H, Caso, P, Dudek, D, Gielen, S, Huber, K, Ohman, M, Petrie, MC, Sonntag, F, Uva, MS, Storey, RF, Wijns, W, Zahger, D, Guidelines, ESCcFP: *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*, 2011.

11. Smith, SC, Jr., Feldman, TE, Hirshfeld, JW, Jr., Jacobs, AK, Kern, MJ, King, SB, 3rd, Morrison, DA, O'Neill, WW, Schaff, HV, Whitlow, PL, Williams, DO, Antman, EM, Smith, SC, Jr., Adams, CD, Anderson, JL, Faxon, DP, Fuster, V, Halperin, JL, Hiratzka, LF, Hunt, SA, Jacobs, AK, Nishimura, R, Ornato, JP, Page, RL, Riegel, B, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G, Intervention, AASWctUtGfPC: *ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention)*, 2006.
12. Nashef, SA, Roques, F, Sharples, LD, Nilsson, J, Smith, C, Goldstone, AR, Lockowandt, U: EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41: 734-744; discussion 744-735, 2012.
13. Shahian, DM, O'Brien, SM, Filardo, G, Ferraris, VA, Haan, CK, Rich, JB, Normand, SL, DeLong, ER, Shewan, CM, Dokholyan, RS, Peterson, ED, Edwards, FH, Anderson, RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task, F: The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*, 88: S2-22, 2009.
14. Werner, N, Akin, I, Al-Rashid, F, Bauer, T, Ibrahim, K, Karatolios, K, Mellert, F, Schäfer, A, Sinning, JM, Werner, GS, Westenfeld, R, Westermann, D, Elsässer, A: Expertenkonsensus zum praktischen Einsatz von Herzkreislaufunterstützungssystemen bei Hochrisiko-Koronarinterventionen. *Der Kardiologe*, 11: 460-472, 2017.
15. Lee, PY, Alexander, KP, Hammill, BG, Pasquali, SK, Peterson, ED: Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*, 286: 708-713, 2001.
16. Deb, S, Wijeyesundera, HC, Ko, DT, Tsubota, H, Hill, S, Fremes, SE: Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA*, 310: 2086-2095, 2013.
17. Mennuni, MG, Pagnotta, PA, Stefanini, GG: Coronary Stents: The Impact of Technological Advances on Clinical Outcomes. *Ann Biomed Eng*, 44: 488-496, 2016.
18. Myat, A, Patel, N, Tehrani, S, Banning, AP, Redwood, SR, Bhatt, DL: Percutaneous circulatory assist devices for high-risk coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*, 8: 229-244, 2015.
19. Herrmann, J: Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*, 26: 2493-2519, 2005.
20. Dangas, G, Mehran, R, Feldman, D, Stoyioglou, A, Pichard, AD, Kent, KM, Satler, LF, Fahy, M, Lansky, AJ, Stone, GW, Leon, MB: Postprocedure creatine kinase-MB elevation and baseline left ventricular dysfunction predict one-year mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 89: 586-589, 2002.

21. O'Connor, GT, Malenka, DJ, Quinton, H, Robb, JF, Kellett, MA, Jr., Shubrooks, S, Bradley, WA, Hearne, MJ, Watkins, MW, Wennberg, DE, Hettleman, B, O'Rourke, DJ, McGrath, PD, Ryan, T, Jr., VerLee, P: Multivariate prediction of in-hospital mortality after percutaneous coronary interventions in 1994-1996. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 34: 681-691, 1999.
22. Atkinson, TM, Ohman, EM, O'Neill, WW, Rab, T, Cigarroa, JE, Interventional Scientific Council of the American College of, C: A Practical Approach to Mechanical Circulatory Support in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Interventional Perspective. *JACC Cardiovasc Interv*, 9: 871-883, 2016.
23. Tsagalou, EP, Anastasiou-Nana, MI, Nanas, JN: Intra-aortic balloon counterpulsation for the treatment of myocardial infarction complicated by acute severe heart failure. *Congest Heart Fail*, 15: 35-40, 2009.
24. Thiele, H, Zeymer, U, Neumann, FJ, Ferenc, M, Olbrich, HG, Hausleiter, J, Richardt, G, Hennersdorf, M, Empen, K, Fuernau, G, Desch, S, Eitel, I, Hambrecht, R, Fuhrmann, J, Bohm, M, Ebel, H, Schneider, S, Schuler, G, Werdan, K, Investigators, I-SIT: Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*, 367: 1287-1296, 2012.
25. Perera, D, Stables, R, Thomas, M, Booth, J, Pitt, M, Blackman, D, de Belder, A, Redwood, S, Investigators, B: Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 304: 867-874, 2010.
26. Kar, B, Adkins, LE, Civitello, AB, Loyalka, P, Palanichamy, N, Gemmato, CJ, Myers, TJ, Gregoric, ID, Delgado, RM, 3rd: Clinical experience with the TandemHeart percutaneous ventricular assist device. *Tex Heart Inst J*, 33: 111-115, 2006.
27. Hanson, CW: *Procedures in Critical Care*, McGraw-Hill Medical, 2009.
28. Ouweneel, DM, Henriques, JP: Percutaneous cardiac support devices for cardiogenic shock: current indications and recommendations. *Heart*, 98: 1246-1254, 2012.
29. Kawashima, D, Gojo, S, Nishimura, T, Itoda, Y, Kitahori, K, Motomura, N, Morota, T, Murakami, A, Takamoto, S, Kyo, S, Ono, M: Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*, 57: 169-176, 2011.
30. Abiomed Inc.: *Product Manual for Impella 2.5, CP, 5.0, and LD Heart Pumps – Software v6.2*. Online: <http://abiomed-private.s3.amazonaws.com/assets/files/15039253916c46c7de0add7d0ed814691eec8376c8.pdf>, Stand: 13.03.2018.
31. Abiomed Europe GmbH: *Aufbau der Impella 2.5® Herzpumpe*. Online: https://www.protectedpci.eu/fileadmin/user_upload/de/article/1.3/1_3_bild1.jpg, Stand: 13.03.2018.

32. Abiomed Europe GmbH: *Position von Impella Kathetern im Herzen*. Online: https://www.protectedpci.eu/fileadmin/user_upload/de/article/1.1/1_1_bild_1_01.jpg, Stand: 13.03.2018.
33. Becher, T, Baumann, S, Eder, F, Fastner, C, Behnes, M, Loßnitzer, D, Dösch, C, Borggreffe, M: Peripheral Ventricular Assist Devices in Interventional Cardiology: The Impella® Micro-Axial Pump. In: *Interventional Cardiology*. edited by AKIN, I., Rijeka, InTech, 2017.
34. Remmelink, M, Sjauw, KD, Henriques, JP, de Winter, RJ, Vis, MM, Koch, KT, Paulus, WJ, de Mol, BA, Tijssen, JG, Piek, JJ, Baan, J, Jr.: Effects of mechanical left ventricular unloading by Impella on left ventricular dynamics in high-risk and primary percutaneous coronary intervention patients. *Catheter Cardiovasc Interv*, 75: 187-194, 2010.
35. Valgimigli, M, Steendijk, P, Sianos, G, Onderwater, E, Serruys, PW: Left ventricular unloading and concomitant total cardiac output increase by the use of percutaneous Impella Recover LP 2.5 assist device during high-risk coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*, 65: 263-267, 2005.
36. Meyns, B, Stolinski, J, Leunens, V, Verbeken, E, Flameng, W: Left ventricular support by catheter-mounted axial flow pump reduces infarct size. *J Am Coll Cardiol*, 41: 1087-1095, 2003.
37. Ait Ichou, J, Larivee, N, Eisenberg, MJ, Suissa, K, Filion, KB: The effectiveness and safety of the Impella ventricular assist device for high-risk percutaneous coronary interventions: A systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017.
38. Cohen, MG, Matthews, R, Maini, B, Dixon, S, Vetrovec, G, Wohns, D, Palacios, I, Popma, J, Ohman, EM, Schreiber, T, O'Neill, WW: Percutaneous left ventricular assist device for high-risk percutaneous coronary interventions: Real-world versus clinical trial experience. *Am Heart J*, 170: 872-879, 2015.
39. Dixon, SR, Henriques, JP, Mauri, L, Sjauw, K, Civitello, A, Kar, B, Loyalka, P, Resnic, FS, Teirstein, P, Makkar, R, Palacios, IF, Collins, M, Moses, J, Benali, K, O'Neill, WW: A prospective feasibility trial investigating the use of the Impella 2.5 system in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (The PROTECT I Trial): initial U.S. experience. *JACC Cardiovasc Interv*, 2: 91-96, 2009.
40. O'Neill, WW, Kleiman, NS, Moses, J, Henriques, JP, Dixon, S, Massaro, J, Palacios, I, Maini, B, Mulukutla, S, Dzavik, V, Popma, J, Douglas, PS, Ohman, M: A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation*, 126: 1717-1727, 2012.
41. Abiomed Europe GmbH: *Positive Wirkung der Impella Katheter*. Online: https://www.protectedpci.eu/fileadmin/user_upload/de/article/1.1/1_1_bild_3.jpg, Stand: 13.03.2018.

42. Briasoulis, A, Telila, T, Palla, M, Mercado, N, Kondur, A, Grines, C, Schreiber, T: Meta-Analysis of Usefulness of Percutaneous Left Ventricular Assist Devices for High-Risk Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Cardiol*, 118: 369-375, 2016.
43. Van Mieghem, NM, Tchetché, D, Chieffo, A, Dumonteil, N, Messika-Zeitoun, D, van der Boon, RM, Vahdat, O, Buchanan, GL, Marcheix, B, Himbert, D, Serruys, PW, Fajadet, J, Colombo, A, Carrie, D, Vahanian, A, de Jaegere, PP: Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 110: 1361-1367, 2012.
44. Henriques, JP, Ouweneel, DM, Naidu, SS, Palacios, IF, Popma, J, Ohman, EM, O'Neill, WW: Evaluating the learning curve in the prospective Randomized Clinical Trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus Intra-Aortic Balloon Pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: a prespecified subanalysis of the PROTECT II study. *Am Heart J*, 167: 472-479 e475, 2014.
45. Lauten, A, Engstrom, AE, Jung, C, Empen, K, Erne, P, Cook, S, Windecker, S, Bergmann, MW, Klingenberg, R, Luscher, TF, Haude, M, Rulands, D, Butter, C, Ullman, B, Hellgren, L, Modena, MG, Pedrazzini, G, Henriques, JP, Figulla, HR, Ferrari, M: Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry. *Circ Heart Fail*, 6: 23-30, 2013.
46. Burzotta, F, Paloscia, L, Trani, C, Mascellanti, M, Mongiardo, R, Materazzo, G, Niccoli, G, Di Marco, M, Leone, AM, Porto, I, Mazzari, MA, Rebuszi, AG, Schiavoni, G, Crea, F: Feasibility and long-term safety of elective Impella-assisted high-risk percutaneous coronary intervention: a pilot two-centre study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 9: 1004-1010, 2008.
47. Henriques, JP, Remmelink, M, Baan, J, Jr., van der Schaaf, RJ, Vis, MM, Koch, KT, Scholten, EW, de Mol, BA, Tijssen, JG, Piek, JJ, de Winter, RJ: Safety and feasibility of elective high-risk percutaneous coronary intervention procedures with left ventricular support of the Impella Recover LP 2.5. *Am J Cardiol*, 97: 990-992, 2006.
48. Miller, R: *PROTECT II Study Halted for Futility: Abiomed Explanation Meets Skepticism*. 2010. Online: <https://www.medscape.com/viewarticle/734054>, Stand: 10.12.2010.
49. Dangas, GD, Kini, AS, Sharma, SK, Henriques, JP, Claessen, BE, Dixon, SR, Massaro, JM, Palacios, I, Popma, JJ, Ohman, M, Stone, GW, O'Neill, WW: Impact of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump on prognostically important clinical outcomes in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (from the PROTECT II randomized trial). *Am J Cardiol*, 113: 222-228, 2014.
50. Maini, B, Naidu, SS, Mulukutla, S, Kleiman, N, Schreiber, T, Wohns, D, Dixon, S, Rihal, C, Dave, R, O'Neill, W: Real-world use of the Impella 2.5 circulatory support system in complex high-risk percutaneous coronary intervention: the USpella Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 80: 717-725, 2012.

51. Flaherty, MP, Pant, S, Patel, SV, Kilgore, T, Dassanayaka, S, Loughran, JH, Rawasia, W, Dawn, B, Cheng, A, Bartoli, CR: Hemodynamic Support With a Microaxial Percutaneous Left Ventricular Assist Device (Impella) Protects Against Acute Kidney Injury in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Res*, 120: 692-700, 2017.
52. Palevsky, PM, Liu, KD, Brophy, PD, Chawla, LS, Parikh, CR, Thakar, CV, Tolwani, AJ, Waikar, SS, Weisbord, SD: *KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*, 2013.
53. Inker, LA, Astor, BC, Fox, CH, Isakova, T, Lash, JP, Peralta, CA, Kurella Tamura, M, Feldman, HI: *KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD*, 2014.
54. Ouweneel, DM, Engstrom, AE, Sjauw, KD, Hirsch, A, Hill, JM, Gockel, B, Tuseth, V, van der Schaaf, RJ, Henriques, JP: Experience from a randomized controlled trial with Impella 2.5 versus IABP in STEMI patients with cardiogenic pre-shock. Lessons learned from the IMPRESS in STEMI trial. *Int J Cardiol*, 202: 894-896, 2016.
55. Nagaraja, V, Ooi, SY, Nolan, J, Large, A, De Belder, M, Ludman, P, Bagur, R, Curzen, N, Matsukage, T, Yoshimachi, F, Kwok, CS, Berry, C, Mamas, MA: Impact of Incomplete Percutaneous Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 5, 2016.
56. Garcia, S, Sandoval, Y, Roukoz, H, Adabag, S, Canoniero, M, Yannopoulos, D, Brilakis, ES: Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol*, 62: 1421-1431, 2013.
57. Alasnag, MA, Gardi, DO, Elder, M, Kannam, H, Ali, F, Petrina, M, Kheterpal, V, Hout, MS, Schreiber, TL: Use of the Impella 2.5 for prophylactic circulatory support during elective high-risk percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*, 12: 299-303, 2011.
58. Burzotta, F, Trani, C, Doshi, SN, Townend, J, van Geuns, RJ, Hunziker, P, Schieffer, B, Karatolios, K, Moller, JE, Ribichini, FL, Schafer, A, Henriques, JP: Impella ventricular support in clinical practice: Collaborative viewpoint from a European expert user group. *Int J Cardiol*, 201: 684-691, 2015.
59. Sjauw, KD, Konorza, T, Erbel, R, Danna, PL, Viecca, M, Minden, HH, Butter, C, Engstrom, T, Hassager, C, Machado, FP, Pedrazzini, G, Wagner, DR, Schamberger, R, Kerber, S, Mathey, DG, Schofer, J, Engstrom, AE, Henriques, JP: Supported high-risk percutaneous coronary intervention with the Impella 2.5 device the Europella registry. *J Am Coll Cardiol*, 54: 2430-2434, 2009.

7 EIGENANTEIL UND EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN

Diese Arbeit wurde im Rahmen des protected PCI-Programmes durchgeführt. Die Patientendaten wurden durch mich erhoben und ausgewertet. Diese Daten sowie deren Diskussion sind das zentrale Ergebnis dieser Dissertation.

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden in folgenden Aufsätzen vorab publiziert:

1. Becher, T, Baumann, S, Eder, F, Perschka, S, Lossnitzer, D, Fastner, C, Behnes, M, Doesch, C, Borggreffe, M, Akin, I: Comparison of peri and post-procedural complications in patients undergoing revascularisation of coronary artery multivessel disease by coronary artery bypass grafting or protected percutaneous coronary intervention with the Impella 2.5 device. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*: 2048872617717687, 2017.
2. Becher, T, Eder, F, Baumann, S, Lossnitzer, D, Pollmann, B, Behnes, M, Borggreffe, M, Akin, I: Unprotected vs. protected high-risk percutaneous coronary intervention with the Impella® 2.5 in patients with multivessel disease and severely reduced left ventricular function. *Medicine*, 2018 (zur Publikation angenommen)

Publikation 1 basiert auf Teilergebnissen der protected PCI-Patienten aus den Dissertationskapiteln 3.1, 3.2 und 3.4, welche einer differentiellen Kontrollgruppe gegenübergestellt wurden. Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckt sich auf die Erhebung und Auswertung der Patientendaten sowie das Schreiben des Manuskriptentwurfs, insbesondere der Einleitung, des Material- und Methodenteils und des Ergebnisteils.

Bei **Publikation 2** handelt es sich um die Veröffentlichung der Daten der vorliegenden Dissertation. Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckt sich auf die Erhebung und Auswertung der Patientendaten sowie das Schreiben des Manuskriptentwurfs.

Weitere eigene Veröffentlichungen

3. Becher, T, Baumann, S, Eder, F, Fastner, C, Behnes, M, Lossnitzer, D, Dösch, C, Borggreffe, M: Peripheral Ventricular Assist Devices in Interventional Cardiology: The Impella® Micro-Axial Pump. In: *Interventional Cardiology*. edited by AKIN, I., Rijeka, InTech, 2017.

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Eder, Frederik Justus Theodor Eberhard

Geburtsdatum: 23.09.1991

Geburtsort: Mannheim

Familienstand: ledig

Vater: Dipl.-Ing. Wolfgang Eder

Mutter: Sibylle Eder

SCHULISCHER WERDEGANG

2002 – 2011 Karl-Friedrich-Gymnasium, Mannheim

06/2011 Abitur

PRAKTISCHE ERFAHRUNG

01/2012 - 06/2013 Freiwilliges Soziales Jahr
Deutsches Rotes Kreuz, Rettungswache Weinheim

seit 03/2016 Studentische wissenschaftliche Hilfskraft
I. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mannheim

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2013/14 Beginn des Medizinstudiums an der Medizinischen Fakultät
Mannheim der Universität Heidelberg

09/2015 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

10/2018 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

9 DANKSAGUNG

Prof. Dr. med. Ibrahim Akin danke ich für die Möglichkeit einer Promotion im Fachbereich Kardiologie sowie für die persönliche und tatkräftige Betreuung als Doktorvater dieses spannenden Projektes.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Tobias Becher, welcher trotz Zeitverschiebung jederzeit erreichbar war und mich mit Fachwissen und Erfahrung bei meiner Promotion begleitet hat. Vielen Dank für die aufgebrauchte Zeit und hervorragende Unterstützung, die mich immer wieder motiviert hat dranzubleiben.

Ebenso danke ich Dr. med. Stefan Baumann und Dr. med. Dirk Loßnitzer, welche mich so oft mit konstruktiven Anregungen und Ratschlägen unterstützt haben und mir jederzeit für ein Gespräch vor Ort zur Seite standen.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinen Großeltern danken. Durch ihren Rückhalt und ihre Unterstützung ist es mir erst möglich gewesen, mich dieser Promotion zu widmen.