

V 190228 AWMF LL Infarkt-bedingter kardiogener Schock Langversion

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

Deutsch-österreichische S3 Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie“

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 019/013

Entwicklungsstufe: 3

Federführung:



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Unter Mitwirkung von:

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
Österreichische Kardiologische Gesellschaft (ÖKG)
Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin (ÖGIAIM)
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR)
Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI)
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI)
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Gesellschaften (AWMF)

2. überarbeitete Auflage
Stand: 28.02.2019

Autoren:

K. Werdan^{a,1**} (Koordinator),
M. Ruß^{b,1*} (Schriftführer),
U. Boeken^{c,3*}
M. Buerke^{d,2**}
J. Briegel^{e,4*}
G. Delle-Karth^{f,5**}
M. Ferrari^{g,1*}
H. Figulla^{h,1*}
A. Geppert^{i,6**}
A. Heller^{j,7**}
G. Hindricks^{k,1*}
U. Janssens^{l,2*}
M. Kelm^{m,1*}
I. Kopp^{n,8***}
S. Massberg^{o,1****}
G. Michels^{p,1*}
E. Pichler-Cetin^{f,5*}
B. Pieske^{q,1*}
K. Pilarczyk^{r,3*}
R. Prondzinsky^{s,2*}
A. Schlitt^{t,9**}
H. Thiele^{u,1*}
M. Thielmann^{r,3*}
S. Willems^{v,1*}
U. Zeymer^{w,1*}
B. Zwißler^{e,4**}

* Repräsentant einer Fachgesellschaft

** Stimmberechtigter Repräsentant einer Fachgesellschaft

*** Wissenschaftliche Methoden-Beratung bei der Leitlinien-Erstellung

**** als Vorsitzender der Kommission für kardiovaskuläre Medizin und deren Mitglieder, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

^aUniversitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

^bInternisten am Maxplatz, Maxplatz 12, 83278 Traunstein/Belegkardiologie Klinikum Traunstein, Cuno-Niggel-Str. 3, 83278 Traunstein

^cKlinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

^dKlinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin St. Marien Krankenhaus Siegen

^eKlinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern/Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München

^f4. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, Krankenhaus Hietzing im Wiener Krankenanstaltenverbund, Wien

^gKlinik für Innere Medizin I, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden

^hJena; ehemals: Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena

ⁱKardiovaskuläre Intensivstation, 3. Medizinische Abteilung, KH Wilhelminenspital Wien

^jKlinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Augsburg

^kAbteilung für Rhythmologie, Universitätsklinik für Kardiologie, Herzzentrum Leipzig

^lKlinik für Innere Medizin und Intensivmedizin, St.-Antonius-Hospital Eschweiler

^mKlinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

ⁿAWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement

^oMedizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Universität München, LMU München

^pKlinik für Innere Medizin III, Herzzentrum der Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln

^qMedizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

^rKlinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie, Westdeutsches Herz- und Gefäßzentrum Essen, Universitätsklinikum Duisburg-Essen

^sKlinik für Innere Medizin I, Carl-von-Basedow-Klinikum Saalekreis GmbH Bereich Merseburg

^tAbteilung Kardiologie/Diabetologie, Paracelsus-Harz-Klinik, Bad Suderode, Quedlinburg

^uUniversitätsklinik für Kardiologie, Herzzentrum Leipzig

^vKlinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie, Universitäres Herzzentrum Hamburg, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

^wMedizinische Klinik B, Klinikum der Stadt Ludwigshafen

¹Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

²Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

³Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

⁴Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI)

⁵Österreichische Kardiologische Gesellschaft (ÖKG)

⁶Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin (ÖGAIIM)

⁷Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI)

⁸Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Gesellschaften (AWMF)

⁹Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR)

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Gesellschaften (am):

DGK (..2019), DGIIN (..2019), DGTHG (..2019), ÖGK (..2019), ÖGAIIM (..2019), DGPR (..2019), DGAI (..2019), DIVI (..2019),

Methodische Beratung und Moderation der Leitliniensitzungen: Prof. Dr. Ina Kopp (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).

Kommentare und Durchsicht:

n.n.,

Korrespondierende Autoren:

Prof. Dr. med. Karl Werdan
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40
D-06097 Halle(Saale)
Tel.: +49-(0)-345-557-2601
Fax: +49-(0)-345-557-2072
E-mail: karl.werdan@medizin.uni-halle.de,

Dr. med. M. Ruß
Maxplatz 12
83278 Traunstein
Tel. +49-(0)-8621-909951-0
Fax. +49-(0)-8621-909951-11
E-mai: martin.russ@posteo.de

Impressum

Anmerkung

Leitlinien gelten für Standardsituationen und berücksichtigen die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse. Die Methodenfreiheit des Arztes soll durch die Leitlinie nicht eingeschränkt werden. Die Leitlinien wurden von den Autoren mit größter Sorgfalt erarbeitet. Dennoch kann für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernommen werden.

Mitglieder der Leitlinienkommission

Koordination: K. Werdan, Halle(Saale)

Schriftführer: M. Ruß, Traunstein

Moderation: I. Kopp, Marburg

Teilnehmer: K. Werdan, M. Ruß, U. Boeken, M. Buerke, J. Briegel, G. Delle-Karth, M. Ferrari, H. Figulla, A. Geppert, A. Heller, U. Janssens, M. Kelm, S. Massberg*, G. Michels, E. Pichler-Cetin, B. Pieske, K. Pilarczyk, R. Prondzinsky, A. Schlitt, H. Thiele, M. Thielmann, S. Willems, U. Zeymer, B. Zwißler

* als Vorsitzender der Kommission für kardiovaskuläre Medizin und deren Mitglieder, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

Vertretene Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) (federführend), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßschirurgie (DGTHG); Österreichische Gesellschaft für Kardiologie (ÖGK), Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin (ÖGIAIM), Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR), Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI)

Danksagung

Unser besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Ina Kopp von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) für die methodische Beratung bei der Erarbeitung der vorliegenden Leitlinie.

Der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung (DGK) sei für die Übernahme organisatorischer Kosten (Raummieten, Aufwandsentschädigung für die Moderation) herzlich gedankt, und allen beteiligten Fachgesellschaften für die Übernahme der Reisekosten der Mitglieder der Leitliniengruppe.

Hinweis

Leitlinie und Methodenreport können auf der Homepage der AWMF (<http://awmf.org>) sowie auf den Homepages der beteiligten Fachgesellschaften eingesehen werden.

Falls nicht anders angegeben, handelt es sich um einstimmig getragene Empfehlungen.

Abkürzungsverzeichnis

(Kursiv geschriebene Abkürzungen: Studien-Akronyme; kursiv in Anführungszeichen: englische Formulierung; ein „s“ am Ende einer Abkürzung wird zur Anzeige eines Plurals verwendet.)

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruck-Differenz („ <i>Alveolar-Arterial Oxygen Partial Pressure Difference</i> “)
ACB	Aortokoronare Bypass-Operation
ACC	“ <i>American College of Cardiology</i> ”
ACS	Akutes Koronarsyndrom („ <i>Acute Coronary Syndrome</i> “)
ACT	“ <i>Activated Clotting Time</i> ”
AGI	„ <i>Acute Gastrointestinal Injury</i> “
AHA	“ <i>American Heart Association</i> ”
AHB	Anschluss-Heilbehandlung, Anschluss-Rehabilittion
aHR	„ <i>Adjusted Hazard Ratio</i> “
AKI / AKIN	“ <i>Acute Kidney Injury</i> ”/ “ <i>Acute Kidney Injury Network</i> ”
AMI, MI	Akuter Myokardinfarkt, Myokardinfarkt
ANV	Akutes Nierenversagen
aOR	„ <i>adjusted Odds' Ratio</i> “
APACHE Score	“ <i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score</i> ”
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (“ <i>activated Partial Thromboplastin Time</i> ”)
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen (“ <i>Acute/Adult Respiratory Distress Syndrome</i> ”)
ASB	Unterstützte Spontanatmung („ <i>Augmented Spontaneous Breathing</i> “)
ASD	Vorhof-Septum-Defekt (“ <i>Atrial Septal Defect</i> ”)
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	“ <i>Area Under the Curve</i> ”
BGA	Blutgas-Analyse
BIPAP	“ <i>Biphasic Positive Airway Pressure</i> ”
BiVAD	„ <i>Biventricular Assist Device</i> “
BMS	Metallstent (“ <i>Bare Metal Stent</i> ”)
BNP	B-Typ Natriuretisches Peptid („ <i>B-type Natriuretic Peptide</i> “);
BTB	„ <i>Bridge to Bridge</i> “
BTD	„ <i>Bridge to Decision</i> “
BTR	„ <i>Bridge to Recovery</i> “
BTT	„ <i>Bridge to Transplantation</i> “
BVAD	Biventrikuläres Unterstützungs-System (“ <i>Biventricular Assist Device</i> ”)
BZ	Blutzucker
CA	Herz-Kreislauf-Stillstand (“ <i>Cardiac Arrest</i> ”)
CABG	Aortokoronare Bypass-Operation („ <i>Coronary Artery Bybass Graff</i> ”)
CAM-ICU	“ <i>Confusion Assessment Method for Intensive Care Units</i> ”
CIM	Myopathie des kritisch Kranken, Critical Illness Myopathie (“ <i>Critical Illness Myopathy</i> ”)
CIP	Polyneuropathie des kritisch Kranken, Critical Illness Polyneuropathie (“ <i>Critical Illness Polyneuropathy</i> ”)

CIRCI	<i>“Critically Illness Related Corticoid Insufficiency”</i>
CP/CPI/rvCPI	<i>“Cardiac Power”/“Cardiac Power Index”/rechtsventrikulärer CPI</i>
CPAP	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (<i>“Continuous Positive Airway Pressure“</i>)
CPPV	Kontinuierliche positive Druck-Beatmung (<i>“Continuous Positive Pressure Ventilation”</i>)
CPR	Kardiopulmonale Reanimation (<i>“Cardiopulmonary Resuscitation”</i>)
CRRT	Kontinuierliche Nierenersatztherapie (<i>“Continuous Renal Replacement Therapy”</i>)
C _{RS}	<i>„Respiratory-System Compliance“,</i>
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie (<i>“Cardiac Resynchronization Therapy”</i>)
CVVH	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (<i>“Continuous Venovenous Hemofiltration“</i>)
DAS-Leitlinie	AWMF-S3-Leitlinie <i>„Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“</i> (DAS-Leitlinie 2015)
DES	Medikamenten-beschichteter Stent (<i>“Drug Eluting Stent”</i>)
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
ECLS	<i>“Extracorporeal Life Support”</i>
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung (<i>“Extracorporeal Membrane Oxygenation”</i>)
eCPR	Extrakorporale Kardiopulmonale Reanimation (<i>„Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation“</i>)
EF, LVEF	Auswurffrac tion (<i>“Ejection Fraction”</i>) bzw. <i>“Enteral Feeding”</i> , linksventrikuläre Auswurffrac tion
EK	Experten-Konsens
ESC	<i>“European Society of Cardiology”</i>
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffrac tion (<i>„Fraction of Inspired Oxygen“</i>)
FITT-STEMI Studie, Register	<i>Feedback Intervention and Treatment Times in ST-Elevation Myocardial Infarction</i>
GD(H)T	Zielorientierte (hämodynamische) Therapie (<i>“Goal-Directed (Haemodynamic) Therapy”</i>)
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GIF	<i>„Gastrointestinal Failure“</i>
GPIIb/IIIa-RA	Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonist
HAS-BLED Score	Blutungs-Risiko-Score, steht für H = <i>„Hypertension“</i> ; A = <i>„Abnormal Renal And Liver Function“</i> ; S = <i>„Stroke“</i> ; B = <i>„Bleeding“</i> ; L = <i>“Labile INR“</i> ; E = <i>„Elderly“</i> ; D = <i>“Drugs or Alcohol”</i>
HFpEF / HFrEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener / reduzierter Auswurffrac tion (<i>“diastolische“/systolische Herzinsuffizienz (“Heart Failure with preserved / reduced Ejection Fraction”)</i>)
HI (CI) / HZV (CO)	Herzindex (<i>“Cardiac Index”</i>) / Herzzeitvolumen (<i>“Cardiac Output”</i>)
HKL	Herzkatheterlabor
HR	<i>„Hazard Ratio“</i>
HRQoL	<i>“Health-Related Quality of Life”</i>
hs-cTnI, hscTnT	hochsensitives kardiales Troponin I, T (<i>“high sensitive cardiac</i>

	<i>Troponin I, T</i>)
IABP	Intraaortale Ballonpumpe/-pulsation/-gegenpulsation
IAH	„ <i>Intra-Abdominal Hypertension</i> “
ICCU	„ <i>Intensive Cardiac Care Unit</i> “
ICD	Intrakardialer Kardioverter/Defibrillator
IKS	Infarkt-bedingter kardiogener Schock
I:E Ratio	Relatives Zeitverhältnis der Inspiration zur Expiration bei maschineller Beatmung
IHCA	Herz-Kreislauf-Stillstand im Krankenhaus (<i>“In Hospital Cardiac Arrest”</i>)
IHD	Intermittierende Hämodialyse
INTERMACS	„ <i>Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support</i> “
i.o., ios	intraossär
IQR	Interquartilenbereich
IRA	Infarkt-bezogene Arterie (<i>“Infarction Related Artery”</i>)
IRV	Beatmung mit inversem Inspirations-/Expirationenverhältnis (<i>“Inverse Ratio Ventilation”</i>)
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITP	Intrathorakaler Druck (<i>“Intrathoracic Pressure”</i>)
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI, 95%KI	Konfidenz-Intervall, 95%iges Konfidenz-Intervall
LCA	Linke Koronararterie (<i>“Left Coronary Artery”</i>)
LV	Linker Ventrikel
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungs-System (<i>“Left Ventricular Assist Device”</i>)
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (<i>„Left Ventricular End Diastolic Pressure“</i>)
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (<i>“Left Ventricular End Diastolic Volume”</i>)
LVSWI	Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (<i>„Left Ventricular Stroke Work Index“</i>)
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MCS	Mechanische Herzunterstützung (<i>„Mechanical Cardiac Support“</i> ; <i>“Mechanical Cardiac Support Device”</i>).
MODS	Multiples Organ-Dysfunktionssyndrom (<i>“Multiple Organ Dysfunction Syndrome”</i>)
MPAP	Mittlerer arterieller Pulmonaldruck (<i>„Mean Pulmonary Artery Pressure“</i>)
NIV	Nicht-invasive Beatmung (<i>“Non Invasive Ventilation“</i>)
NMH , LMWH	Niedermolekulares Heparin (<i>“Low Molecular Weight Heparin”</i>)
NNH	<i>“Numbers Needed to Harm”</i>
NNT	<i>“Numbers Needed to Treat”</i>
NOAC	Neues orales Antikoagulans (<i>“New Oral Anticoagulant”</i>)
NPN	Nitroprussid-Natrium
ns, n.s.	nicht signifikant
NSTE-ACS	<i>“Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes”</i>
NSTEMI	Non-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (<i>“Non-ST-Elevation Myocardial Infarction”</i>)

NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	„ <i>New York Heart Association</i> “
OHCA	„ <i>Out-Of-Hospital-Cardiac-Arrest</i> “
OR	„ <i>Odds' Ratio</i> “
ΔP ($\Delta P = V_T/C_{RS}$)	„ <i>Driving pressure</i> “
paO ₂	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
paCO ₂	Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
P _{insp.}	Inspiratorischer Beatmungdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAP, PAP _{diast, syst}	Pulmonalarterieller Mitteldruck, diastolischer, systolischer Druck
PAOP (PCWP)	Pulmonalarterieller Okklusionsdruck (pulmonalkapillarer „Wedge“-Druck, PCWP; „ <i>Pulmonary Artery Occlusion Pressure</i> “)
(p)PCI	(primäre) Perkutane Koronarintervention („ <i>primary Percutaneous Coronary Intervention</i> “)
PCT	Prokalcitonin („ <i>Procalcitonin</i> “)
PCV	Druck-kontrollierte Beatmung („ <i>Pressure Controlled Ventilation</i> “)
PEA	Pulslose elektrische Aktivität („ <i>Pulseless Electrical Activity</i> “)
PEEP	Positiv-endexpiratorischer Druck
P _{EI}	End-Inspiratorischer Atemwegsdruck
PiCCO	„ <i>Pulse Contour Cardiac Output</i> “
P _{insp.}	Inspiratorischer Beatmungdruck
PIP	Inspiratorischer Spitzendruck („ <i>Peak Inspiratory Pressure</i> “)
PLR	Passiver Beinhebeversuch („ <i>Passive Leg Raise Test</i> “)
pLVAD	perkutanes linksventrikuläres Unterstützungssystem („ <i>percutaneous Left Ventricular Assist Device</i> “)
pMCS	perkutane Mechanische Herzunterstützung („ <i>percutaneous Mechanical Cardiac Support</i> “).
PN	„ <i>Parenteral Nutrition</i> “
Post-CA-Schock	Patient mit Schock nach Herz-Kreislauf-Stillstand („ <i>Post Cardiac Arrest Shock</i> “)
P _{peak}	Atemwegsspitzenndruck („ <i>Peak Pressure</i> “)
PPI	Protonenpumpen-Hemmer („ <i>Proton Pump Inhibitors</i> “)
PPV	Pulsdruckvariation („ <i>Pulse Pressure Variation</i> “)
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
pVLAD	Perkutanes linksventrikuläres Unterstützungssystem („ <i>Percutaneous Left Ventricular Assist Device</i> “)
PvCO ₂	Gemischtenvenöser CO ₂ -Druck („ <i>Mixed Venous Carbon Dioxide Tension</i> “)
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand („ <i>Pulmonary Vascular Resistance</i> “)
pVT	Pulslose Kammertachykardie („ <i>pulseless Ventricular Tachycardia</i> “)
RAP	Rechtsatrialer Druck („ <i>Right Atrial Pressure</i> “)
RASS	„ <i>Richmond-Agitation-Sedation-Scale</i> “
RCA	Rechte Koronararterie („ <i>Right Coronary Artery</i> “)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie („ <i>Randomized Controlled Trial</i> “)
ROC	„ <i>Receiver Operating Characteristic</i> “
ROSC	„ <i>Return Of Spontaneous Circulation</i> “
RR	Relatives Risiko
RRT	Nierenersatztherapie („ <i>Renal Replacement Therapy</i> “)

RV	Rechter Ventrikel
RVAD	Rechtsventrikuläres Unterstützungs-System (" <i>Right Ventricular Assist Device</i> ")
RVI	Rechtsventrikulärer Infarkt, rechtsventrikuläre Infarktbeteiligung
S _a O ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAE	" <i>Serious Adverse Event</i> "
SAPS	" <i>Simplified Acute Physiology Score</i> "
SBT	Spontatmungsversuch (" <i>Spontaneous Breathing Trial</i> ")
ScvO ₂	Zentralvenöse O ₂ -Sättigung
SD	Standardabweichung (" <i>Standard Deviation</i> ")
SHOCK (Studie, Register)	<i>Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock</i>
SIMV	Synchronisierte intermittierende Beatmung (" <i>Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation</i> ")
SIRS	Systemisches Inflammations-Reaktions-Syndrom (" <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> ")
SLEDD	" <i>Sustained Low-Efficiency Daily Dialysis</i> "
SMASH (Studie, Register)	<i>Swiss Multicenter Trial of Angioplasty for Shock</i>
SOFA Score	" <i>Sepsis-related Organ Failure Assessment Score</i> ", " <i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i> "
SpO ₂	" <i>Saturation of peripheral Oxygen</i> "
SPV	Systolische Druckvariation (" <i>Systolic Pressure Variation</i> ")
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (" <i>ST-Elevation Myocardial Infarction</i> ")
SVI	Schlagvolumen-Index
SvO ₂	Gemischtvenöse O ₂ -Sättigung
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand (" <i>Systemic Vascular Resistance</i> ")
SVV	Schlagvolumen-Variation (" <i>Stroke Volume Variation</i> "),
TAH	" <i>Total Artificial Heart</i> "
TAPSE	" <i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i> "
TEE	Transösophageale Echokardiographie (" <i>Trans-Esophageal Echocardiography</i> ")
TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
TMU	Temporäres Mechanisches Unterstützungssystem
TTE	Transthorakale Echokardiographie (" <i>Trans-Thoracic Echocardiography</i> ")
TTM	Zielgerichtetes Temperatur-Management (" <i>Targeted Temperature Management</i> ")
TVR	Revaskularisierung des Infarkt-Koronargefäßes (" <i>Target Vessel Revascularisation</i> ")
TVT	Tiefe Venen-Thrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VAD	Ventrikuläres Unterstützungssystem (" <i>Ventricular Assist Device</i> ")
VSD	Ventrikelseptumdefekt
UA	Instabile Angina pectoris (" <i>Unstable Angina</i> ")
VA-ECMO	Veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (" <i>Veno-Arterial Membrane Oxygenation</i> ")
VCI	Vena cava inferior

V_T, V_t	Atemzugvolumen („ <i>Tidal Volume</i> “)
VT	Kammertachykardien („ <i>Ventricular Tachycardia</i> “)
VTE	Venöse Thrombo-Embolie
VV-ECMO	Veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung („ <i>Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation</i> “)
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Impressum	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einführung	18
2. Methodik	20
2.1. Zielsetzung	20
2.2. Definition und Erläuterung des Begriffs "Leitlinie"	20
2.3. Empfehlungsgrade und Evidenzniveaus	20
2.4. Methodisches Vorgehen	22
2.5. Durchführung	22
2.6. Gültigkeit und Publikation	23
3. Synopsis: Diagnose, Monitoring und Therapie des IkS	24
3.1. Diagnostik I: Kardiogener Schock ja/nein ? (Abb. 3a)	24
3.2. Initiale Stabilisierung vor Herzkatheteruntersuchung (Abb. 3b)	26
3.3. Revaskularisation (Abb. 3c)	28
3.5. Hämodynamische Steuerung der Schocktherapie (Abb. 3e)	30
3.6. Atemunterstützung und MODS-Therapie (Abb. 3f)	32
3.7. Weaning (Abb. 3g)	33
3.8. Rehabilitation	34
4. Definition, Diagnostik und Monitoring des IkS	36
4.1. Definition	36
4.1.1. Definition „kardiogener Schock“	36
4.1.2. Definition „Infarkt-bedingter kardiogener Schock“	36
4.1.3. Klinik des „Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks“	36
4.2.1. Ursachen des kardiogenen Schocks	37
4.2.2. Ursachen des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks	37
4.3. Diagnostik und klinische Untersuchung	37
4.3.1. Diagnose des IkS	37
4.3.2. Anamnese und Untersuchungsbefund bei Aufnahme	39
4.3.3. Notfall-Echokardiographie und Notfall-Sonographie bei Aufnahme	40
4.4. Monitoring – Indikationen und Kategorien	40
4.5. Basis-Monitoring	41
4.5.1. Empfehlungen mit hoher Empfehlungsstärke, aber nur geringer Evidenz!	41
4.5.2. Präklinisches Monitoring	41
4.5.3. Basis-Monitoring in der Notaufnahme und auf der Intensivstation	41
4.5.5. Allgemeine Laborparameter	45
4.5.6. Kardiale Biomarker	49
4.5.9. Messung des zentralen Venendrucks (ZVD) – kein genereller Einsatz dieses statischen Vorlastparameters!	50
4.5.10. Sonographie der Vena cava inferior – Hypovolämie vs. Hypervolämie	51
4.6. Erweitertes hämodynamisches Monitoring	51
4.6.1. Pulmonalarterienkatheter-Monitoring – mögliche Indikationen	51
4.6.2. Pulmonalarterieller Okklusionsdruck (PAOP): zur Abschätzung der Volumenreagibilität nicht mehr empfohlen!	52
4.6.3. Transpulmonale Thermodilution in Kombination mit arterieller Pulsconturanalyse und abgeleitete Größen	53
4.6.4. Messung des Herzzeitvolumens	53
4.6.5. Cardiac Power (Output) / Cardiac Power Index	55
4.6.6. Monitoring des Ansprechens auf Flüssigkeitsgabe	56
4.6.7. Venöse Oxymetrie	56

4.6.8. Monitoring der Mikrozirkulation	57
4.7. Prädiktoren der Krankenhaus- und 30-Tage-Letalität	57
4.7.1. Daten aus RCTs:	57
4.7.2. CardShock-Risiko-Score	58
4.7.3. Patienten mit kardiogenem Schock und VA-ECMO	59
5. Koronar-Reperfusion	60
5.1. Frühestmögliche Koronar-Revaskularisation	60
5.1.1. Angiographische Charakteristika und klinische Korrelationen	61
5.1.2. Ergebnisse randomisierter Studien und von Registerdaten zur frühestmöglichen Koronar-Revaskularisation („Early Revascularization / Emergency Revascularization“)	62
5.1.3. Kontakt-Ballon-Zeit („Contact-to-balloon time“) – Einfluss auf die Krankenhausletalität bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock mit und ohne Herz-Kreislauf-Wiederbelebung	65
5.1.3. Prognosefaktoren überlebender IKS-Patienten nach früher Revaskularisation	67
5.1.4. Herzinsuffizienz- sowie Angina pectoris-Schweregrad und Lebensqualitäts-Einschränkung der mittels früher Revaskularisation behandelten IKS-Patienten	68
5.2. Primäre Perkutane Koronar-Intervention (pPCI)	69
5.2.1. Intrakoronares Stenting	69
5.2.2. Wahl des Gefäßzugangs – transfemoral oder transradial?	72
5.2.3. Aspirations-Thrombektomie bei pPCI	73
5.2.4. Koronare Mehrgefäßerkrankung: Nur Infarktgefäß- oder Mehrfäß-Revaskularisation?	74
5.2.5. Revaskularisation bei komplexem Koronarbefund und nicht erfolgreicher PCI	77
5.2.6. Begleit-Therapie der primären Perkutanen Koronarintervention (pPCI) mit gerinnungsaktiven Substanzen	78
5.2.7. Prognosefaktoren: Lebensalter, Geschlecht und Diabetes	86
5.3. Operative Koronar-Revaskularisation im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock (IKS)	89
5.3.1. Allgemeine Aspekte	89
5.3.2. Spezifika der aortokoronaren Bypassoperation bei Patienten mit Infarkt- bedingtem Schock	90
5.3.3. Die Rolle der Notfall-Bypassversorgung (Notfall-CABG)	91
5.3.4. Komplexer Koronarbefund bei gleichzeitigem Vorliegen mechanischer Infarkt komplikationen	93
5.4. Systemische Fibrinolyse	93
5.4.1. Fibrinolyse bei manifestem Schock	93
5.4.2. Patienten mit protrahiertem Schock nach der Initialphase des STEMI	95
5.4.3. Fibrinolyse zur Schock-Prophylaxe	95
6 Medikamentöse Herz-Kreislauf-Unterstützung	96
6.1. Konzept der medikamentösen Herz-Kreislauf-Unterstützung	96
6.2. Medikamentöse Herz-Kreislauf-Stabilisierung	97
6.2.1. Initial: Volumenmangel ausschließen!	97
6.2.2. Optimierung der Vorlast und Nachlast	97
6.2.3. Katecholamine	97
6.2.4. Levosimendan, Phosphodiesterase-Inhibitoren, Vasodilatoren	98
6.2.5. Inodilatoren und Inopressoren	98
6.2.6. Der Patient mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock und vorbestehender chronischer Beta-Blockertherapie	98
6.3. Inotrope und vasoaktive Substanzen	98

6.3.1. Dobutamin	99
6.3.2. Noradrenalin („Norepinephrine“)	100
6.3.3. Levosimendan	103
6.3.4. Phosphodiesterase(PDE)-III-Inhibitoren	108
6.3.5. Adrenalin („Epinephrine“)	109
6.3.6. Dopamin	111
6.3.7. Vasopressin	113
6.3.8. Herzglykoside	115
6.3.9. Vasodilatoren	115
6.4. Diuretika, Ultrafiltration und Nierenersatztherapie	118
6.5. Während der Schockphase zu vermeidende Medikamente: Beta-Blocker und Renin-Angiotensin-Aldosteron(RAAS)- Blocker	120
6.6. Komplettierende Infarkt-Therapie	121
6.7 Neuere Therapie-Ansätze	121
6.7.1. Hydrocortison	121
6.7.2. Anti-Inflammation: NOS- und IL-1 β -Inhibition	121
6.7.3. Senkung einer inadäquat hohen Herzfrequenz mit dem Beta- Blocker Esmolol bzw. dem Schrittmacherkanal-Blocker Ivabradin	121
7 Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützungs-Systeme	122
7.1. Klassifikation mechanischer Herz-Kreislauf-Unterstützungs- Systeme	122
7.1.1. Kurz- und längerfristige Herz-Kreislauf-Unterstützung	122
7.1.2. Perkutane Kurzzeitsysteme	122
7.1.3. Längerfristig angelegte Herzunterstützungssysteme	122
7.2. Indikationsstellung zur mechanischen Kreislaufunterstützung	122
7.2.1. Therapieziel	122
7.2.2. Implantations-Kriterien	123
7.2.3. Implantations-Zeitpunkt	123
7.2.4. INTERMACS-Klassifikation	123
7.3. Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)	124
7.3.1. Konzept	124
7.3.2. Paradigmenwechsel	125
7.3.3. IABP bei IKS-Patienten mit myokardialem Pumpversagen und primärer perkutaner Koronarintervention (pPCI)	126
7.3.4. Meta-Analysen zur IABP bei mittels pPCI behandelter IKS-Patienten	126
7.3.5. Einfluss der IABP auf den Schweregrad der Erkrankung und die Hämodynamik bei IKS-Patienten mit primärer PCI – Die randomisierte IABP-SHOCK-Studie	129
7.3.6. Einfluss der IABP auf die Letalität bei IKS-Patienten mit primärer PCI – die randomisierte multizentrische IABP-SHOCK II-Studie	131
7.3.7. Stellenwert der IABP bei mittels pPCI-behandeltem Infarkt- bedingtem kardiogenem Schock infolge Pumpversagens	133
7.3.8. IABP bei Herzinfarkt-Patienten mit mechanischen Infarktkomplikationen (siehe auch Kap. 8.4.)	134
7.3.9. Weitere praktizierte IABP-Indikationen bei IKS-Patienten: CABG, systemische Fibrinolyse, Interhospitaltransfer	136
7.4. Temporäre mechanische Unterstützungssysteme (TMU): perkutane linksventrikuläre Unterstützungssysteme (pLVADs) und „Extracorporeal Life Support“ (ECLS)	139
7.4.1. TandemHeart™	139
7.4.2. Impella-Pumpen	140
7.4.3. Meta-Analyse: TandemHeart™ / IMPELLA® versus IABP bei – überwiegend Infarkt-bedingtem – kardiogenem Schock: Kein	142

Unterschied in der Letalität!	142
7.4.4. Mechanische Kreislauf-Unterstützung bei akuter Rechtsherzinsuffizienz	145
7.4.5. „Extracorporal Life Support“ (ECLS; veno-arterielle extrakorporale Membran-Oxygenierung, VA-ECMO)	145
7.4.6. Meta-Analyse: ECLS bei Herz-Kreislauf-Stillstand und bei kardiogenem Schock	
7.5. Langfristige mechanische Kreislaufunterstützung	148
7.5.1. „Ventricular Assist Devices“ (VAD)	148
7.5.2. „Total Artificial Hearts“ (TAH)	149
7.6. Synopsis: Temporäre mechanische Unterstützungssysteme (TMUs) bei IKS-Patienten	149
8 Rechtsventrikuläre Infarkteteiligung und Komplikationen	152
8.1.Rechtsventrikuläre Infarkteteiligung und IKS	152
8.1.1. Häufigkeit und prognostische Bedeutung einer rechtsventrikulären Infarkteteiligung (RVI) unter besonderer Berücksichtigung des kardiogenen Schocks	152
8.1.2. Diagnose und Monitoring bei rechtsventrikulärer Infarkteteiligung	153
8.1.3. Management bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock und rechtsventrikulärer Infarkteteiligung (RVI)	154
8.2. Rhythmusstörungen	158
8.2.1. Rhythmusstörungen bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock (IKS)	158
8.2.2. Diagnostik von Rhythmusstörungen bei IKS	159
8.2.3. Besonderheiten der Behandlung von Rhythmusstörungen bei IKS	159
8.2.4. Behandlung bradykarder Rhythmusstörungen	160
8.2.5. Behandlung supraventrikuläre Tachykardien: Vorhofflimmern	161
8.2.6. Behandlung supraventrikuläre Tachykardien: Vorhofflattern	163
8.2.7. Behandlung weiterer supraventrikulärer (AV-Knoten-Reentry-Tachykardie) oder atrioventrikulärer Tachykardien (orthodrome Tachykardie bei akzessorischer Bahn)	163
8.2.8. Behandlung von ventrikulären Extrasystolen, Kammertachykardien und Kammerflimmern	164
8.2.9. Invasive Behandlungsstrategien, Katheterablation	167
8.3 Der Infarktpatient mit kardiogenem Schock nach Herz-Kreislauf-Stillstand	167
8.3.1. Behandlung des Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand	167
8.3.2. Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (eCPR)	173
8.3.4. Post-Reanimationstherapie: Koronar-Revaskularisation	177
8.3.5. Postreanimationsbehandlung: Zielgerichtetes Temperaturmanagement („Targeted Temperature Management“, TTM)	184
8.4 Mechanische Infarktkomplikationen:	191
Ventrikelseptumdefekt, Ventrikelruptur & akute Mitralinsuffizienz	191
8.4.1. Mechanische Infarktkomplikationen – eine Aufgabe für das Herz-Team!	191
8.4.2. Post-Infarkt-Ventrikelseptumdefekt	191
8.4.3. Ruptur der freien Ventrikelwand als Infarktkomplikation	193
8.4.3. Ruptur der freien Ventrikelwand als Infarktkomplikation	196
8.4.4. Akute hochgradige Mitralinsuffizienz als Infarktkomplikation	197
8.5 MODS, SIRS, Sepsis/septischer Schock	198
8.5.1. Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS)	199
8.5.3. Sepsis	205
9. Therapie des Multiorgan-Dysfunktions-Syndroms (MODS)	206
9.1. Organdysfunktion „Lunge“*	207
9.1.1. Auswirkungen der maschinellen Beatmung bei eingeschränkter Herzfunktion in experimentellen und klinischen Studien	207
	207

9.1.2. Indikation zur Beatmung	209
9.1.3. Invasive Beatmung: Methode der Wahl bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock!	210
9.1.4. Beatmungs-Muster und Oxygenierung	210
9.1.5. Lungen-protective Beatmung auch beim Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock!	212
9.1.6. Beatmung des IKS-Patienten mit Rechtsherzinfarkt:	216
9.1.7. Hämodynamisch-pulmonales Monitoring	217
9.1.8. Oberkörperhochlagerung bei IKS-Patienten: maximal 30%!	218
9.1.9. Kinetische Lagerungstherapie zeigt bei beatmeten Patienten mit kardiogenem Schock positive Ergebnisse	218
9.1.10. Narkoseeinleitung und Analgosedierung	219
9.1.11. Weaning	223
Legende zu Tabelle 9.1.: Eingedeutscht nach(899).	224
9.2. Organdysfunktion "Niere": Nierenersatzverfahren	228
9.2.1. Akutes Nierenversagen (ANV; „Acute Kidney Injury“, AKI) des Intensivpatienten	228
9.2.2. Therapie des Akuten Nierenversagens bei Intensivpatienten	228
9.2.3. Akutes Nierenversagen des Patienten mit Herzinfarkt und mit akuter Herzinsuffizienz	230
9.2.4. Akutes Nierenversagen des IKS-Patienten	231
9.3. Organdysfunktion "Leber"	231
9.3.1. Leberdysfunktion beim kritisch Kranken	231
9.3.2. Hypoxische Hepatitis	232
9.4. Organdysfunktionen "Gastrointestinaltrakt"	232
9.4.1. „Gastrointestinal Failure“ (GIF) und „Acute Gastrointestinal Injury“ (AGI)	232
9.4.2. Schweregradklassifikation der akuten gastrointestinalen Dysfunktion (AGI):	233
9.5. Organdysfunktion "Endokrinium"	236
9.5.3. „Critically Illness Related Corticoid Insufficiency“ (CIRCI)	236
9.6. Organdysfunktion "Nervensystem und Gehirn"	238
9.6.1. Critical Illness Polyneuropathie (CIP) und Myopathie (CIM)	238
9.6.2. Enzephalopathie und neurokognitive Dysfunktion	238
9.6.3. Kardiovaskuläre Autonome Dysfunktion	238
10. Allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen bei Patienten mit IKS	240
10.1. Ernährung und Insulintherapie zur metabolischen Kontrolle	240
10.1.1. Ernährung des Schockpatienten	240
10.1.2. Insulin-Therapie zur metabolischen Kontrolle	248
10.1.3. Glukose-Insulin-K ⁺ -Infusionen	252
10.2. Vorgehen bei Anämie	253
10.2.1. Kritisch kranke Intensivpatienten mit Anämie	253
10.2.2. Herzchirurgische Intensivpatienten mit Anämie	254
10.2.3. Anämische Intensivpatienten mit Herzinsuffizienz	256
10.2.4. Anämische Patienten mit koronarer Herzkrankheit	256
10.3. Pflege und Physiotherapie	260
10.3.1. Pflege	260
10.4. Prophylaxe-Maßnahmen	260
10.4.1. Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie	261
10.4.2. Stressulcus-Prophylaxe	265
10.4.3. Prophylaxe der intrazellulären Azidose	267
10.4.4. Prävention nosokomialer Infektionen	269
10.5. Betrachtungen zur Therapiebegrenzung	270
10.5.1. Wann ist eine Therapiebegrenzung geboten?	271
10.5.2. Selbstbestimmungsrecht des Patienten	272

10.5.3. Wechsel vom kurativen zum palliativen Behandlungskonzept	273
11. Nachsorge und Rehabilitation	274
11.1. Krankheitsverlauf nach Verlegung von der Intensivstation – die Datenlage	274
11.1.1. Einjahres-Letalität	274
11.1.2. Lebensqualität	275
11.1.3. Gender	275
11.2. Empfehlungen zur Nachsorge/Rehabilitation	275
11.2.1. Allgemeine Aspekte	275
11.2.2. Stationäre Weiterbehandlung (einschließlich der Phase I der Rehabilitation mit der Frühmobilisation im Akutkrankenhaus)	275
11.2.3. Phase II der Rehabilitation: Anschlussheilbehandlung (AHB) / Anschlussrehabilitation (AR)	279
11.2.4. Phase III: Langzeitbehandlung (inkl. der Phase III der Rehabilitation)	279
12 „Gemeinsam Klug Entscheiden“- Empfehlungen	280
13 Dringlicher Forschungsbedarf zur Klärung offener Fragen	282
Literatur	286
Anhang: Tabellenwerk	352
Tab. 5.1.II.: Studien zur Revaskularisation im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock	352
Tab. 7.4.I.: Perkutane Systeme zur mechanischen Kreislauftunterstützung im kardiogenen Schock	356
Tab. 8.3.I. Studien mit reanimierten Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock und frühzeitiger PCI (siehe Empfehlung 8.3.4.A.)	360
Tab. 8.3.II. Studien zum „Zielgerichteten Temperatur-Management“ („Targeted Temperature Management“, TTM, früher „Therapeutische Hypothermie“) bei komatösen Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation (siehe Empfehlungen 8.3.5.A. und 8.3.5.B.)	363

1. Einführung

Der Infarkt-bedingte kardiogene Schock (IKS) – meist Folge eines linksventrikulären Pumpversagens – ist die häufigste intrahospitale Todesursache bei akutem Herzinfarkt. Einen kardiogenen Schock erleiden 5 – 10 % aller Patienten mit Herzinfarkt, akut oder innerhalb der ersten Tage. Die Sterblichkeit des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks liegt bei 50–80%, wobei sich aufgrund der routinemäßigen frühen Revaskularisationen ein Rückgang der Sterblichkeit eingestellt hat(1, 2). Dieser Rückgang hat sich in mehreren Studien bestätigt, die eine Akutrevaskularisation als Einschlusskriterium hatten(3–6). In der in Deutschland aktuell durchgeführten FITT-STEMI-Studie(40) lag die Letalität der Patienten mit Infarkt-bedingtem Kardiogenen Schock (IKS) ohne überlebten Herz-Kreislauf-Stillstand bei 39 % und mit überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand bei 45 %. Trotz der Fortschritte der Intensivmedizin hat sich darüberhinaus bisher keine einzelne therapeutische Maßnahme als substantielle Prognoseverbesserung herausgestellt. Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes und der bisherigen Erfahrung mit den unterschiedlichen neuen Therapieansätzen ist auch in naher Zukunft keine Intervention zu erwarten, welche eine dramatische Reduktion der Sterblichkeit mit sich bringen dürfte. Umso wichtiger ist es, dass die intensivmedizinische Versorgung in allen Teilbelangen optimiert wird, um als Maßnahmenbündel die Prognose zu verbessern. Daher ist es ein Anliegen dieser Leitlinie, alle für Intensivpatienten relevanten Maßnahmen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock (IKS) hin zu untersuchen.

Ein großes Potential zur Prognoseverbesserung wird den temporären mechanischen Unterstützungssystemen (TMU) zugeschrieben. Allerdings konnte auch diesbezüglich bisher kein überzeugender Überlebensvorteil belegt werden.

Auch die Betreuung des IKS-Patienten hat – soweit verfügbar – Evidenz-basierten Diagnose-, Monitoring- und Therapiekonzepten zu folgen, welche in entsprechenden Studien zu generieren sind. Es ist daher zu begrüßen, dass nun auch für dieses – zweifellos hinsichtlich der Durchführung von RCTs sehr anspruchsvolles Patientenkollektiv - große prospektive und randomisierte Multizentrenstudien vorliegen, welche die Machbarkeit derartiger Studien bei IKS-Patienten belegen(4, 5) und damit auch für die Evaluation der TMUs zu fordern sind.

Die vorliegende Leitlinien-Aktualisierung der Erstversion aus dem Jahre 2010 beschreibt die Evidenz-basierten Diagnose-, Monitoring- und Behandlungsmöglichkeiten bei Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock.

- Die **wesentlichen Behandlungskomponenten** sind
 - ⇒ die möglichst rasche Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgefäßes und die Stabilisierung des Kreislaufs
 - ⇒ die Gewährleistung einer adäquaten Oxygenierung zur Sicherstellung einer ausreichenden Perfusion und Sauerstoffversorgung der vitalen Organe,
 - ⇒ die Behandlung des schockbedingten Multiorgandysfunktions-Syndroms und
 - ⇒ eine patientengerechte Nachsorge nach Verlegung des Schockpatienten von der Intensivstation.

- **Fünf Aspekte erscheinen zur Prognoseverbesserung der Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock von zentraler Bedeutung:**

⇒ Die Diagnose des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks muss zum frühestmöglichen Zeitpunkt – möglichst schon in der Prähospitalphase - gestellt werden, damit der Patient umgehend in ein Herzkatheterlabor mit Kompetenz in Akut-Koronarinterventionen transportiert werden kann (**Empfehlung 4.3.1.A.**)! Vor allem bei Infarktpatienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock ist dies entscheidend: Innerhalb des Erstkontakt-Ballon-Zeitintervalls von 60 – 180 min führt bei PCI-behandelten IKS-Patienten ohne Herz-Kreislaufstillstand jegliche zeitliche Verzögerung bis zur PCI von jeweils 10 min. zu 3,31 mehr Todesfällen pro 100 Patienten(40)!

⇒ Die Diagnose lässt sich anhand einfacher klinischer Kriterien stellen, eine invasive Diagnostik zur Bestimmung des Herzzeitvolumens und von Vorlastparametern ist dazu nicht erforderlich (**Empfehlung 4.3.1.B.**)!

⇒ Der Notarzt-begleitete Transport des Patienten sollte zu demjenigen Herzkatheterlabor erfolgen, welches in kürzester Zeit erreichbar ist und über entsprechende Kompetenz und Logistik zur Betreuung dieser Akut-Patienten verfügt (**Empfehlung 5.1.A-C.**)!

⇒ Die frühestmögliche Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgefäßes(6) mittels DES-PCI – und zwar nur des Infarktgefäßes („Culprit-Lesion“) und ohne Intervention an etwaigen zusätzlich bestehenden Stenosen(5) - ist die effektivste Maßnahme zur Senkung der hohen Letalität (**Empfehlung 5.2.1.A. & 5.2.4.A.**) Wann immer möglich, sollte die DES-PCI als Therapie der ersten Wahl angestrebt werden!

⇒ Der Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) führt bei PCI-behandelten Herzinfarktpatienten mit myokardialem Pumpversagen zu keiner Prognoseverbesserung und wird deshalb nicht empfohlen (**Empfehlung 7.3.7.A.**). Der Einsatz eines temporären mechanischen Unterstützungssystems (z.B. Impella-Pumpe, ECLS / ECMO) kann unter Einhaltung strikter Kautelen in Erwägung gezogen werden (**Empfehlung 7.6.A.**).

⇒ Der Infarkt-bedingte kardiogene Schock ist nicht nur eine Erkrankung des Herzens(7)! Die Prognose des Patienten wird durch das im Rahmen des Schockgeschehens auftretende Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS) determiniert(8, 9)! Demzufolge ist die möglichst rasche Schockbehebung und eine optimale intensivmedizinische Behandlung des auftretenden MODS bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock zwingend (**Empfehlungen der Kapitel 9 und 10!**)!

2. Methodik

2.1. Zielsetzung

Allgemeine Empfehlungen zur Behandlung des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks für alle in der Betreuungskette integrierten ÄrztInnen (Hausarzt, Notarzt, Kardiologe und Internist, internistischer Intensivmediziner, Herzchirurg, Anästhesist, Rehabilitationsmediziner).

Die Empfehlungen dieser Leitlinie orientieren sich primär an der Versorgungssituation in Deutschland und Österreich; es gibt jedoch keine Empfehlung, die nicht auf andere Länder mit ähnlicher Versorgungsstruktur übertragbar wäre. Dies gilt insbesondere für alle Empfehlungen mit einem höheren Evidenzgrad als dem alleinigen Expertenkonsens.

2.2. Definition und Erläuterung des Begriffs "Leitlinie"

Die hier verwandte "Leitlinien"-Definition orientiert sich an der Definition der "Agency for Health Care Policy and Research" für die "Clinical Practice Guidelines" der USA. Leitlinien sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen.

Leitlinien geben den Stand des Wissens (Ergebnisse von kontrollierten klinischen Studien und Wissen von Experten) über effektive und angemessene Krankenversorgung zum Zeitpunkt der Drucklegung wieder. In Anbetracht der Fortschritte wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Technik müssen periodische Überarbeitungen, Erneuerungen und Korrekturen vorgenommen werden.

Die Empfehlungen der Leitlinien können nicht unter allen Umständen angemessen genutzt werden. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden.

2.3. Empfehlungsgrade und Evidenzniveaus

Bei der Erstellung dieser Leitlinie wurden die zugrunde liegenden Studien von der IKS-Leitliniengruppe gesichtet und gemäß den in Tabelle 2.3.A. aufgeführten Evidenzniveaus klassifiziert; darauf aufbauend wurden anschließend die Empfehlungsgrade festgelegt.

Tabelle 2.3.A.
Evidenzniveaus und Empfehlungsgrade

Symbol	Empfehlungsgrad		Beschreibung
↑↑	Starke Empfehlung	„soll“	>90% der Patienten würden sich dafür entscheiden bzw. davon profitieren Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch <ul style="list-style-type: none"> • qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) (<i>Evidenzgrad 1++</i>) oder • randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit sehr geringem Bias-Risiko (<i>Evidenzgrad 1++</i>) oder • gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) (<i>Evidenzgrad 1+</i>) oder • randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit geringem Bias-Risiko (<i>Evidenzgrad 1+</i>) oder durch • unstrittige, einstimmige Konsensus-Meinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung oder im Interesse der Patientensicherheit (z.B. Monitoring) (<i>Evidenzgrad EK*</i>) ⇒ Positive Aussage gut belegt.
↑	Empfehlung	„sollte“	ca. 60% der Patienten würden sich dafür entscheiden bzw. davon profitieren Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch <ul style="list-style-type: none"> • qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten über Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien (<i>Evidenzgrad 2++</i>) oder • qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten über Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Störgrößen(Confounder)- oder Bias-Risiko und hoher Wahrscheinlichkeit für ursächliche Zusammenhänge (<i>Evidenzgrad 2++</i>) oder • gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten über Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit niedrigem Störgrößen(Confounder)- oder Bias-Risiko und mäßigem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge (<i>Evidenzgrad 2+</i>) • systematische Übersichtsarbeiten randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) (<i>Evidenzgrad 2+</i>) oder durch • mehrheitliche Konsensus-Meinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung oder im Interesse der Patientensicherheit (z.B. Monitoring) (<i>Evidenzgrad EK*</i>) ⇒ Positive Aussage belegt.
↔	offen	„kann“	• Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse (<i>Evidenzgrad EK*</i>).
↓	Ablehnung (negative Empfehlung)	„sollte nicht“	ca. 60% der Patienten würden sich dagegen entscheiden bzw. nicht profitieren oder sogar einen Schaden erleiden Negative Aussage wird gestützt durch <ul style="list-style-type: none"> • qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten über Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien (<i>Evidenzgrad 2++</i>) oder • qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten über Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Störgrößen(Confounder)- oder Bias-Risiko und hoher Wahrscheinlichkeit für ursächliche Zusammenhänge (<i>Evidenzgrad 2++</i>) oder • gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten über Fall-Kontroll oder Kohortenstudien mit niedrigem Störgrößen(Confounder)- oder Bias-Risiko und

				<p>mäßigem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge (Evidenzgrad 2+)</p> <ul style="list-style-type: none"> • systematische Übersichtsarbeiten randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) (Evidenzgrad 2+) oder durch • mehrheitliche Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Studien und klinischer Erfahrung oder im Interesse der Patientensicherheit (z.B. Monitoring) (Evidenzgrad EK*) <p>⇒ Negative Aussage belegt.</p>
↓↓	Starke Ablehnung (starke negative Empfehlung)	„soll nicht“	>90% der Patienten würden sich dagegen entscheiden bzw. nicht profitieren oder sogar einen Schaden erleiden	<p>Negative Aussage wird gestützt durch</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) (Evidenzgrad 1++) oder • randomisierte kontrollierten Studien (RCTs) mit sehr geringem Bias-Risiko (Evidenzgrad 1++) oder • gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) (Evidenzgrad 1+) oder • randomisierte kontrollierten Studien (RCTs) mit geringem Bias-Risiko (Evidenzgrad 1+) oder durch • unstrittige, einstimmige Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Studien und klinischer Erfahrung oder im Interesse der Patientensicherheit (z.B. Monitoring) (Evidenzgrad EK*) <p>⇒ Negative Aussage gut belegt.</p>

*In der vorliegenden Aktualisierung der Leitlinie werden die Evidenzgrade 3 (Nichtanalytische Studien) und 4 (Expertenmeinung) durch den Expertenkonsens (EK) ersetzt.

Trotz der zunehmenden Akzeptanz von systematischen Übersichtsarbeiten (Meta-Analysen) müssen diese auch kritisch bewertet werden. Ebenso ist zu bedenken, dass bei Meta-Analysen eine Selektion von Studien mit positiven Ergebnissen vorliegen kann (Publikations-Bias). Es wird das Evidenzniveau derjenigen Studie benannt, welche zu dem entsprechendem Empfehlungsgrad geführt hat. Das Expertenkomitee kann per Abstimmung entscheiden, den Empfehlungsgrad um eine Stufe auf- bzw. abzuwerten. Die Umwertung muss begründet werden (siehe Methodenreport).

2.4. Methodisches Vorgehen

Eine methodische Beratung erfolgte durch Frau Prof. Dr. med. Ina Kopp (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF). Als Grundlage für diese Leitlinie diente die systematische Literatursuche (siehe "Methodenreport"). Die Grundlagen des methodischen Vorgehens sind in den Literaturzitate(n) wiedergegeben(10–12) Dieses Vorgehen sowie die abschließende Verabschiedung der Leitlinie in einem nominalen Gruppenprozess erlaubte die Erstellung dieser S3-Leitlinie.

2.5. Durchführung

Die Überarbeitung der Leitlinien erfolgte in 5 Treffen der Leitlinienkommission von März 2015 bis Dezember 2017 sowie in nachfolgenden E-mail Kommunikationen der Mitarbeiter der Leitlinienkommission bis Januar 2019. Die Reisekostenerstattung wurde von den beteiligten Fachgesellschaften bereitgestellt. Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten der Teilnehmer sind bei der AWMF hinterlegt. Die formale Verabschiedung aller Leitlinienempfehlungen in einem nominalen Gruppenprozeß(13) erfolgte in den Sitzungen zwei bis fünf. Die nach der letzten Sitzung noch nicht konsentierten wenigen Empfehlungen sowie Umformulierungen, welche über eine rein redaktionelle Bearbeitung hinausgingen, wurden im Delphi-Verfahren verabschiedet.

2.6. Gültigkeit und Publikation

Eine Überarbeitung durch die Leitliniengruppe soll 2024-2025 erfolgen. Die Originalversion („Langversion“) ist über die Leitlinien-Homepage der AWMF abrufbar und über einen entsprechenden Link auch über die Homepages der beteiligten Fachgesellschaften. Eine Standardversion sowie eine Pocketversion sind in Vorbereitung (nach Konsentierung der Langversion). Standardversion und Pocketversion werden auf den Homepages der beteiligten Fachgesellschaften (www.dgk.org, www.dgiin.de, u.a.) verfügbar sein. Weiterhin ist vorgesehen, die Standardversion wiederum in den Journalen der beteiligten Fachgesellschaften (Der Kardiologe, Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, Intensiv-News und weitere) und im Deutschen Ärzteblatt zu publizieren.

3. Synopsis: Diagnose, Monitoring und Therapie des IKS

Die *Behandlungsziele* beim IKS sind:

- die schnelle Diagnostik eines IKS;
- die frühestmögliche koronare Reperfusion (Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgefäßes);
- die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung einer adäquaten Perfusion, Mikrozirkulation und Oxygenierung der vitalen Organe;
- die Prävention und Begrenzung des Multiorgandysfunktions-Syndroms (MODS) und Multiorganversagens sowie die supportive Unterstützung der Organdysfunktionen,
- die frühzeitige Detektion und Versorgung mechanischer Infarktkomplikationen.

3.1. Diagnostik I: Kardiogener Schock ja/nein ? (Abb. 3a)

Die Diagnose eines IKS beinhaltet einerseits die Feststellung eines Myokardinfarktes, andererseits das Erkennen eines Schockzustandes. Das Spektrum reicht hier vom ST-Hebungsinfarkt (STEMI) mit profunder Hypotonie bis zum Myokardinfarkt ohne ST-Hebungen (NSTEMI), der sich nicht selten in der Frühphase der Erkrankung noch ohne Troponinerhöhung und mit normotonen Blutdruckwerten präsentieren kann.

• **Diagnose in der Prähospitalphase:** Im günstigsten Fall wird die Verdachtsdiagnose „Infarktbedingter kardiogener Schock“ im Falle eines initialen Schockgeschehens oder eines akuten Myokardinfarktes bereits vom Notarzt in der Prähospitalphase gestellt. Da für die Diagnose „IKS“ klinische Befunde und ein 12-Kanal-EKG, welches nach DIN auf Rettungswagen verfügbar ist, ausreichen, ist diese Diagnosestellung auch dem Notarzt möglich (Abb. 3.A.).

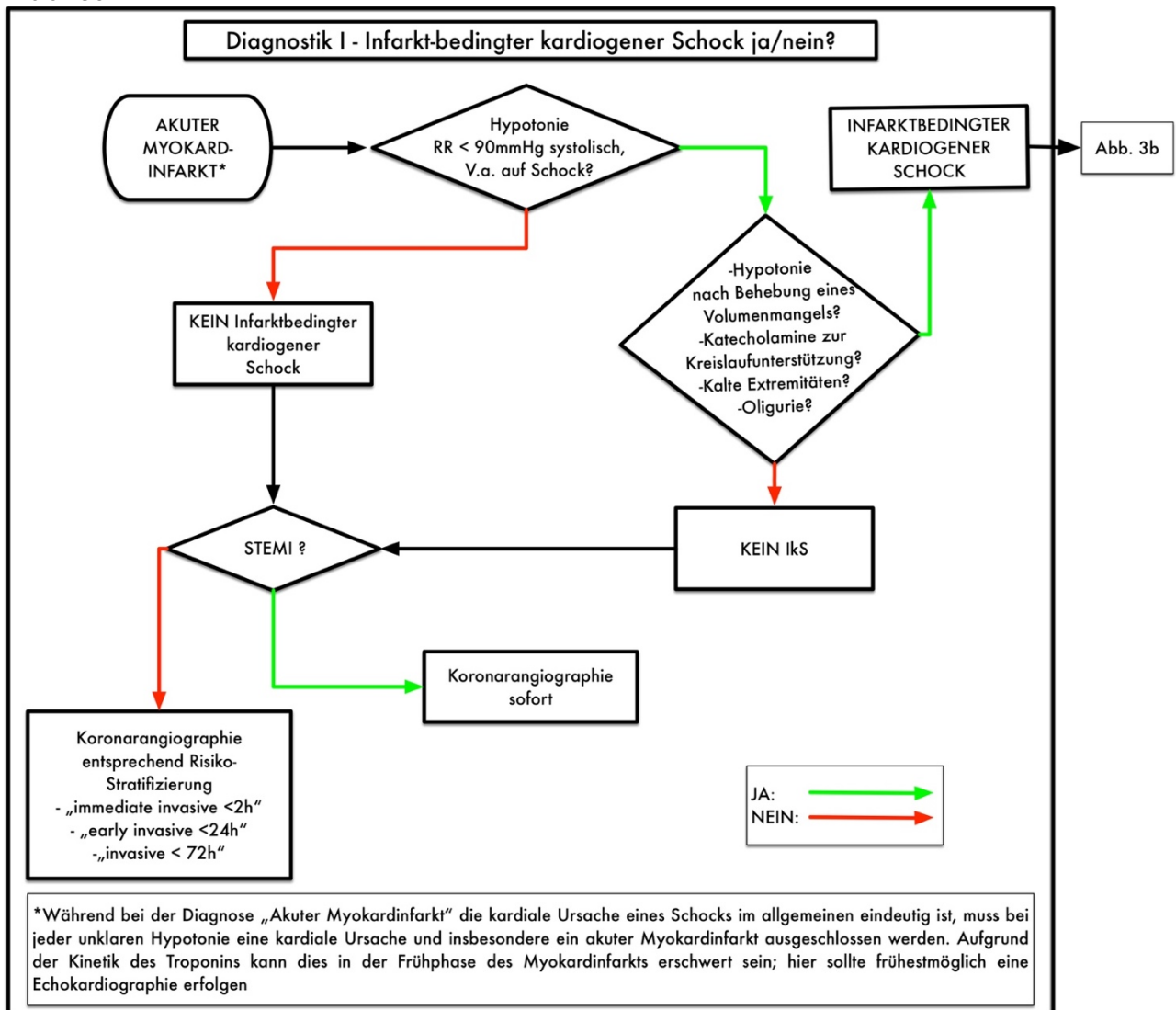
• **Nichtinvasive Diagnostik mit EKG und Echokardiographie:** Ein EKG muss von jedem Notarzt interpretierbar sein. Die invasive Messung von HZV und PAOP (häufig auch als „Wegedruck, PCW“ bezeichnet) ist hierzu nicht erforderlich (Kap. 4.3.1.). Schwieriger gestaltet sich die Diagnose eines infarktbedingten kardiogenen Schocks infolge eines NSTEMI, bei dem im EKG keine ST-Streckenhebungen festzustellen sind und das Troponin initial nur gering oder noch gar nicht erhöht ist. Hier muss der infarktbedingte kardiogene Schock im Zusammenhang mit einem akuten Koronarsyndrom anhand klinischer Kriterien diagnostiziert werden, wobei die Symptome zunächst sehr subtil sein können. Der frühzeitige Einsatz der fokussierten Echokardiographie ermöglicht in diesen Fällen die schnelle Diagnostik bzw. Differentialdiagnostik, v.a. bei einer neu aufgetretenen Einschränkung der links- oder rechtsventrikulären Pumpfunktion.

• **Wichtigstes Symptom des kardiogenen Schocks**, jedoch nicht obligat, ist eine **Hypotonie** mit einem anhaltenden (> 30 min) systolischen Blutdruck von < 90 mmHg. Bei Patienten mit hypertensiven Blutdruckwerten sind auch systolische Blutdruckwerte schockverdächtig, welche ca. 30 mm Hg unter den üblichen systolischen Blutdruckwerten liegen,. Zusätzlich sollte auf klinische Zeichen wie kalte Extremitäten und eine Oligurie geachtet werden. Häufig findet sich bei Patienten im kardiogenen Schock ein relativer Volumenmangel bzw. gelegentlich, insbesondere bei älteren Patienten und in den Sommermonaten, sogar ein absoluter Volumenmangel, d.h. dass das zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Zirkulation notwendige Volumen zur

Erhöhung der Vorlast nicht zur Verfügung steht. Aus diesem Grund ist - außer im akuten Rückwärtsversagen / Lungenödem mit pulmonalen Rasselgeräuschen - eine initiale Volumengabe von 500-1000 ml einer balancierten kristalloiden Lösung zu erwägen(14, 15).

- **Fehlen einer initialen Hypotonie:** Jeder vierte Patient im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock präsentiert sich ohne eine initiale Hypotonie; vermutlich wird durch eine periphere Vasokonstriktion ein relevanter Blutdruckabfall verhindert, jedoch zum Preis einer Abnahme des Herzzeitvolumens bzw. des Herzindex in Folge der Nachlasterrhöhung. Klinisch stehen hier Organminderperfusionen und kalte Extremitäten im Vordergrund. Da eine Oligurie häufig erstes Zeichen dieser Form des kardiogenen Schocks ist, sollte bei jedem Patienten mit akutem Myokardinfarkt die Urin-Ausscheidung von Beginn an bilanziert werden, umso mehr, als es durch die Kontrastmittelexposition der anzustrebenden Koronardiagnostik und ggf. Intervention zu einer weiteren Beeinträchtigung der Diurese kommen kann.
- **Psychische Alterationen,** v.a. eine ungewöhnliche Agitation des Patienten, in der Frühphase des Myokardinfarktes können ebenso erste Zeichen einer schockbedingten Hypoperfusion des ZNS sein.

Abb. 3a:

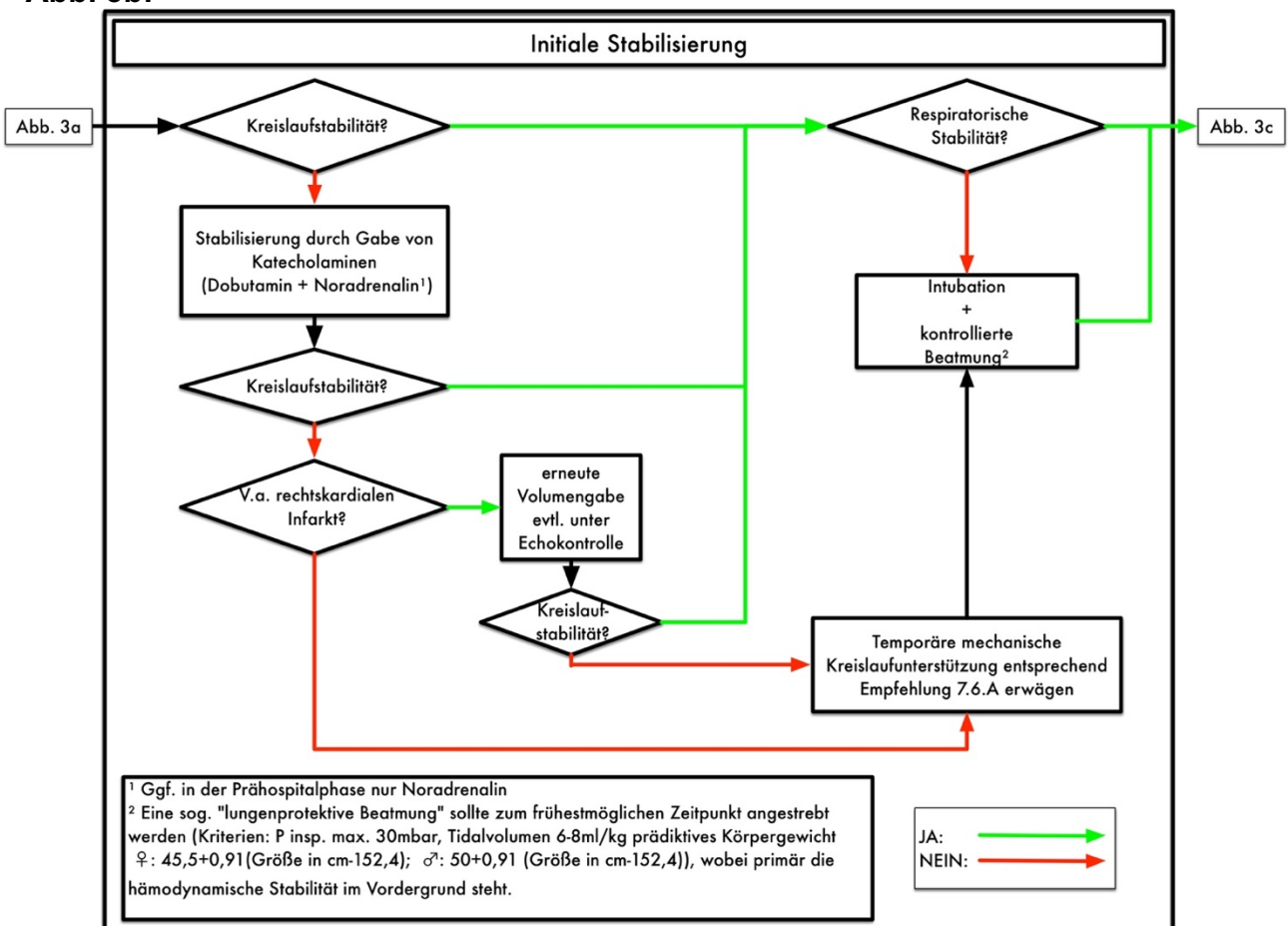


- **Flüssigkeitsmangel:** Auch bei den Patienten, die zunächst durch Katecholamingabe stabilisiert werden konnten, ist zu prüfen, ob sich nicht durch eine vorsichtige Flüssigkeitsgabe eine Verringerung der Katecholamindosierung bzw. ein Absetzen erreichen lässt.
- **Nicht-initialer Schock:** Führt allein die initiale vorsichtige Volumengabe beim Infarktpatienten zur hämodynamischen Stabilisierung, so liegt nicht unbedingt ein kardiogener Schock vor. In diesen Fällen sollte die Behandlung entsprechend den Leitlinien für akute Koronarsyndrome(16, 17) eingeleitet werden. Auch wenn akut kein IKS vorliegt, muss im Verlauf der Therapie eines akuten Koronarsyndroms auch später mit dem Auftreten eines IKS gerechnet werden. Dies ist besonders deshalb wichtig, da die Prognose des späten kardiogenen Schocks schlechter ist als die des kardiogenen Schocks in der frühen Phase bei akutem Myokardinfarkt(18).

3.2. Initiale Stabilisierung vor Herzkatheteruntersuchung (Abb. 3b)

- **Konzept:** Nach Diagnosestellung erfolgt die initiale Stabilisierung von Herz, Kreislauf und Lungenfunktion des Patienten, um die Koronarintervention durchführen zu können. Der vorgeschlagene Algorithmus (Abbildung 3b) kann hier keinesfalls die individuelle Abwägung der einzelnen Stabilisierungsmaßnahmen ersetzen.

Abb. 3b:



⇒ Neben der Gabe von Katecholaminen ist dies vor allem die Einleitung einer maschinellen Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz und – bei nachgewiesener

Infarzierung des rechten Ventrikels im Rahmen eines Hinterwandinfarktes – die ausreichende Volumengabe.

⇒ In der Notfallversorgung sollte Noradrenalin (*positiv inotrope und vasopressorische Wirkung*) zur Kreislaufstabilisierung eingesetzt werden; in der Klinik sollte die Katecholamintherapie mit **Dobutamin** (*überwiegend positiv inotrope Wirkung*) und **Noradrenalin** (*positiv inotrope und vasopressorische Wirkung*) erfolgen, da sich so Inotropie und Vasomotion differenzierter steuern lassen.

⇒ Ist der Patient auf diese Weise nicht ausreichend hämodynamisch stabilisierbar, ist insbesondere bei einem Hinterwandinfarkt an eine **rechtsventrikuläre Infarzierung** zu denken, welche sich als ST-Streckenhebung in (V_{3R})/V_{4R} und durch den charakteristischen echokardiographischen Befund zu erkennen gibt (siehe Kapitel 8.1.) In diesem Falle sollte eine adäquate Volumengabe durchgeführt und der Patient, wie auch beim linksventrikulären Infarkt, schnellstmöglich einer Koronar-Revaskularisation zugeführt werden. Die Volumentherapie sollte echokardiografisch überwacht werden, da hämodynamische Parameter (ZVD) keine zuverlässigen Daten ergeben. Es muss jedoch angemerkt werden, dass es auch für die echokardiografische Einschätzung keine eindeutigen und objektiven Kriterien zur Volumensteuerung gibt. Eine Volumenüberladung, die sich durch eine Ballonierung des rechten Ventrikels, eine sich entwickelnde Trikuspidalklappeninsuffizienz und einer nicht mehr atemvariablen Stauung der Vena cava inferior (VCI) zeigt muss in jedem Fall verhindert werden.

● **Temporäres mechanisches Unterstützungssystem:** Bei progredienter Instabilität trotz des Einsatzes von Katecholaminen und / oder Flüssigkeitsgabe und realistischem Therapieziel des IKS sollte die Option eines temporären mechanischen Unterstützungssystems (TMU, z.B. Implantation einer rechts- / linksventrikulären Mikroaxialpumpe und / oder eines extrakorporalen Life Support System) erwogen werden (Abb. 3b). Diese Überlegungen dürfen jedoch die unverzügliche Verbringung des Patienten in das Herzkatheterlabor nicht verzögern, das Einbringen eines TMUs sollte, wenn möglich, im Herzkatheter parallel zu den Vorbereitungen und zur Durchführung der Revaskularisation erfolgen. Unter entsprechenden Voraussetzungen (Empfehlung 7.6.A.) sollte auch bei nicht adäquater Verbesserung nach Revaskularisation der frühzeitige Einsatz (noch im Herzkatheterlabor) eines TMU erwogen werden.

● **Koronar-Revaskularisation:** Der medikamentöse Therapieversuch einer hämodynamischen Stabilisierung darf allerdings die nachfolgende Koronar-Revaskularisation nicht unverhältnismäßig lange prolongieren! Insbesondere bei schwieriger oder nicht erfolgreicher medikamentöser Stabilisierung erweist sich die Koronar-Revaskularisation oft als einzige lebensrettende Maßnahme. Daher wird es im Einzelfall vorkommen, dass die Intervention auch bei instabilen Patienten durchgeführt werden muss.

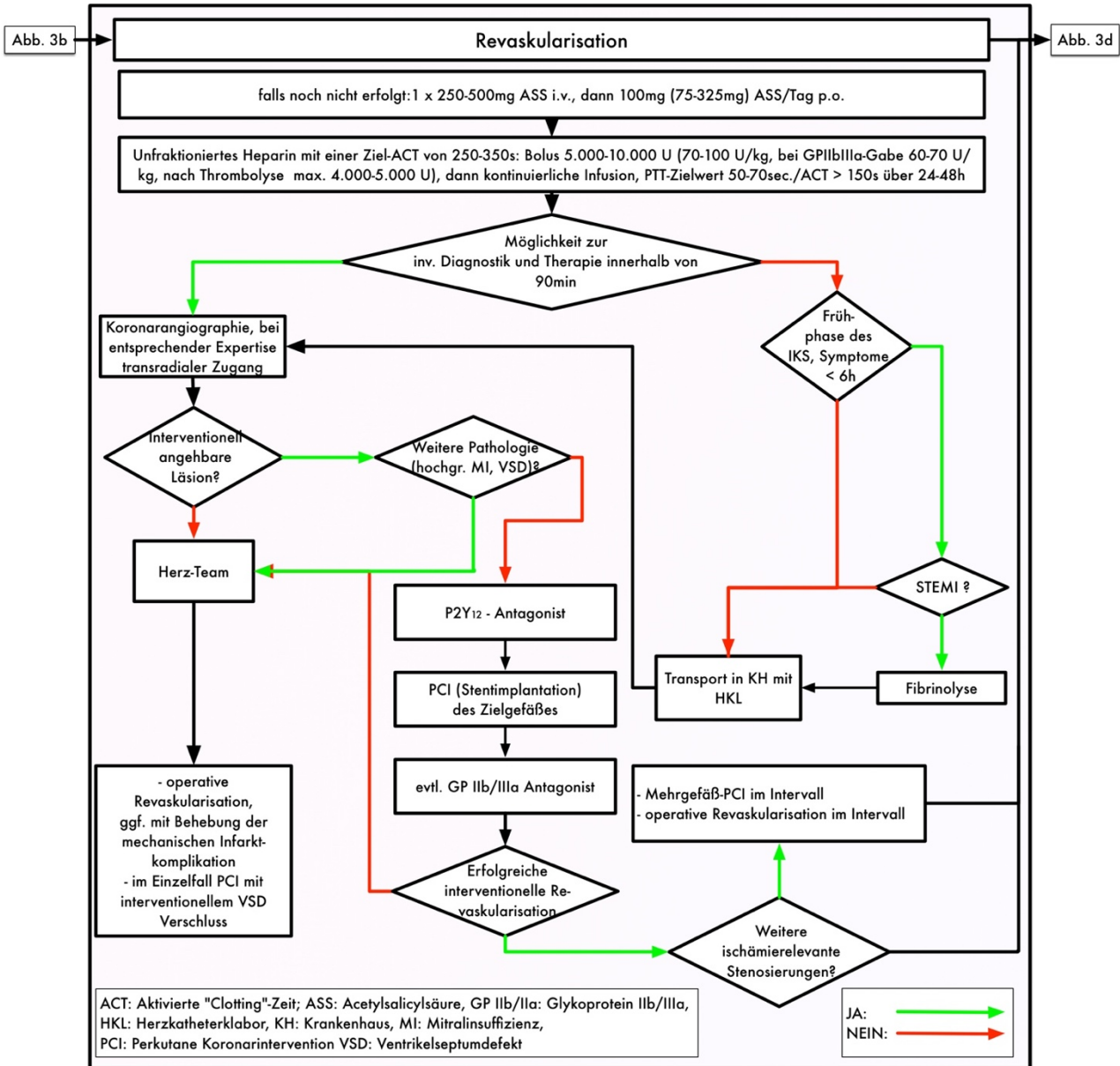
● **Respiratorische Situation:** Die Evaluation der respiratorischen Situation (Kapitel 9.1.) orientiert sich v.a. an klinischen Parametern wie der Atemfrequenz und der subjektiven Einschätzung der Atemarbeit (Atemhilfsmuskulatur). Erscheint hierbei eine ausreichende Stabilität des Patienten für die Durchführung der Herzkatheteruntersuchung bzw. Revaskularisation nicht gegeben, sollte die Intubation mit nachfolgender kontrollierter Beatmung erfolgen. Auch wenn die Intubation bzw. die Narkoseeinleitung des bereits instabilen Patienten eine hochriskante Intervention darstellt, sollte dieser Form der Beatmung der Vorzug gegenüber einer nicht invasiven Beatmung gegeben werden. Lediglich bei schneller hämodynamischer Stabilisierung durch niedrigdosierte Gaben von Katecholaminen kann, bei respiratorischer Insuffizienz in der Initialphase, kurzfristig eine nicht-invasive Beatmung erwogen werden. Auch in der Phase der initialen Stabilisierung ist eine „lungenschonende

Beatmung“ anzustreben (Abb. 3b), wobei jedoch die hämodynamische Stabilität durch die Beatmung nicht eingeschränkt werden darf.

3.3. Revaskularisation (Abb. 3c)

Die möglichst rasche Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgefäßes erfolgt in

Abb. 3c:



der Regel mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) (Kapitel 5.1.). Steht diese Möglichkeit initial nicht zur Verfügung, sollte im Falle eines STEMI möglichst rasch eine Fibrinolyse initiiert (Kapitel 5.4.) und der Patient in ein Zentrum mit der Möglichkeit zur Akut-PCI transportiert werden¹.

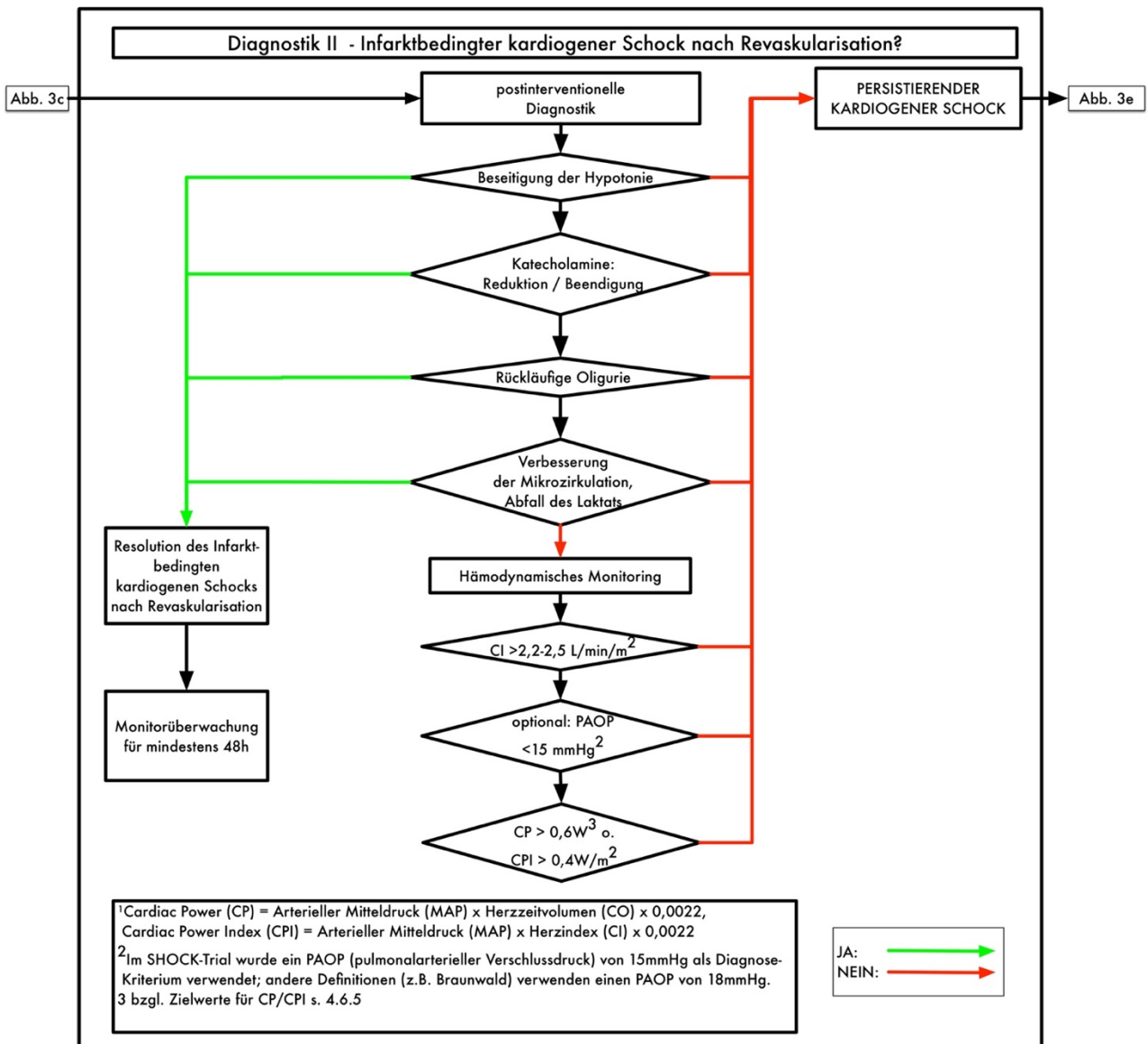
¹Auch im Kardiogenen Schock aufgrund einer nicht koronarbedingten Ursache (wie z.B. akute Lungenarterienembolie, Myokarditis, hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie, etc.) kann es zu einer Troponinerhöhung kommen. In diesen Fällen ist die Koronarangiographie nicht als erste diagnostische Maßnahme durchzuführen.

- **Perkutane Koronarintervention (PCI) der „Culprit Lesion“:** Die PCI der „Infarktarterie“ erfolgt in aller Regel als Stentimplantation unter intensiver Thrombozytenaggregationshemmung. Im IKS soll im Rahmen der Akutrevaskularisation nur die Infarkt-verursachende Arterie („culprit lesion“) interventionell behandelt werden. Liegen mehrere signifikante Stenosierungen vor, sollen diese im Intervall nach hämodynamischer Stabilisierung entweder interventionell oder operativ behandelt werden(5). Bei IKS mit mechanischen Infarkt-komplikationen: siehe Kap. 8.4.
- **Komplexer Koronarbefund:** Zeigt sich in der Koronarangiografie ein komplexer Befund, der interventionell nicht oder nur mit wenig Aussicht auf ein gutes Resultat behandelbar ist, und zeigen sich hochgradige strukturelle Veränderungen (VSD, akute Mitralinsuffizienz) sollten die weiteren Maßnahmen im „Herzteam“ entschieden werden. Gegebenenfalls kann versucht werden, mittels alleiniger PTCA den Fluß im Infarktgefäß wiederherzustellen und den Patienten einer definitiven operativen Versorgung zuzuführen. Gelingt keine interventionelle Revaskularisation, sollte schnellstmöglich die operative Versorgung durchgeführt werden.

3.4. Diagnostik II - Persistierender Schock nach Revaskularisation ? (Abb. 3d)

Nach Revaskularisation ist die entscheidende Frage, ob die Intervention zu einer raschen Beseitigung des Schocks geführt hat oder nicht. Hierbei steht zunächst die erneute klinische Einschätzung im Vordergrund. Kann hierbei ein persistierender kardiogener Schock ausgeschlossen werden, ist eine invasive Messung der Hämodynamik nicht obligat. Bei nicht eindeutigen Befunden - v.a. bei normotensiven Blutdruckwerten, aber schlechter Diurese und kühlen Extremitäten - besteht häufig eine Schocksymptomatik mit eingeschränkter Zirkulation, wobei normotensive Blutdruckwerte reflektorisch durch einen relativ erhöhten systemischen Gefäßwiderstand aufrechterhalten werden, allerdings zu Lasten des Herzindex. In diesen Fällen gibt die Bestimmung der hämodynamischen Parameter - Herzindex, PAOP, Cardiac Power / Cardiac Power Index (Kapitel 4) - Aufschluss über die Persistenz des Schockgeschehens. Eine Nachlastsenkung bei erhöhtem SVR in Kombination mit einer vorsichtigen Flüssigkeitsgabe nach Nachlastsenkung kann die Katecholamindosis reduzieren bzw. in Einzelfällen überflüssig machen. Nach der Revaskularisation sollten Blutgasanalysen zur Eruiierung des Säure-Basen-Status und des Serum-Laktats (als wichtiger Parameter der Mikrozirkulation) erfolgen, da ein Anstieg bzw. eine fehlende Laktatclearance auf einen fortbestehenden kardiogenen Schock hinweisen.

Abb. 3d:



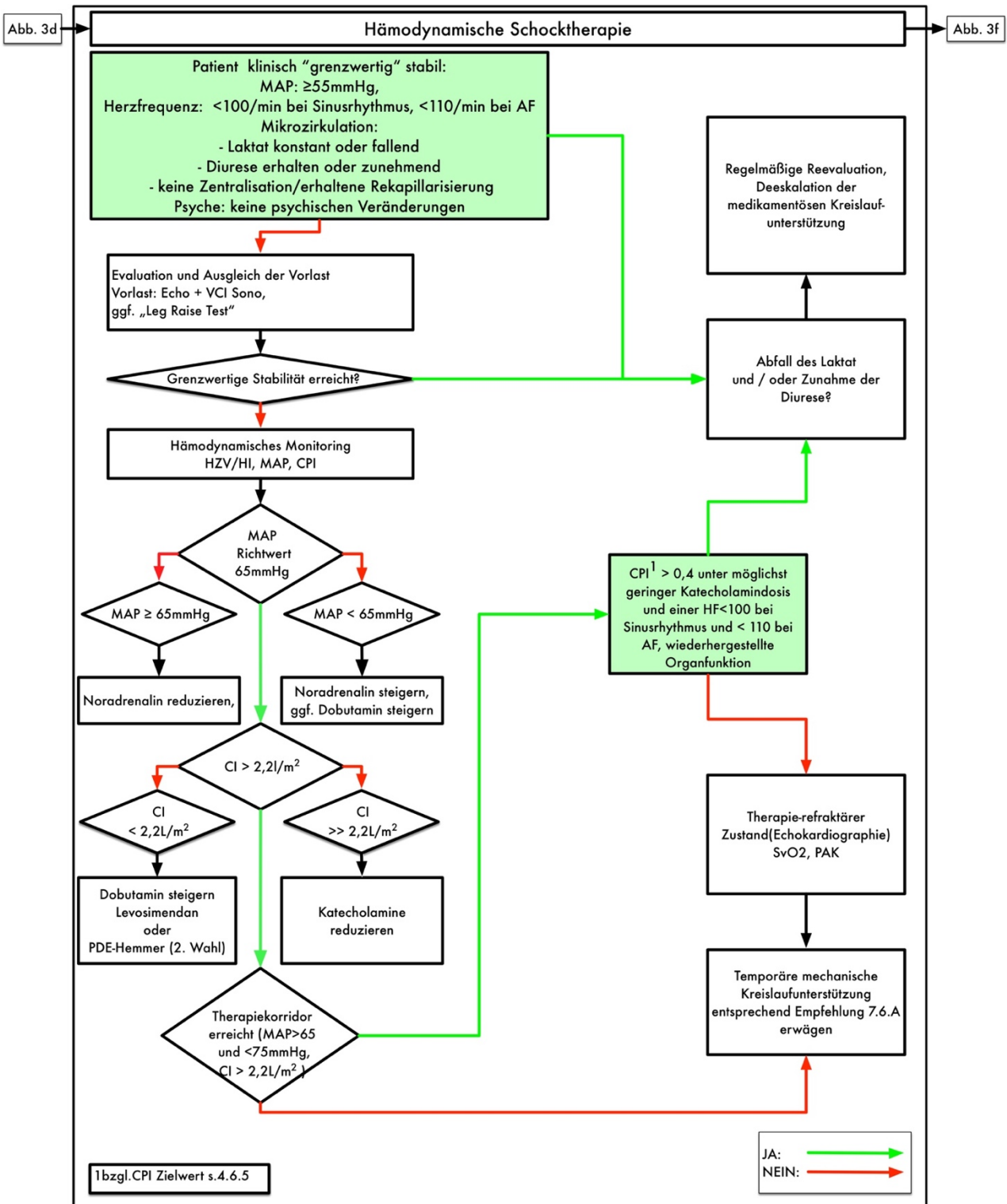
3.5. Hämodynamische Steuerung der Schocktherapie (Abb. 3e)

Ziel der hämodynamischen Steuerung bei persistierender Schocksymptomatik ist die Blutdruckstabilisierung zur Sicherstellung einer ausreichenden Perfusion der vitalen Organe. Um dieses Ziel bei ausreichender Vorlast und mit möglichst geringem Katecholamineinsatz zu erreichen, ist meist ein engmaschiges invasives hämodynamisches Monitoring (Kapitel 4) sinnvoll. Die Empfehlungen und hämodynamischen Ziel-Parameter der Abb. 3e beruhen v.a. auf Expertenkonsens und sind nicht oder nur mit geringem Evidenzgrad Prognose-validiert (Kapitel 4 und 6.1.). Die erhobenen Parameter sollten daher stets im klinischen Kontext und individuell betrachtet werden.

- **„Grenzwertig stabiler Kreislauf“:** Unter den Delegierten der Leitlinie IKS besteht Konsens, dass mit den aktuellen diagnostischen Möglichkeiten die Hämodynamik im IKS nur unzureichend beschrieben wird, vor allem, da die Mikrozirkulationsstörungen bisher nur ungenügend charakterisiert werden können. Darüber hinaus sind sich die Delegierten einig, dass keine hämodynamische Intervention, insbesondere keine Gabe von Katecholaminen, erfolgen sollte, solange der Kreislauf „grenzwertig stabil“ ist. Diese „grenzwertige Stabilität“ zeichnet sich vor allem durch klinische Parameter, wie z.B. eine

erhaltene oder wieder einsetzende Nierenfunktion und Abfall der Laktatkonzentration aus. Sollte sich in dieser Konstellation zum Beispiel ein erniedrigtes HZV ergeben, sollte dies unter engmaschigen Kontrollen toleriert werden.

Abb.3e:



Neben Klinik und hämodynamischen Parametern sollte eine fokussierte Echokardiographie initial sowie bei jeder substantiellen Verschlechterung erfolgen. Auch

wenn es keine quantitativen echokardiographischen Steuerparameter gibt, mit denen sich z.B. die Flüssigkeitsgabe steuern lässt, so ergibt die qualitative Einschätzung wichtige Anhaltspunkte.

• **Mittlerer Butdruck:** Die in Abb. 3e dargelegte Reihenfolge der Hämodynamiksteuerung orientiert sich an der klinischen Praxis, zunächst einen ausreichenden Blutdruck zu gewährleisten bzw. im Falle relativ erhöhter Blutdruckwerte das geschädigte Herz durch Nachlastsenkung zu entlasten.

⇒ Der untere Wert für den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) von **55 mm Hg** sollte daher toleriert werden, solange eine „grenzwertige Stabilität“ mit erhaltener Nierenfunktion, etc. vorliegt bzw. tendenziell sogar eine Verbesserung des klinischen Gesamtzustands zu beobachten ist.

⇒ Liegt dies nicht vor, so sollte der MAP auf einen Wert um **65 mm Hg** angehoben werden, da in diesem Bereich bei dem Großteil der Patienten ein ausreichender Perfusionsdruck zur Verfügung steht. Mittel der Wahl zur Anhebung des MAP bei Werten unter 65 mmHg ist Noradrenalin.

⇒ Bei MAP-Werten **oberhalb von 75 mmHg** ist der erste Schritt die Reduktion der Katecholamine, insbesondere des Noradrenalins. Ergibt sich bei weiterhin erhöhten Werten des MAP nach Beendigung der Therapie mit Noradrenalin und (evtl. auch mit Dobutamin) der Verdacht, dass der Schock auf einer übersteigerten Erhöhung der Nachlast beruht, kann eine Nachlastsenkung durch Nitrate erfolgen (Kapitel 6.3.9.).

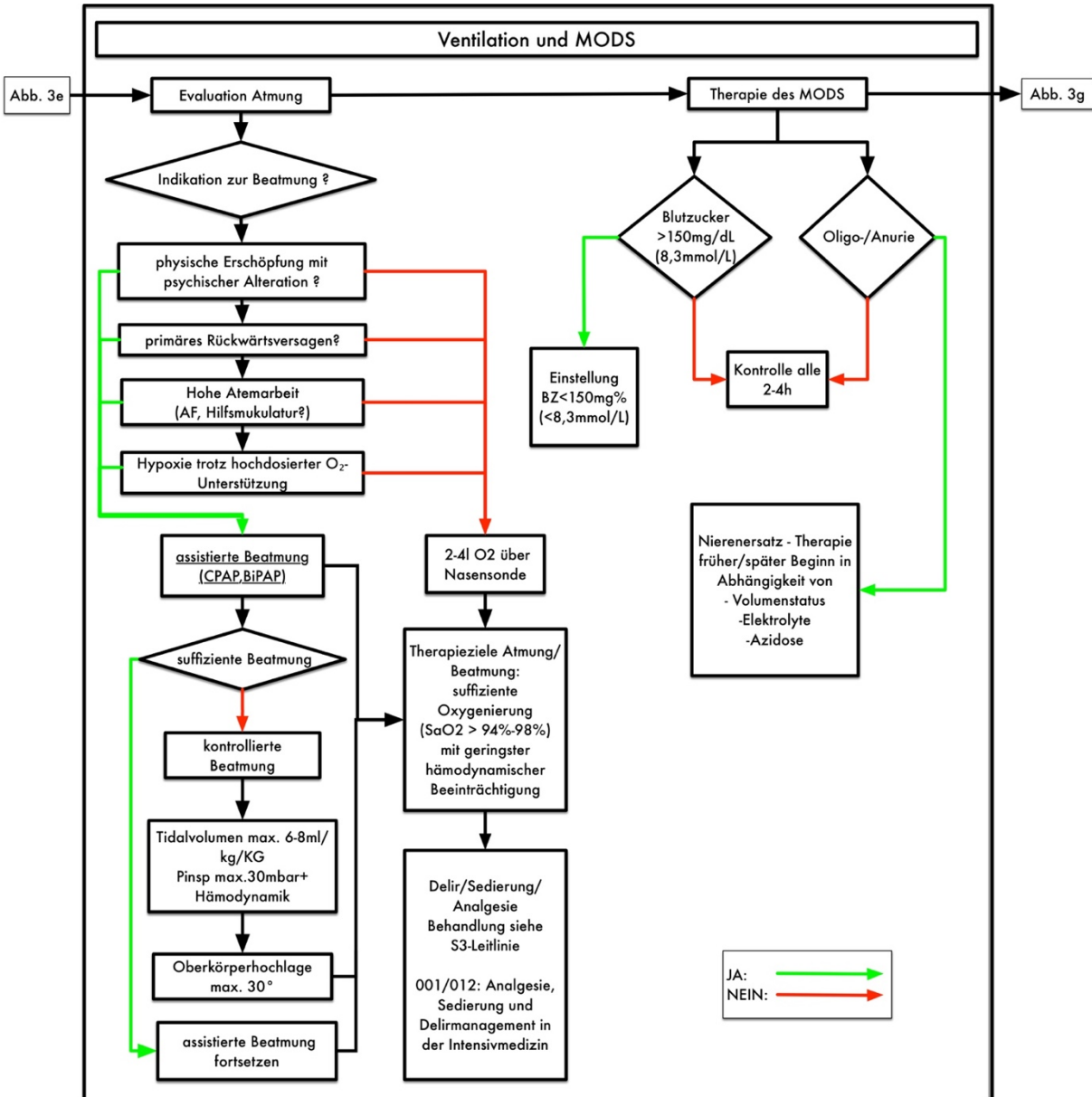
⇒ Liegt bei einem **MAP zwischen 65 und 75 mm Hg** der Herzindex bei etwa $2,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$, so ist von einer ausreichenden Kontraktionskraft auszugehen. Problematisch ist jedoch die Konstellation, bei der zur Aufrechterhaltung eines MAP von 65 mmHg ein niedriger Herzindex vorliegt und sich somit ein hoher systemischer Widerstand errechnet. In diesem Fall - meist sind hier bereits hohe Noradrenalin-Dosierungen notwendig - ist eine Reduktion der Noradrenalin-Dosis häufig nicht möglich bzw. führt zu einem deutlichen Abfall des MAP. In dieser Konstellation sind die Steigerung von Dobutamin und/oder die additive Gabe inotroper Substanzen, wie z.B. Levosimendan oder PDE-Hemmer, zu erwägen. Nach der Etablierung dieses hämodynamischen Zielkorridors ist eine regelmäßige Re-Evaluation der Hämodynamik notwendig; hierbei ist insbesondere darauf zu achten, dass nach Senkung der Nachlast häufig ein Volumenbedarf besteht, welcher ausgeglichen werden muss. Für das hämodynamische Monitoring herzchirurgischer Patienten wurde eine eigene S3-Leitlinie zum hämodynamischen Monitoring publiziert(19).

3.6. Atemunterstützung und MODS-Therapie (Abb. 3f)

Nach der hämodynamischen Stabilisierung wird die Indikation zur Beatmung (Kapitel 8.1.) erneut evaluiert. Soweit die Hämodynamik nicht beeinträchtigt wird, sollte diese von Beginn an entsprechend den Kriterien einer lungenschonenden Beatmung, d.h. mit einem Atemzugvolumen von max. $6-8 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1}$ prädiktivem Körpergewicht und einem Spitzendruck von max. 30 mbar erfolgen. Sowohl für den spontan atmenden als auch den beatmeten Patienten im kardiogenen Schock ist eine adäquate Therapie einer eventuellen Agitation, von Schmerzen und ggf. einer psychotischen Bewusstseinslage im Rahmen eines Delirs notwendig. Hierbei sind eine Schmerzskala, der RASS-Score sowie der CAM-ICU zur Diagnostik wertvolle Instrumente (siehe Kapitel 8.1.). Im Rahmen des Multiorgansdysfunktionssyndroms (MODS) (siehe Kapitel 7.5. und 8.) wird eine Hyperglykämie mit einer Insulintherapie behandelt (Zielwert des Blutzuckers $< 150 \text{ mg}\%$ bzw. $< 8,3 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$). Bei einem akuten Nierenversagen als Folge des

kardiogenen Schocks sollte ein Nierenersatzverfahren eingesetzt werden (kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse/Hämodilfiltration, bzw. tgl. Dialyse(20)). Über den Zeitpunkt des Beginns einer Nierenersatztherapie gibt es für die Behandlung des IKS-Patienten keine überzeugende Studiendaten. Eine kürzlich publizierte Studie zum Dialysebeginn bei akutem Nierenversagen im Rahmen einer Sepsis konnte keinen Unterschied zwischen einem frühen Beginn (12 Stunden nach AKI) und spätem Beginn (48 Stunden nach AKI) nachweisen(21). Für einen frühzeitigen Beginn der Dialysetherapie würde insbesondere eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels sprechen, welche bei Oligo-/Anurie durch eine medikamentöse Therapie mit Diuretika nicht ausreichend behandelt werden könnte.

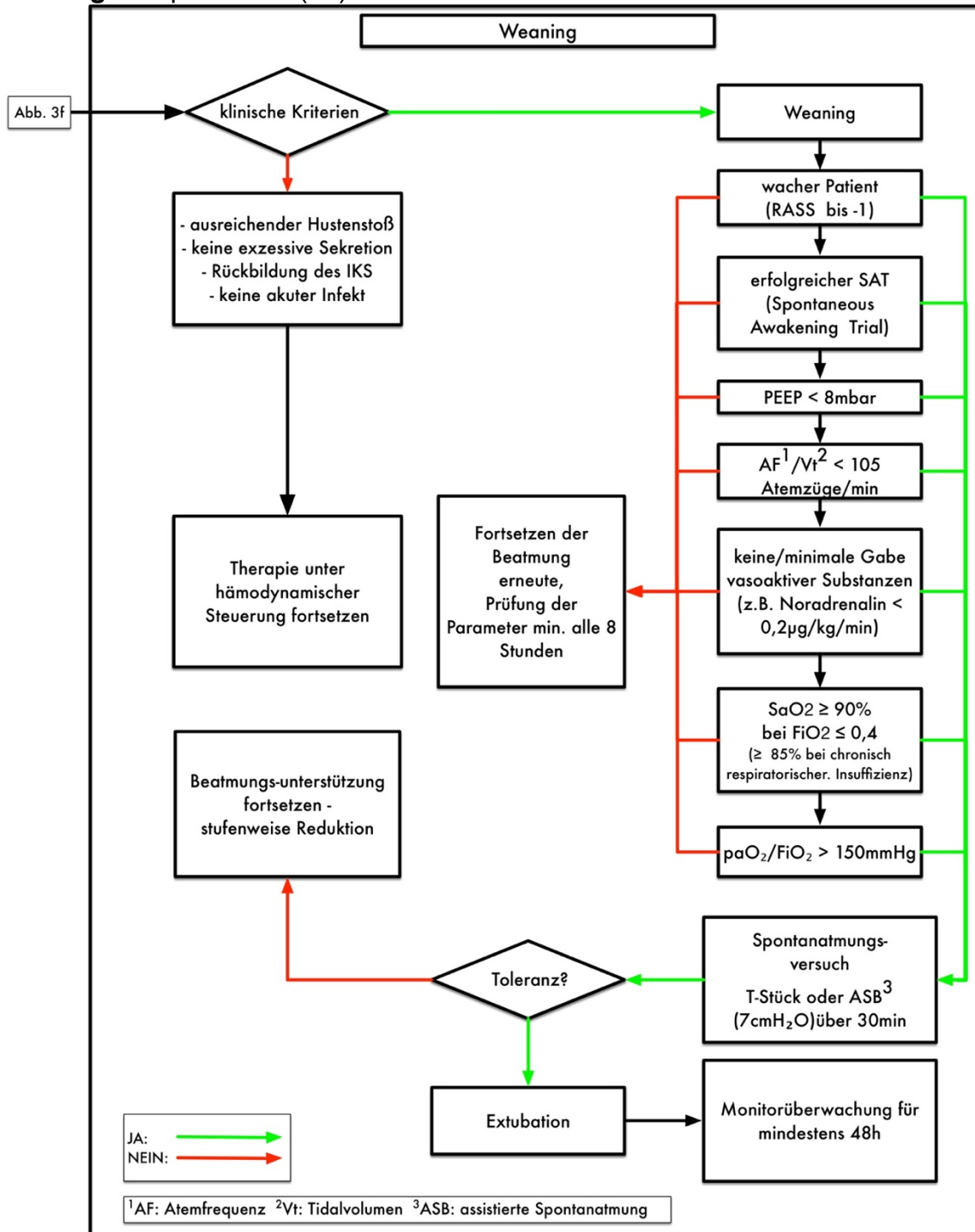
Abb. 3f:



3.7. Weaning (Abb. 3g)

Generell sollte auch beim Patienten im Infarkt-bedingten kardio-genen Schock der Weaningprozess nach einem standardisierten und etablierten Weaningprotokoll erfolgen (siehe Kapitel 8.1.5.).

Abb. 3g. Adaptiert nach (22).



3.8. Rehabilitation

Nach überstandener Akutphase ist der Patient mit Infarkt-bedingtem kardio-genen Schock im Rahmen der nachfolgenden Rehabilitationsphase - soweit noch nicht geschehen - einer sorgfältigen kardiovaskulären Risikostratifizierung zuzuführen, mit

Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Präventionsmaßnahmen (siehe Kapitel 11). Nicht wenige dieser Patienten profitieren in erheblichem Maße von diesem Gesamtkonzept und zeigen im weiteren Verlauf bei guter Lebensqualität häufig eine nur wenig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion.

4. Definition, Diagnostik und Monitoring des IKS

Eine präzise Definition des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks (IKS) ist Voraussetzung für eine exakte Diagnosestellung. Und dies wiederum ist die Voraussetzung für ein adäquates Monitoring des IKS-Patienten, mit dem Bemühen, durch Einhalten von Therapiekorridoren das Schockgeschehen abzuschwächen und letztendlich zu beseitigen.

4.1. Definition

4.1.1. Definition „kardiogener Schock“

Der kardiogene Schock ist durch eine kritische Verminderung der kardialen Pumpleistung mit konsekutiver Hypoperfusion und inadäquater Sauerstoff-Versorgung der Organe gekennzeichnet(23–25). Die Diagnose wird anhand klinischer und hämodynamischer Kriterien gestellt und erfordert den Ausschluss anderer korrigierbarer Faktoren (z.B. Hypovolämie oder arterielle Hypoxie) sowie den gleichzeitigen Nachweis einer kardialen Dysfunktion. Mit Protrahierung des kardiogenen Schocks geht der kardiogene Schock zunehmend in die Endstrecke des „zirkulatorischen Schocks“(26) über, mit Organdysfunktionen und Organversagen(27).

4.1.2. Definition „Infarkt-bedingter kardiogener Schock“

Als Infarkt-bedingter kardiogener Schock (IKS) wird der im Zusammenhang mit einem akuten ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) oder einem Non-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI) bzw. generell im Rahmen eines Akuten Koronarsyndroms (ACS; NSTEMI-ACS)(28) auftretende kardiogene Schock bezeichnet, bzw. - entsprechend der universellen Definition des Myokardinfarktes - jeder kardiogene Schock mit Troponinerhöhung aufgrund einer ischämischen Genese(29). Bei differentialdiagnostischen Problemen ist ggf. der Nachweis der ischämischen Genese mittels Koronardarstellung erforderlich.

Der so definierte Infarkt-bedingte kardiogene Schock ist vergleichbar mit dem Grad IV der Killip-Klassifikation (signifikante Hypotension: systolischer Blutdruck < 90 mm Hg oder Notwendigkeit des Einsatzes von Inotropika), welcher dementsprechend auch eine vergleichbar hohe Krankenhaus-Letalität bei Herzinfarktpatienten hat (Killip I 1,5%; Killip II 3,7%; Killip III 16,7%; Killip IV 36,7%)(30).

4.1.3. Klinik des „Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks“

• **Klinisch** finden sich Zeichen der Kreislaufzentralisation und Organdysfunktionen(24, 31, 32) wie sie z.B. auch in Studien(4) als IKS-Kriterien zum Einsatz kommen:

- ⇒ Volumenüberladung (klinisch meist Lungenödem),
- ⇒ Zeichen der Endorgan-Hypoperfusion mit mindestens einem der folgenden

Kriterien:

- veränderter Bewusstseinszustand,
- kalte, blasse Haut und Extremitäten,
- Oligurie mit Urinproduktion <30 ml/h,
- Serumlaktat > 2,0 mmol/l (> 18 mg/dl).

• **Hämodynamisch** werden, nach Ausschluss einer Hypovolämie als Ursache des kardiogenen Schocks folgende Kriterien zu Grunde gelegt(23, 24, 31–33)

- ⇒ Systolischer Blutdruck < 90 mm Hg (< 80 mm Hg(34) für mindestens 30 min oder
- ⇒ Blutdruckabfall um mindestens 30 mm Hg vom Ausgangswert für mindestens 30 min oder
- ⇒ bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck über 90 mm Hg, die zur Stabilisierung des Blutdrucks Vasopressoren und/oder ein LVAD / eine ECMO benötigen, liegt bei entsprechenden klinischen Zeichen ebenfalls ein kardiogener Schock vor.
- ⇒ Die Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings wie Herzindex und pulmonalarterieller Okklusionsdruck (PAOP) (siehe unten) sind zur Diagnosestellung des kardiogenen Schocks nicht erforderlich.
- ⇒ In der SHOCK-Studie(6) wurden arbiträr als hämodynamische Schock-Kriterien verwendet: Herzindex < 2.2 L/min/m² und ein PAOP von > 15 mm Hg. Basierend auf RCT-Einschlusskriterien ist auch ein PAOP von > 18 mmHg vorgeschlagen worden(32).

4.2. Ätiologie des (Infarkt-bedingten) kardiogenen Schocks

4.2.1. Ursachen des kardiogenen Schocks

Dem kardiogenen Schock liegen myogene, mechanische oder rhythmogene Ursachen (Tabelle 4.2.I.) zu Grunde (25, 35). Auch beim schweren hypovolämischen Schock und im Rahmen eines septischen(36, 37) oder anaphylaktischen Schocks(25, 35) kann es ebenfalls zu einer klinisch relevanten Myokarddepression kommen.

4.2.2. Ursachen des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks

Bei 5 – 10% aller Patienten mit akutem STEMI muss mit dem Auftreten eines kardiogenen Schocks – akut oder im Verlauf der nächsten Tage – gerechnet werden (1, 34, 38). In einer Publikation aus den USA(34) wird für 2009 – 2011 ein Schock-Prozentsatz von 4,4% (prähospital: 1,6%, frühes Auftreten < 24 h: 1,2%; spätes Auftreten ≥ 24 h: 1,5%) angegeben. Beim Infarkt-bedingten kardiogenen Schock dominiert als Schockursache mit knapp 80% das Linksherzversagen (Tabelle 4.2.II.).

4.3. Diagnostik und klinische Untersuchung

Der Infarkt-bedingte kardiogene Schock hat eine sehr hohe Letalität von 30 % und mehr(39). Jede Verzögerung der Diagnosestellung erhöht das Risiko des Patienten zu versterben (4, 24, 34, 40)

4.3.1. Diagnose des IKS

Bei Vorliegen eines ST- oder Non-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkts bzw. generell eines ACS ergibt sich die Diagnose aus dem Vorliegen klinischer Zeichen und nichtinvasiver hämodynamischer Befunde eines kardiogenen Schocks (siehe 4.1.3.)(31).

Tabelle 4.2.I. Ursachen des kardiogenen Schocks

-
- **Myogen**
 - ⇒ Linksherzinfarkt / Rechtsherzinfarkt
 - ⇒ Ischämische und dilatative Kardiomyopathie
 - ⇒ Hypertrophe obstruktive und nicht obstruktive Kardiomyopathie,
 - ⇒ Restriktive Kardiomyopathie ⇒ Myokarditis
 - ⇒ Phäochromozytom ⇒ Stress-Kardiomyopathie
 - ⇒ Stress-Kardiomyopathie ⇒ Takotsubo-Kardiomyopathie
 - ⇒ Zytostatika-Nebenwirkungen, speziell von Anthrazyklinen
 - ⇒ Nebenwirkungen von Antidepressiva, Neuroleptika, Drogen
 - ⇒ Überdosierungen: Kalzium-Antagonisten, Beta-Blocker, Antiarrhythmika, Digitalis
 - **Mechanisch**
 - ⇒ Herzklappenerkrankung (Stenose, Insuffizienz)
 - ⇒ Papillarmuskeldysfunktion/-ruptur
 - ⇒ Ventrikelseptumruptur ⇒ Ruptur der freien Ventrikelwand
 - ⇒ Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie ⇒ Intrakavitäre Flußbehinderung
 - ⇒ Vorhoffthromben, Ventrikelthromben ⇒ Myxom, andere Herztumoren
 - ⇒ Extrakardiale Flußbehinderung ⇒ Lungenembolie
 - ⇒ Aortendissektion ⇒ Perikardtamponade
 - ⇒ Kardiale oder extrakardiale Füllungsbehinderung
 - ⇒ Spannungspneumothorax, traumatische Herzschädigung
 - **Rhythmogen**
 - ⇒ Tachykarde / bradykarde Rhythmusstörungen
 - ⇒ Supraventrikuläre / ventrikuläre Tachykardien
-

Tabelle 4.2.II.
Schock-Ursachen bei 1.422 Patienten mit kardiogenem Schock nach Myokardinfarkt

	Patienten	
	Anzahl	Anteil (Prozent)
Linksherzversagen	1116	(78,5%)
Akute Mitralinsuffizienz	98	(6,9%)
Andere Ursachen*	95	(6,7%)
Akuter VSD	55	(3,9%)
Rechtsherzversagen	40	(2,8%)
Tamponade	20	(1,4%)

Legende zu Tabelle 4.2.II.: VSD = Ventrikelseptumdefekt. *Andere Ursachen = Klappenerkrankung; Überdosierung mit Betablockern oder Kalziumantagonisten; dilatative Kardiomyopathie; kardiogener Schock im Zusammenhang mit einer stattgehabten Blutung oder Komplikation im Herzkatheterlabor. Nach(41).

Empfehlung 4.3.1.A. Rasches Handeln	↑↑ / EK
--	----------------

<ul style="list-style-type: none"> • Auf Grund der hohen Sterblichkeit des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks sollen die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen unverzüglich und simultan durchgeführt werden. <p>Konsentiert: 6/6 der Delegierten</p>	
<p>* KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 4.3.1.A. * Zur Umsetzung siehe Kap. 3, 4.1.3., 4.3.2. und 4.5.</p>	
<p>Empfehlung 4.3.1.B. Diagnosestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Diagnose „Infarkt-bedingter kardiogener Schock“ soll bei Erstkontakt mit dem Patienten auf der Basis von klinischen Symptomen und nicht- invasiven hämodynamischen Messungen gestellt werden.^o <p>Konsentiert: 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
<p>^o Invasive Hämodynamik-Parameter sind zur Diagnosestellung nicht notwendig! * KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 4.3.1.B. * Zur Umsetzung siehe Kap. 3, 4.1.3., 4.3.2. und 4.5.</p>	
<p>* Die IKS-Leitliniengruppe hat als Anleitung zur raschen Diagnostik des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks den Algorithmus der Tab. 3a entworfen.</p>	

4.3.2. Anamnese und Untersuchungsbefund bei Aufnahme

Die Erhebung der Krankenvorgeschichte (Patienten, Angehörige oder mitbehandelnde Ärzte) ist unverzichtbar, ebenso wie die aktuelle Anamnese, das Abfragen der Medikamente und die körperliche Inspektion und Untersuchung. Hierbei ist auf folgende Punkte besonders zu achten:

- **Vorgeschichte**

- ⇒ Kardiale Vorerkrankungen,
- ⇒ Interventionen (Koronararterien, Karotiden, periphere Gefäße),
- ⇒ Kardiochirurgische Eingriffe.

- **Aktuelle Medikation**

- **Allgemeinzustand, Bewusstsein** (Eintrübung, Unruhe); bei Bewusstseinsbeschränkung ggfs. Ermittlung des Glasgow Coma Scale.

- **Inspektion**

- ⇒ Hautzustand,
- ⇒ Operationsnarben (Thorakotomie, Venenentnahmen am Bein, Entnahme der linken A. radialis).

- **Klinische Zeichen der Hypoperfusion**

- ⇒ Hautperfusion und Hautkolorit (blass, marmoriert),
- ⇒ Hauttemperatur (kühl, kaltschweißig).

- **Pulsqualität und Herzrhythmus**

- ⇒ tachykard / bradykard, ⇒ regulär / irregular, ⇒ peripheres Pulsdefizit.

- **Auskultation der Lunge**

- ⇒ Lungenödem, Pleura-Ergüsse.

- **Auskultation des Herzens**

- ⇒ abgeschwächte Herztöne, ⇒ 3. Herzton, Galopprrhythmus,
- ⇒ systolische Geräusche (Aortenklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Ventrikelseptumdefekt),
- ⇒ diastolische Geräusche (Aortenklappeninsuffizienz, Mitralklappenstenose).

- **Zeichen der Linksherzinsuffizienz**

- ⇒ Zeichen des Vorwärtsversagens (siehe oben), ⇒ Lungenödem.

- **Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz**

- ⇒ gestaute Halsvenen (Beobachtung in 15° - 30° Oberkörperhochlagerung), periphere Ödeme / Anasarka,
- ⇒ Hepatomegalie / Aszites,
- ⇒ abgeschwächtes Atemgeräusch basal (Pleura-Ergüsse), in Verbindung mit Linksherzversagen.

4.3.3. Notfall-Echokardiographie und Notfall-Sonographie bei Aufnahme

- Bei jedem Patienten mit IKS soll frühzeitig – ähnlich wie bei Herzinsuffizienz(42)– eine fokussierte Ultraschalluntersuchung bei Erstkontakt in der Notaufnahme oder im Herzkatheterlabor bzw. auf der Intensivstation durchgeführt werden (siehe Empfehlung 4.5.3.C. und 4.5.3.D.)(43, 44)

- **Fokussierte Echokardiographie:** hier sind differentialdiagnostisch ein Perikarderguss, eine Rechtsherzbelastung, relevante Klappenvitien (Aortenklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz), eine Dissektion der Aorta ascendens und eine linksventrikuläre Dysfunktion nachzuweisen bzw. auszuschließen.

- ⇒ **Vor Anlage eines linksventrikulären Herzunterstützungs-Systems**, z.B. Impella, sind Aortenklappenvitien und ein linksventrikulärer Thrombus auszuschließen bzw. nachzuweisen.

- **Fokussierter Lungenscanschall:** Als Alternative oder zusätzlich zur Röntgen-Thoraxaufnahme (siehe Empfehlung 4.5.3.C. und Kommentar) können mit der Lungensonographie differentialdiagnostisch ein Pneumothorax, eine pulmonalvenöse Stauung (bilaterale B-Linien)(42) und ein Pleuraerguss ausgeschlossen oder nachgewiesen werden.

- **Fokussierte Abdomensonographie:** damit lässt sich freie Flüssigkeit (insbesondere unter CPR mit maschinellen Hilfsgeräten) ausschließen bzw. nachweisen.

4.4. Monitoring – Indikationen und Kategorien

- Das **Basis-Monitoring** (Kap. 4.5.) ist für alle Patienten obligat, es schließt die zeitnahe Anwendung eines kardial-bildgebenden, bettseitigen Verfahrens mit ein.

- Das **erweiterte Monitoring** (Kap. 4.6.) (optional) ist denjenigen Patienten vorbehalten, die sich unter der Anwendung des Basismonitoring diagnostisch und therapeutisch nicht ausreichend führen lassen.

- Die **Invasivität** des zu wählenden Verfahrens muss sorgfältig im Rahmen einer Risiko-Nutzen Abwägung geprüft und der Zeitabgriff bestimmter Parameter (kontinuierlich oder diskontinuierlich) festgelegt werden.

- Eine präzise und standardisierte **Dokumentation** der erhobenen Befunde ist wichtig. Dabei muss der Dokumentationsbogen ausreichend Platz für alle erhobenen Variablen und Anordnungen bieten; insbesondere muss der Zusammenhang von Hämodynamik und therapeutischer Intervention nachvollziehbar sein. Zusätzlich ist der Verlauf sowohl durch eine Pflegedokumentation als auch durch eine Arztdokumentation zu ergänzen. Die Häufigkeit der Messeintragungen hängt vom Grad der Instabilität des Patienten ab.

- Ein **spezifisches Monitoringverfahren** ist nur dann einzusetzen, wenn eine hinreichend hohe Wahrscheinlichkeit besteht, damit eine klinisch relevante Abweichung eines Parameters von der Norm sofort oder im klinischen Verlauf zu erfassen und gegebenenfalls auch entsprechende therapeutische Konsequenzen

daraus zu ziehen. Folgende Faktoren sind bei der Auswahl der erforderlichen Überwachungsmaßnahmen im Einzelfall zu evaluieren(31):

- ⇒ klinische Bedeutung für den Patienten,
- ⇒ präzise und reproduzierbare Erfassung des Zielparameters,
- ⇒ Invasivität und / oder Risiko für den Patienten,
- ⇒ Aufwand der Messung und ggf. Zeitverlust,
- ⇒ Kosten.

- Die Anlage eines **zentralen Venenkatheters** (ZVK) ermöglicht die Bestimmung der Sauerstoffsättigung in der oberen Hohlvene bzw. im rechten Vorhof, sowie eine sichere Katecholamin-Zufuhr, und sie erleichtert wiederholte Blutentnahmen. Die Anlage eines ZVKs sollte aber dringliche Therapiemaßnahmen - wie z. B. Reperfusion-Maßnahmen - in der Akutsituation nicht verzögern.

4.5. Basis-Monitoring

4.5.1. Empfehlungen mit hoher Empfehlungsstärke, aber nur geringer Evidenz!

Die Maßnahmen im Bereich des Basis-Monitoring werden durchweg mit einer hohen Empfehlungsstärke trotz nahezu fehlender Evidenz bewertet. Dies ist wie folgt begründet:

- Bei allen genannten Maßnahmen besteht allgemeiner Konsens, sie entsprechen der „**Good Clinical Practice**“. Dieser Konsens gilt einerseits für die Teilnehmer der Konsensuskonferenz; andererseits ist aber auch anzunehmen, dass dieser Konsens generell von einer breiten Mehrheit der Ärzte getragen wird.
- Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz erachten „soll“-Empfehlungen (↑↑) trotz der geringen Evidenz als gerechtfertigt im Sinne der **Patientensicherheit**.

4.5.2. Präklinisches Monitoring

Als obligate Bestandteile des präklinischen Monitorings des Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock gelten:

- **Körperliche Untersuchung und Anamneseerhebung.**
- **Kardiovaskuläres Monitoring mit Blutdruck, Herzfrequenz und EKG.**
- **Respiratorisches Monitoring** mittels Pulsoxymetrie, Atemfrequenz und Atemmuster.
- **12-Kanal-EKG:** Ein bereits prähospital angefertigtes EKG, ggfs. mit telemetrischer Übertragung, führt bei Patienten mit Brustschmerzen und bei STEMI-Patienten zur Verkürzung der Behandlungszeit und zur Senkung des Letalitätsrisikos(45, 46)
- Die **Kapnographie** wird bei jeder Intubation empfohlen(47)
- **Blutzuckerbestimmung.**

4.5.3. Basis-Monitoring in der Notaufnahme und auf der Intensivstation

Das intrahospitale Basismonitoring - kontinuierlich oder verlaufsorientiert / intermittierend - kann als Weiterführung oder Vervollständigung eines bereits präklinisch eingeleiteten Monitorings zur lückenlosen Patientenüberwachung betrachtet werden. Zum obligaten Basismonitoring (Empfehlungen 4.5.3.A.-4.5.3.C.) gehören:

- **Körpertemperaturmessung:** Im Rahmen einer Hypothermie-Behandlung (TTM) nach Herz-Kreislauf-Stillstand (Kap. 8.3.) ist eine kontinuierliche Temperaturkontrolle

erforderlich. Aber auch unabhängig davon ist das engmaschige Körpertemperatur-Monitoring zur frühen Erkennung z.B. einer Infektion / Sepsis erforderlich.

- **Kardiovaskuläres Monitoring** mit invasiver Blutdruckmessung, kontinuierlicher Herzfrequenz- und EKG-Ableitung sowie 12-Kanal-EKG-Registrierungen.

- ⇒ **Invasive Blutdruckmessung:** Bei IKS-Patienten besteht die Indikation zur invasiven arteriellen Blutdruckmessung. Die Anlage einer arteriellen Verweilkanüle erlaubt die repetitive Abnahme von Blut für Blutgas- und Laboranalysen.

- ⇒ **Pulsoxymetrie:** Die Verlässlichkeit der Pulsoxymetrie ist im kardiogenen Schock wegen der peripheren Vasokonstriktion oft nicht gegeben. Bei pathologisch niedrigen Werten ist deshalb die arterielle Blutgasanalyse zu verwenden.

- ⇒ **12-Kanal-EKG:** Die Dokumentation eines EKGs mit den 12 Standardableitungen zum Nachweis eines akuten oder eines zu einem früheren Zeitpunkt abgelaufenen Myokardinfarkts oder einer myokardialen Ischämie(48) ist obligat. Darüber hinaus können relevante Rhythmusstörungen wie AV-Blockierungen, Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, gehäufte VES bzw. ventrikuläre Tachykardien nachgewiesen werden.

- **Ein- und Ausfuhrbilanzierung:** Die Messung der Urin-Zeitvolumina bzw. der Diurese erfolgt mittels Anlage eines Blasenverweilkatheters.

- **Respiratorisches Monitoring** mittels Pulsoxymetrie oder - falls Oxymetrie bei Vasokonstriktion nicht zuverlässig - mittels wiederholter BGAs, Atemfrequenz, Atemmuster und ggfs. Respirator-Monitoring (siehe auch Kap. 9.1.7.).

- **Röntgen-Thorax**

Zunehmend findet neben der Röntgen-Thoraxaufnahme(49) auch die Lungensonographie Eingang zur Aufnahmeuntersuchung und zur Verlaufskontrolle der Lungenstauung bei akuter Herzinsuffizienz(42) und kardiogenem Schock(44). Bei akuter Herzinsuffizienz (HF_rEF und HF_pEF) korreliert die Zahl der B-Linien bei Aufnahme mit der Atemfrequenz, dem BNP, einem klinischen Stauungs-Score und dem systolischen Pulmonalisdruck(42). Bei vergleichbarer Spezifität zeigt in einer Meta-Analyse(50) (siehe unter Kommentare zur Empfehlung 4.5.3.D.) der Lungensonographie eine wesentlich höhere Sensitivität von 95% für Lungenpathologika als die Röntgen-Thoraxuntersuchung (49%).

<p>Empfehlung 4.5.3.A. Basis-Monitoring</p> <p>Wegen des hohen Gefährdungsgrades des Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock sollen folgende Maßnahmen baldmöglichst durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mindestens einmal täglich, sowie bei Änderung des klinischen Befindens: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ körperliche Untersuchung inkl. Auskultation ● Mindestens zweistündlich: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Körpertemperatur[#] <p><i>#Im Falle eines zielgerichteten Temperatur-Management (TTM, therapeutische Hypothermie) soll eine kontinuierliche Temperaturmessung durchgeführt werden.</i></p> ● Kontinuierlich: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ EKG-Monitoring der Herzfrequenz und des Herzrhythmus ⇒ Invasive Blutdruckmessung ⇒ Pulsoxymetrie ⇒ Urinzeitvolumina/Diurese mittels Anlage eines Blasenverweilkatheters <p>Konsentiert: 9/9, 6/6 der Delegierte</p>	<p>↑↑ / EK</p>
---	----------------

<p>Empfehlung 4.5.3.B. 12-Kanal-EKG</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ein 12-Kanal-EKG soll spätestens innerhalb von 10 Minuten nach Krankenhausaufnahme geschrieben und von einem qualifizierten Arzt beurteilt werden. ● Bei nicht-konklusiven Standardableitungen sollen zusätzlich die Ableitungen V_{4r} (V.a. Rechtsherzinfarkt) und V₇-V₉ (V.a. Posterior-Infarkt) abgeleitet werden. ● Eine <i>erneute Registrierung</i> soll bei jeder neuen Schmerzepisode und nach 6-12 Stunden wiederholt werden. ● Das 12-Kanal-EKG soll innerhalb von 30-60 Minuten nach perkutaner Koronar-Intervention bzw. nach operativer Koronar-Intervention sowie 90-120 Minuten nach Beginn einer systemischen Fibrinolysetherapie wiederholt werden. ● Bei Änderungen des klinischen Zustandsbildes soll das EKG wiederholt werden. ● Im weiteren Verlauf soll eine Registrierung des EKGs bis zum Abklingen der Schocksymptomatik mindestens einmal täglich durchgeführt werden. <p>Konsentiert: 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
---	----------------

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 4.5.3.B.**

* Die **Europäische STEMI-Leitlinie**(17) empfiehlt bei Patienten mit Hinterwandinfarkt die zusätzliche rechtspräkordialen Ableitungen V_{3R} und V_{4R}, auf der Suche nach einem begleitenden Rechtsherzinfarkt (**IIa/B**). Bei Patienten mit hochgradigem Verdacht auf einen inferobasalen Infarkt (Verschluss des R. circumflexus) sollten die zusätzlichen Ableitungen V₇-V₉ (≥ 0,05 mV) in Betracht gezogen werden (**IIa/B**). Nicht nur ein Linksschenkelblock, sondern auch ein Rechtsschenkelblock – unabhängig, ob neu aufgetreten – sollte bei anhaltender Myokardischämie Anlass für eine sofortige Koronarangiographie und ggfs. pPCI sein.

<p>Empfehlung 4.5.3.C. Röntgen-Thorax</p> <p>a) • Frühzeitig soll eine Röntgen-Thorax-Aufnahme durchgeführt werden, ohne die Herzkatheteruntersuchung zu verzögern. Beurteilt werden sollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Herzgröße, Herzform ⇒ Zentrale Gefäße, Aneurysma ⇒ Lungenödem ⇒ Pleuraergüsse ⇒ Infiltrate ⇒ Kontrolle zentraler Venenzugänge ⇒ Pneumothorax <p>b) • Ergänzend zur Röntgen-Thoraxuntersuchung kann für Geübte die fokussierte Lungen-Sonographie in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p> <p>↔ / EK</p>
--	------------------------------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 4.5.3.C.**

* In einer Meta-Analyse(50)(10 Studien, 543 kritisch kranke Patienten mit respiratorischen Symptomen) hatte das Röntgen-Thoraxbild im Vergleich zum CT bei pathologischen Lungenbefunden (Verdichtung, Pleuraerguss, Pneumothorax, interstitielle pathologische Befunde, Lungenkontusion) eine Sensitivität von 49% (95%KI 40-58%) und eine Spezifität von 92 % [95 % KI 86 – 95 %]. Bei sieben der Studien lag auch ein Lungenultraschall zum Vergleich vor. Der Lungen-Ultraschall hatte eine Sensitivität von 95 % (95 % KI 92 – 96 %) und eine Spezifität von 94 % (95 % KI 90 – 97 %). Die Autoren(50) schlussfolgerten aufgrund ihrer Ergebnisse, dass der Lungenultraschall eindeutig der Röntgen-Thoraxaufnahme in Bezug auf die Sensitivität überlegen sei, bei vergleichbarer Spezifität, und dass der Lungen-Ultraschall deshalb das diagnostische Vorgehen der ersten Wahl bei diesen Patienten sein sollte.

4.5.4. Echokardiographie

Die Echokardiographie (TTE, TEE) ermöglicht die Bewertung der globalen und regionalen Pumpfunktion des linken und rechten Ventrikels und der Klappenfunktionen, sowie die Detektion akuter Komplikationen des Myokardinfarkts wie Ventrikelruptur, Ventrikelseptum-Defekt und Papillarmuskeldysfunktion oder -Abriss. Eine TEE-Untersuchung wird in erster Linie bei bereits intubierten und beatmeteten Patienten oder bei speziellen Fragestellungen (z.B. Aortendissektion, Endokarditis) sinnvoll sein. Bei der Abklärung der Schock-Ursachen bei ITS-Patienten ist die Echokardiographie die Methode der ersten Wahl(51).

⇒ **Echokardiographie bei kardiogenem Schock:** In einer Publikation zum Stellenwert der Echokardiographie bei kardiogenem Schock(52) sowie in einem Task Force Bericht der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin(53) werden ausführlich die Möglichkeiten der Schock-Charakterisierung mittels Echokardiographie skizziert. Eine fokussierte Echokardiographie ist bei V.a. Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock zum Ausschluss / Nachweis anderer Differentialdiagnosen stets indiziert.

⇒ **Integrierte hämodynamische Sonographie:** Die Echokardiographie-Untersuchung des IKS-Patienten ist im Rahmen einer „integrierten hämodynamischen Sonographie“ zu sehen, unter Einbeziehung der fokussierten Thorax-, Abdomen- und Gefäßsonographie(31, 43, 54–56). Das ACES („Abdominal and Cardiac Evaluation with Sonography“)-Ultraschall-Protokoll und das RUSH („Rapid Ultrasonography for Shock and Hypotension“; 9 Schallpunkte)-Ultraschall-Protokoll fokussieren dabei auf den Patienten mit Schock und Hypotension und untersuchen standardisiert Herz, V. cava inferior, Bauchorta, Lunge und Peritoneum (freie Flüssigkeit)(54). Mehrere kleine Studien – Zusammenstellung in(54) - berichten bei Anwendung solcher Protokolle über günstige Effekte (Reduzierung der diagnostischen Unsicherheit, Änderung des Behandlungskonzeptes, Letalitätssenkung).

<p>Empfehlung 4.5.3.D. Echokardiographie</p> <ul style="list-style-type: none"> Die bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock unverzichtbare transthorakale und – in Abhängigkeit von der Fragestellung - transösophageale Echokardiographie soll baldmöglichst nach Aufnahme des Patienten durchgeführt werden, ohne die Herzkatheteruntersuchung zu verzögern. <p>Konsentiert: 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
--	----------------

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 4.5.3.D.**

* Die Leitlinie zur bettseitigen Echokardiographie bei kritisch Kranken(57) sieht für die Durchführung einer Echokardiographie bei ACS eine Klasse I/C Empfehlung und für Patienten mit hämodynamischer Instabilität eine Klasse I/B-Empfehlung.

* Die Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin der DGK(31)konstatieren, dass in der Post-PCI-Phase im IKS regelmäßige echokardiographische Kontrollen erfolgen sollen, um mechanische Komplikationen des kardiogenen Schocks frühzeitig erkennen und therapieren zu können.

4.5.5. Allgemeine Laborparameter

• Die in der **Empfehlung 4.5.3.E.** (s. u.) aufgeführten Laborparameter basieren auf Expertenmeinung, da valide Studiendaten dazu bei IKS fehlen. Das Monitoring der hier vorgeschlagenen Laborparameter wird auch von der aktuellen amerikanischen Stellungnahme zum kardiogenen Schock(58) empfohlen.

• **Neuere renale Biomarker** (Cystatin C u.a.) scheinen bei IKS-Patienten keinen größeren prädiktiven Wert zu haben als das Serum-Kreatinin(59).

• **Plasma-Laktat & Laktat-Clearance: großes Potential, aber Zielwert unklar!**

⇒ Die Bestimmung der **Laktat-Konzentration im Plasma** dient dem Nachweis einer prolongierten schweren Gewebehypoxie, welche durch inadäquate Perfusion, schwere Hypoxämie, erhöhten Sauerstoff-Verbrauch oder eine Kombination dieser Faktoren hervorgerufen wird. Nicht Hypoxie-bedingte Erhöhungen der Laktat-Konzentration (z.B. bei Lebererkrankungen, Darmischämie oder Einnahme von Metformin, auch bei Sepsis) sind ebenfalls zu bedenken, so dass erhöhte Laktatwerte nicht kritiklos immer auf eine Gewebehypoxie zurückgeführt werden dürfen (60).

⇒ Eine **schwere Hyperlaktatämie von > 10 mmol / l** fand sich bei 400 von 14.040 Intensivpatienten (2,8 %), mit einer achtfach höheren Letalität dieser Intensivpatienten im Vergleich zur Letalität der Gesamtpopulation (78,2 % vs. 9,8 %) (61). Ursachen der schweren Hyperlaktatämie waren Sepsis (34,0 %), kardiogener Schock (19,3 %; Medianwert 17 mmol / l) und kardiopulmonale Reanimation (13,8 %). Patienten mit Entwicklung einer schweren Hyperlaktatämie später als 24 h nach ITS-Behandlungsbeginn hatten eine beträchtlich höhere Letalität als diejenigen Patienten, bei denen sich die schwere Hyperlaktatämie innerhalb von 24 h nach Therapiebeginn entwickelte (89,1 %, 155 / 174 vs. 69,9 %, 158 / 226; p < 0,0001).

⇒ Die **Laktat-Clearance nach 12 h** der Patienten mit schwerer Hyperlaktatämie in der Studie von Haas et al(61) hatte einen hohen prädiktiven Wert für die ITS-Letalität, mit einem ROC-AUC-Wert von 0,91 und der höchsten Sensitivität (89,6 %) und Spezifität (82,8 %) für einen Wert der 12 h-Laktat-Clearance von 32,8 % (Youden-Index 0,72). Die ITS-Letalität der Patienten mit einem 12 h-Laktat-Clearance-Wert < 32,8 % lag bei 96,6 %, die der Patienten mit einem 12 h-Laktat-Clearance-Wert von > 60 % bei 30 %.

⇒ **Δ24Lac ≤19 % als Risikomarker bei kritisch Kranken:** In einer retrospektiven monozentrischen Analyse(62) einer internistischen Intensivstation in den Jahren 2004

– 2009 waren 2.191 Patienten, welche bei Aufnahme einen Laktatspiegel $> 2,0 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ hatten und bei denen am Aufnahmetag (Tag 1) und am Tag 2 mindestens eine Laktat-Messung vorlag. Diejenigen Patienten, bei denen der Laktatabfall von Tag 1 auf Tag 2 nicht mehr als 19 % betrug („ $\Delta 24\text{Lac} \leq 19\%$ “), hatten eine signifikant höhere ICU-Letalität als diejenigen Patienten mit einem Laktatabfall über 19 % (43 % vs. 15 %; OR 4,11 [95%KI 3,23-5,21]; $p < 0,001$).

⇒ **Hyperlaktatämie und Laktat-Clearance bei Sepsis und septischem Schock:**

→ Die **Internationale Sepsis-Leitlinie**(63) empfiehlt, bei Sepsis-Patienten mit erhöhten Laktatspiegeln als Biomarker der Gewebe-Hypoperfusion die Initialbehandlung an der Normalisierung des Laktats auszurichten (**schwache Empfehlung, geringe Evidenzqualität**). Ein **2018-Update des „Surviving Sepsis Campaign“-Bündels**(64) empfiehlt, bei initial erhöhtem Laktat ($> 2 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$), zur Steuerung der initialen Herz-Kreislaufstabilisierung die Laktatbestimmung innerhalb von 2 – 4 h zu wiederholen (**schwache Empfehlung, geringe Evidenzqualität**).

→ Insbesondere ein **Serum-Laktatspiegel von $> 4 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$** – gemessen innerhalb von 6 h nach Diagnosestellung – in Verbindung mit einer Hypotension zeigt eine hohe Letalität an (44,5 % vs. 29 % bei Laktat $< 2 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ und fehlender Hypotension)(65). Meta-Analysen zur Laktat-gesteuerten Sepsis-Therapie berichten über geringere Letalitätsraten (RR um 0,65) im Vergleich zum Standardvorgehen oder zum ScvO₂-Monitoring(63, 66).

→ Die **Sepsis-Subgruppe** in der Analyse von(62) (siehe oben) hatte hinsichtlich der Voraussage der ITS-Letalität den besten Cut-off-Wert für die 12-h-Laktat-Clearance von 27 %, mit einem AUC-Wert von 0,82 (Sensitivität 84,6 %, Spezifität 83,9 %, Youden-Index 0,68).

→ **Laktat-Clearance als Therapieziel:** In einer randomisierten Studie mit 360 Sepsispatienten mit Hyperlaktatämie zeigte die Gruppe mit Laktat-Clearance orientierter hämodynamischer Initialbehandlung (Ziele: Laktat-Clearance nach 2 h: 10 %, nach 4 h 20 % und nach 6 h 30 %) eine geringere 60-Tage-Letalität als die Gruppe mit ScvO₂-orientierter Hämodynamik-Therapie (18,3 % vs. 27,9 %; $p=0,033$)(67).

→ Bei 1.060 **Patienten mit Sepsis-3-definiertem septischen Schock**(68) hatten die nicht-überlebenden Patienten 6 Stunden nach Diagnosestellung höhere Median-Laktatwerte ($4,6 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ [IQR 2,5-7,5 $\text{mmol} \times \text{l}^{-1}$] vs. $2,5 \text{ mmol/L}$ [IQR 1,6-4,1 $\text{mmol} \times \text{l}^{-1}$]) und geringere Median-Laktat-Clearance-Werte (14,8 % [-20,3 % bis 38,4 %] vs. 38,4 % [8,7 bis 56,3%]). Sowohl Laktatspiegel als auch Laktat-Clearance-Werte korrelieren mit der Letalität, mit einem höheren AUC-ROC-Wert für den Laktatspiegel (0,70 vs. 0,65; $p < 0,01$). Die größte Sensitivität hatte ein Laktatspiegel $\geq 2 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ nach 6 Stunden.

→ **Überzeugendes, aber auch Compliance-Probleme und Skepsis:** Zweifellos ist bei Sepsis und septischem Schock ein hoher initialer Serumlaktat-Spiegel ein ungünstiges prognostisches Signal (siehe oben). Andererseits war in der SEP-1-Studie(69) die Compliance der zumindest zweimaligen initialen Laktatmessung im Rahmen der Sepsis-Bündel mit ca. 60 % nicht sehr groß, und unter den Komponenten der Sepsis-Bündel war nur die Verzögerung der Antibiotika-Einleitung über 3 Stunden mit einer höheren Krankenhausletalität korreliert (aOR 1,94 [95%KI 1,04-3,62]; $p = 0,038$), nicht aber die anderen Komponenten (aOR 1,10 [95%KI 0,70-1,72]; $p = 0,674$, einschließlich der seriellen Laktatmessung(69)). Die Einschätzung der seriellen Laktatmessung zur Therapieführung reicht demzufolge von der Leitlinienempfehlung „pro“(63, 64) bis hin zur strikten Ablehnung des Nutzens(60, 61)

⇒ **Hyperlaktatämie und Laktat-Clearance bei Patienten nach Herz-Kreislauf-Wiederbelebung und milder therapeutischer Hypothermie:** Nahezu die Hälfte aller mit pPCI-behandelten IKS-Patienten erleiden vorab einen Herz-Kreislauf-Stillstand(4) und werden anschließend mit einer milden therapeutischen Hypothermie behandelt (siehe Kap. 8.3.). Beide Situationen haben Auswirkungen auf die Laktatspiegel dieser Patienten. Während der MTH halbiert sich der Laktatspiegel bei überlebenden ROSC-Patienten und normalisiert sich in der Aufwärmphase; die Reduktion des Stoffwechsels unter MTH (8 % pro Grad Temperatursenkung) trägt dazu bei(70).

→ Die **Hyperlaktatämie in der ROSC-Phase** ist auf die Ischämie einerseits und auf die Inflammation als Folge des Ischämie-Reperfusionsschadens andererseits zurückzuführen(70). Die Höhe des Laktats korrelierte bei 167 OHCA-ROSC-Patienten mit dem Ausmaß der neurologischen Schädigung(71) und bei 128 OHCA-ROSC-Patienten(72) mit der Letalität (Laktat < 5 mmol/L: Letalität 39 %; 5 – 10 mmol/L: 67 %; ≥ 10 mmol/L: 92 %; $p < 0,001$). Wie in einer Übersichtsarbeit ausgeführt(70), korrelieren hohe Laktatspiegel 1 h nach ROSC mit früher Letalität und ungünstiger neurologischer Prognose. OHCA-Patienten mit einem Laktatspiegel < 5 mmol/L und geringen Adrenalin-Dosierungen (< 1,5 mg) haben im weiteren Verlauf einen normalen Glasgow Coma Scale. Bei vergleichbaren Laktatspiegeln bei Aufnahme zeigten die ROSC-Patienten mit guter neurologischer Prognose nach 6, 12, 24 und 48 h niedrigere Laktatspiegel. Ebenso korreliert das Ausmaß der Laktat-Clearance nach 6 und 12 h mit der guten neurologischen Prognose.

→ **Laktat-Clearance bei OHCA-ROSC-Patienten:** In einer retrospektiven Analyse(73) mit 79 OHCA-ROSC-Patienten (24-h-Letalität 34 %; Krankenhausletalität 84 %) betrug der initiale Laktatspiegel bei Überlebenden $14,4 \pm 5,1 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ und bei den später Verstorbenen $16 \pm 5,3 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ ($p > 0,05$). Die Laktat-Clearance der Überlebenden war sowohl nach 6 h ($62,8 \pm 17,2 \%$ vs. $49,4 \pm 31,2 \%$; $p = 0,05$), nach 12 h ($77,7 \pm 12,1 \%$ vs. $59,6 \pm 29,6 \%$; $p < 0,01$) als auch nach 24 h ($85,5 \pm 7,3$ vs. $75,5 \pm 17,8 \%$; $p = 0,01$) signifikant höher als die der Versterbenden.

⇒ **Milde therapeutische Hypothermie (MTH) ± VA-ECMO:** Auch bei mit VA-ECMO therapierten ROSC-Patienten besitzen Laktat und Laktat-Clearance prognostische Bedeutung(70, 74)

⇒ **Hyperlaktatämie bei akut kranken Herzpatienten:** Im Gegensatz zu Sepsispatienten scheint bei akut kranken Herzpatienten (ACS, kardiogener Schock: siehe unten, ROSC-Patienten, herzchirurgische Patienten) der prognostische Stellenwert der Laktatmessung weniger valide(70, 75); am verlässlichsten scheinen die Ergebnisse bei Postkardiotomie-Patienten mit ECMO(76) zu sein. Konsens besteht, dass bei Nicht-Überlebenden höhere Laktat-Spiegel bei Aufnahme vorliegen und dass eine höhere Laktat-Clearance mit einer besseren Prognose assoziiert ist(70)

⇒ **Hyperlaktatämie bei Patienten mit (Infarkt-bedingtem) kardiogenem Schock:**

→ **Initiale Laktat-Kinetik:** Die IABP-SHOCK II-Studie(4) klassifizierte einen Laktatspiegel $> 2 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ als eines der Kriterien für den kardiogenen Schock. Die Laktatspiegel (Medianwerte) lagen initial bei ca. $4 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ (Interquartilenbereich 2 – 8,5) und waren nach 8 h bereits auf ca. $2,5 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ (1,5 – 6) abgefallen (Fig. 2S in(4)). Dieser rasche Laktat-Abfall zeigt die Problematik der prospektiven Definition eines prognostisch relevanten Laktat-Clearance-Wertes bei mittels pPCI-behandelten IKS-Patienten.

→ **Erhöhte Laktatspiegel > 6,5 mmol x l⁻¹** korrelierten bei 45 konsekutiven pPCI-behandelten IKS-Patienten mit einer OR von 54 (aOR 295) mit der Krankenhausletalität und besaßen damit eine höhere Aussagekraft als der mit pPCI erzielte Koronarfluss (TIMI post PCI ≤ 2: OR 12,9)(77). Andererseits war in einer Studie mit 118 IKS-Patienten(78) der maximale Serum-Laktatspiegel zwar univariat ein Letalitäts-Prädiktor, nicht aber multivariat. Ein definierter Cut-off-Wert als Prognoseprädiktor ist bisher nicht propagiert worden(70, 75, 79)

→ **Korrelation Laktat – Hämodynamik:** Bei 25 mit pPCI behandelten IKS-Patienten(80) führte die Erhöhung des mittleren Blutdrucks von 65 auf 85 mm Hg mittels Steigerung der Noradrenalin-Dosierung zu einem Abfall des Laktats von $2,6 \pm 1,7$ auf $1,6 \pm 0,4$ mmol x l⁻¹ ($p < 0,05$), verbunden mit einem Anstieg des Herzindex (von $2,3 \pm 0,5$ auf $2,8 \pm 0,1$ l x min x m⁻²), des Cardiac Power Index (von $0,40 \pm 0,1$ auf $0,55 \pm 0,1$ W x m⁻²), der gemischtvenösen O₂-Sättigung (SvO₂) (von 69 ± 9 auf 73 ± 9 %) und des koronaren Perfusionsdrucks (von 32 ± 3 auf 43 ± 4 mm Hg).

→ **Einfluss des zielgerichteten Temperatur-Management (TTM)** auf die Blut-Laktatspiegel: siehe COOL-SHOCK-Studie in Kap. 8.3.5.

⇒ **Prognosewert des Laktat-Clearance-Abfalls bei IKS-Patienten – qualitativ „ja“, quantitativ keine konkrete Empfehlung möglich.**

→ In einer **kleinen prospektiven Pilotstudie**(81) mit 51 konsekutiven IKS-Patienten fand sich bei Überlebenden eine höhere Laktat-Clearance nach 12 h ($p = 0,013$) als bei später Versterbenden; Patienten mit einer Laktat-Clearance < 10 % zeigten dabei eine höhere ITS- ($p = 0,002$) und Langzeit-Letalität als diejenigen mit einer Laktat-Clearance ≥ 10 %.

→ In einer **Register-Analyse**(82) von 96 mit perkutanen Herzunterstützungs-Systemen (pMCS) behandelten IKS-Patienten (Krankenhaus-Letalität 53,1 %) war in der Multivarianz-Analyse eine Laktat-Clearance nach 48 h von weniger als 70 % ein starker Prädiktor der Krankenhausletalität (aHR 2,50 [95%KI 1,04-6,05]; $p = 0,03$), ebenso wie das höhere Lebensalter (≥ 67 Jahre) (aHR 4,74 [95%KI 2,27-9,93]; $p < 0,001$), eine vorausgegangene Herz-Kreislauf-Wiederbelebung (aHR 2,32 [95%KI 1,11-4,85]; $p = 0,03$) und eine erfolglose Revaskularisation (aHR 3,57 [95%KI] 1,85-6,90]; $p = 0,002$).

⇒ **Synopsis:** Die vorliegenden Studiendaten(81, 82) sprechen dafür, dass das Absinken des Laktats innerhalb von 6 – 48 h eine günstige Prognose anzeigt. Zur Therapiesteuerung stellt die Laktat-Clearance jedoch derzeit nur eine qualitative, aber keine quantitative Hilfe dar.

<p>Empfehlung 4.5.3.E. Allgemeine Laborparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Die aufgeführten Laborparameter sollen mindestens einmal täglich – in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf und Beschwerdebild – untersucht werden: ⇒ Blutbild ⇒ Serum-Elektrolyte ⇒ Transaminasen ⇒ Bilirubin ⇒ Blutzucker ⇒ Harnstoff ⇒ Kreatinin 	<p>↑↑↑ / EK</p>
---	-----------------

⇒ Laktat und Laktat-Clearance	⇒ C-reaktives Protein	
Konsentiert: 6/6 der Delegierten		

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 4.5.3.E.**

⇒ Die **Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM)**(53) empfiehlt bei Patienten mit zirkulatorischem Schock die serielle Messung des Blutlaktats (**starke Empfehlung (I), geringer Evidenzgrad C**).

** Die IKS-Leitliniengruppe ist der Meinung, dass Laktatmessungen zur Clearance-Einschätzung erfolgen sollen, dass aber derzeit kein konkreter Laktat-Clearance-Wert zur Therapiesteuerung empfohlen werden kann.*

4.5.6. Kardiale Biomarker

- **Troponine:** Die Marker des myokardialen Zellschadens haben eine zentrale Bedeutung für Diagnose, Differentialdiagnose, Therapie und Prognose. Mit einer Erhöhung der kardialen Troponine T (cTnT) und I (cTnI) ist etwa 1 h nach Eintritt des Myokardschadens zu rechnen.
- **CK-MB:** Ein Anstieg der CK-MB (normal bis 10% der gesamten CK) ist nach 4 - 6 h zu erwarten.
- **Natriuretische Peptide:** Bei 42 IKS-Patienten ergab sich hinsichtlich des Letalitätsrisikos in der Multivarianzanalyse für BNP > 610 pg x ml⁻¹ eine Odds Ratio von 3,29 ([95%KI 0,92-19,39]; p = 0,05) und für ANP > 115 pg x ml⁻¹ von 2,84 ([0,51-9,59]; NS)(83).

Empfehlung 4.5.3.F. Kardiale Biomarker	
<ul style="list-style-type: none"> ● Kardiale Biomarker sollen entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie zum STEMI bzw. NSTEMI-ACS bestimmt werden: kardiales Troponin T oder I (hsTnT, hsTnI) ● Das Warten auf das Ergebnis der Troponin-Bestimmung soll den weiteren Diagnose- und Therapieprozess bei STEMI nicht verzögern. ● Wird bei IKS-Patienten ein herzchirurgisches Vorgehen in Betracht gezogen, soll weiterhin die Bestimmung der CK-MB durchgeführt werden. 	↑↑ / EK
Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten	

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 4.5.2.F.**

* Die **aktuelle amerikanische Stellungnahme zum kardiogenen Schock**(58) empfiehlt serielle Troponin-Spiegelbestimmungen.

** Die IKS-Leitliniengruppe ist der Meinung, dass die CK-MB auch weiterhin ein wichtiger Marker in der Diagnostik des Re-Infarkts und der Infarktausdehnung ist, dass aber im Falle der Koronarintervention die Messung der CK-MB zusätzlich zur Troponinbestimmung keinen Zusatznutzen bringt; beim herzchirurgischen Vorgehen hat die CK-MB-Analytik jedoch ihren Stellenwert behalten.*

4.5.7. Gerinnungsstatus

Empfehlung 4.5.3.G. Gerinnungsstatus	
<ul style="list-style-type: none"> ● Zur Beschreibung des Gerinnungsstatus sollen bestimmt werden: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Thrombozyten ⇒ aPTT ⇒ Prothrombin-Zeit (INR) ⇒ Thromboplastinzeit (Quick) 	↑↑ / EK
Konsentiert: 6/6 der Delegierten	

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 4.5.2.G.**

* Die **IKS-Expertengruppe** ist der Meinung, dass die in der Originalversion noch abgegebene Empfehlung zur Bestimmung des Fibrinogens nicht mehr erforderlich ist, da der Gerinnungsstatus von pPCI-behandelten IKS-Patienten mit den angegebenen Parametern adäquat gesteuert werden kann.

4.5.8. Blutgasanalysen

<p>Empfehlung 4.5.3.H. Blutgasanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Arterielle Blutgasanalysen sollen zur Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches und des Säure-Basenhaushaltes durchgeführt werden. <p>Konsentiert: 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
---	----------------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 4.5.2.H.**

* Die Monitoringfrequenz der arteriellen Blutgasanalysen folgt bei den sehr häufig beatmeten IKS-Patienten (Kap. 9.1.) dem Standardvorgehen bei schwer hypoxämischen und ggfs. azidotischen Patienten.

4.5.9. Messung des zentralen Venendrucks (ZVD) – kein genereller Einsatz dieses statischen Vorlastparameters!

- **Kein Indikator zur Einschätzung der Volumenreagibilität:** Der ZVD korreliert bei schwer kranken Patienten – vor allem gezeigt bei Patienten mit Sepsis - nur unzureichend mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen und ist daher als Volumenreagibilitätsparameter zur Steuerung der Therapie mit Volumen nicht geeignet (31, 84 - 89) bzw. soll nur unter Berücksichtigung weiterer klinischer Untersuchungsbefunde und Ergebnisse apparativer Messmethoden verwendet werden.

- **Sehr niedriger und sehr hoher ZVD:** Ein sehr niedriger ZVD kann ein Hinweis auf einen Volumenmangel sein. Umgekehrt deutet ein sehr hoher ZVD (> 15 mm Hg) auf eine Volumenüberladung oder andere pathophysiologische Zustände wie Perikarderguss / Perikardtamponade bzw. eine relevante pulmonalarterielle Hypertonie hin, ohne jedoch eine Differenzierung zu erlauben. Das Vorlastmonitoring sollte stets unter Berücksichtigung der individuellen Situation (z.B. vorbestehende pulmonale Hypertonie), des klinischen Kontexts (z.B. Katecholamintherapie oder ECLS-Unterstützung), der Beatmungssituation (insbesondere Höhe der Beatmungsdrücke) sowie der extrathorakalen Druckverhältnisse (z.B. intraabdominelles Kompartmentsyndrom) erfolgen.

- **ZVD und rechtsventrikuläre Funktion:** Obwohl der ZVD als Volumenreagibilitätsparameter nicht mehr angewandt werden sollte, ist er als Parameter der rechtsventrikulären Funktion im Rahmen akuter Veränderungen der rechtsventrikulären Compliance weiterhin von großer Bedeutung (90–92). Deutlich erhöhte ZVD-Werte (> 20 cmH₂O) können auf eine kardiale Kongestion und eine ungünstige Prognose hinweisen. Mögliche Ursachen eines deutlich erhöhten ZVD ohne vorliegende Erklärung sollten stets mittels Echokardiographie differentialdiagnostisch abgeklärt werden(17, 43, 93)!

- **Leitlinien-Empfehlungen**

⇒ **Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin der DGK(31):** „Die statischen Vorlastparameter zentraler Venendruck und pulmonalarterieller Okklusionsdruck werden zur Abschätzung einer Volumenreagibilität nicht empfohlen (↓).“

⇒ **S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen**(94): Diese S3-Leitlinie konstatiert in ihrer Empfehlung 1-3: „Für die Diagnose eines Volumenmangels bei spontanatmenden sowie bei beatmeten Patienten soll der ZVD sowohl bei perioperativen als auch bei intensivmedizinischen Patienten nicht verwendet werden“ (**Empfehlungsgrad A**).“ Allerdings wurde diese Empfehlung von der Deutschen Sepsisgesellschaft (DSG) im Rahmen der externen Begutachtung wie folgt kommentiert: „Die DSG kann dieser Empfehlung nicht zustimmen, weil Prognosestudien hierzu nicht vorliegen und die Balance zwischen dem Nutzen und Risiko dieser Grad A-Empfehlung nicht ausgewogen ist“ („**undesirable probably outweigh desirable**“).

• Die **IKS-Expertengruppe** hat nach ausführlicher Diskussion differierender Meinungen bzgl. der Wertigkeit des ZVD zur Evaluation der Vorlast letztlich einstimmig beschlossen, die ursprünglich als ZVD-Empfehlung formulierte Aussage zum ZVD in der vorliegenden Leitlinienüberarbeitung nicht wieder als Empfehlung zu formulieren, sondern lediglich auf die oben aufgeführte Datenlage hinzuweisen.

⇒ Die **ÖKG-Mitglieder der IKS-Leitliniengruppe** halten eine routinemäßige Messung des ZVD im kardiogenen Schock für nicht notwendig.

⇒ Die **DGTHG-Mitglieder der IKS-Expertengruppe** konstatieren, dass bei herzchirurgischen Patienten die ZVD-Messung trotz der Methoden-immanenten Limitationen wegen der größeren Häufigkeit akuter postoperativer Perikardtamponaden im operativen Setting zur deren frühzeitigen Erkennung beitragen kann. Bezüglich der Wertigkeit als Parameter zur Volumensteuerung besteht nach DGTHG-Auffassung Einigkeit, dass hier der ZVD nicht verwendet werden soll.

4.5.10. Sonographie der Vena cava inferior – Hypovolämie vs. Hypervolämie

Die Größe der V. cava inferior (VCI) – bestimmt direkt unterhalb des Diaphragmas – kann grundsätzlich auf eine Hyper- oder Hypovolämie hinweisen. Als Werte zur Diskriminierung gelten: VCI-Durchmesser < 10 mm = Volumenreagibilität wahrscheinlich; VCI-Durchmesser > 22 mm = Volumenreagibilität unwahrscheinlich(95). Die respiratorische Variation des VCI-Durchmessers > 12% bei beatmeten Patienten eignet sich ebenfalls exzellent zur Beurteilung der Volumenreagibilität(95, 96).

4.6. Erweitertes hämodynamisches Monitoring

Zur Therapiebeurteilung und Verlaufskontrolle des Patienten im kardiogenen Schock ist die Kenntnis des Herzzeitvolumens (HZV) zwingend erforderlich: Das HZV ist die Regelgröße des Herz-Kreislaufsystems und wird durch Vorlast, Nachlast und Kontraktilität sowie die Herzfrequenz bestimmt. Klassische klinische Zeichen wie Blutdruck, Urinausscheidung, Halsvenenfüllung, Hautperfusion und Hautturgor erlauben keine zuverlässige Einschätzung der Hämodynamik beim schwerkranken Intensivpatienten(23, 97). Unverkennbar in der Intensivmedizin ist allerdings der Trend zum weniger invasiven hämodynamischen Monitoring(98).

4.6.1. Pulmonalarterienkatheter-Monitoring – mögliche Indikationen

• **PAK-Monitoring:** Das Monitoring mit dem Pulmonalarterienkatheter (PAK) liefert dem Arzt Informationen zu wichtigen hämodynamischen Parametern (z.B. rechtsatrialer Druck, PAP, PAOP, HZV) und zu Parametern der Gewebepfusion (SvO₂, O₂-Verbrauch, O₂-Angebot, O₂-Extraktion und PvCO₂). Andererseits konnten

mehrere RCTs bei kritisch kranken Patienten keinen Überlebensvorteil des PAK-Monitoring aufzeigen(53, 99).

- **Leitlinien-Empfehlungen**

⇒ Das **Consensus-Statement der Europäischen Intensivmedizinischen Gesellschaft zum zirkulatorischen Schock und hämodynamischen Monitoring**(53)konstatiert, dass das PAK-Monitoring hilfreich bei Patienten mit therapierefraktärem Schock sein kann, insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter rechtsventrikulärer Dysfunktion (siehe Kapitel 9.1.6. „Beatmung bei IKS-Patienten mit Rechtsherzinfarkt“) oder mit komplexen Kreislaufverhältnissen, bei denen die Kenntnis von PAP, PAOP und von Oxygenierungsparametern bedeutsam zur Identifizierung der wesentlichen Probleme sein könnte. Das Consensus-Statement enthält zum PAK-Monitoring folgende Empfehlungen:

→ **Empfehlung Nr. 15:** Bei komplexen Patienten wird der zusätzliche Einsatz des PAK oder der transpulmonalen Thermodilution zur Identifizierung der Schockursache empfohlen (**GRADE-Empfehlungsgrad 2 (schwach); Evidenzqualität: niedrig (C)**).

→ **Empfehlung Nr. 41:** Der routinemäßige Einsatz des PAK bei Schockpatienten wird nicht empfohlen (**GRADE-Empfehlungsgrad 1(stark); Evidenzqualität: hoch (A)**).

→ **Empfehlung Nr. 42:** Die Pulmonalarterien-Katheterisierung wird bei Patienten mit refraktärem Schock und rechtsventrikulärer Dysfunktion vorgeschlagen (**GRADE-Empfehlungsgrad 2(schwach); Evidenzqualität: niedrig (C)**).

→ **Empfehlung Nr. 43:** Vorgeschlagen wird der Einsatz der transpulmonalen Thermodilution oder des PAK bei Patienten mit schwerem Schock, insbesondere in Verbindung mit ARDS (**GRADE-Empfehlungsgrad 2(schwach); Evidenzqualität: hoch (A)**).

⇒ Die **S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“**(100) schlägt vor, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und Hinweisen auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion den Einsatz eines pulmonalarteriellen Katheters oder der Echokardiographie zur Steuerung der Therapie zu erwägen (**schwacher Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz - ; Expertenkonsens**).

4.6.2. Pulmonalarterieller Okklusionsdruck (PAOP): zur Abschätzung der Volumenreagibilität nicht mehr empfohlen!

- **Kritik:** Der mittels PAK messbare PAOP korreliert nicht immer adäquat mit dem LVEDP; in Gegenwart eines Mitralvitiums überschätzt der PAOP den LVEDP(31), und vor allem bei beatmeten Patienten mit PEEP oder intrinsischem PEEP überschätzt der gemessene PAOP den transmuralen PAOP(31, 53). Von einer adäquaten Korrelation von PAOP und LVEDP kann nicht ohne weiteres ausgegangen werden(31). Auch besteht kein linearer Zusammenhang zwischen dem LVEDP und dem LVEDV(101).

- **Leitlinien-Empfehlung:** Die aktuellen **Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin der DGK** (31)konstatieren: „Die statischen Vorlastparameter zentraler Venendruck und pulmonalarterieller Okklusionsdruck werden zur Abschätzung einer Volumenreagibilität nicht empfohlen (↙).“

4.6.3. *Transpulmonale Thermodilution in Kombination mit arterieller Pulskonturanalyse und abgeleitete Größen*

- **Pulskonturmethoden:** Derzeit stehen drei Pulskonturmethoden(31) zur Verfügung: PiCCO[®], PulseCO[®] und FloTrac[®].

- **PiCCO[®]:** Eine weniger invasive Alternative zum PAK-Monitoring ist die transpulmonale Thermodilution mit arterieller Pulskonturanalyse (PiCCOSystem)(53, 102). Sie ermöglicht neben der HZV-Messung auch die Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) und des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV), welche als volumetrische Vorlastparameter den statischen Vorlastparametern (siehe oben) vorgezogen werden.

⇒ **Nicht möglich** mit diesem System ist die Bestimmung der Drücke im kleinen Kreislauf sowie des pulmonalen Gefäßwiderstandes.

⇒ Die klinische **Validierung** und Wertigkeit dieses Monitoring-Verfahrens bei Patienten schwerer Herzinsuffizienz liegt vor(103), nicht jedoch für den kardiogenen Schock. So fehlen für den Einsatz des PiCCO-Systems für diese Patientengruppe ebenso validierte hämodynamische "Zielkorridore" wie für den Pulmonalarterienkatheter.

⇒ **Vergleich PAK – PiCCO[®]:** In der einzigen prospektiven Studie, welche bisher den Nutzen des PiCCO[®]-Monitorings mit dem des PAK-Monitoring bei 331 kritisch kranken Patienten verglichen hatte(104), zeigten sich lediglich eine längere Beatmungsdauer und eine höhere Flüssigkeitszufuhr in der PiCCO[®]-Gruppe; Unterschiede in prognostisch relevanten Zielkriterien wie z.B. der Krankenhausletalität, fanden sich nicht.

⇒ **Limitationen:** Bei Patienten mit intraaortaler Gegenpulsation wird die Pulskontur durch die diastolische Insufflation gravierend verändert; in dieser Situation ist die HZV-Bestimmung mit Pulskonturanalyse (z.B. mit dem PiCCO System) nicht zuverlässig und auch nicht validiert, eben so wenig wie bei Patienten mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern und bei Patienten mit Klappenvitien.

⇒ Die aktuellen **Leitlinien-Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin der DGK**(31) konstatieren: „Die volumetrischen Vorlastparameter ITBV und GEDV eignen sich eingeschränkt zur intraindividuellen Verlaufsbeurteilung. Die Nutzung von Absolutwerten ist nicht ausreichend validiert“ (↔)

4.6.4. *Messung des Herzzeitvolumens*

- **Primäre Zielgröße:** Das Herzzeitvolumen (HZV) stellt eine zentrale Größe der Kreislaufregulation dar und ist somit auch eine primäre Zielgröße des hämodynamischen Monitorings kritisch kranker Patienten. Die klinische Untersuchung allein ist zur Einschätzung des HZV / HI nicht akkurat genug (104a).

- **Methoden der HZV-Messung:** In den **Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin der DGK**(31) werden als invasive Methoden das Fick-Prinzip, die Farbstoffverdünnungsmethode und die Thermodilution (PAK) sowie die arterielle Pulskonturanalyse (PiCCO[®], PulseCO[®], FloTrac[®]) aufgeführt und als nichtinvasive Methoden die transösophageale Echokardiographie, der Ösophagus-Doppler, die Aortenvelographie, die transthorakale Impedanz und das NICO-System als Anwendung des Fick-Prinzips.

- **Therapiesteuerung mit HZV/HI oder SVI?**

⇒ **Konzept:** Als hämodynamischer Parameter zur Therapiesteuerung bei akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock bieten sich der Herz-Index (HI) als

standardisiertes Herzzeitvolumen (HZV) einerseits und der Schlagvolumen-Index (SVI) andererseits an. Zwar ist das Herzzeitvolumen die primäre Determinante des globalen Sauerstofftransports, dennoch ist ein „niedrignormales“ Herzzeitvolumen kein Garant einer ausreichenden Organperfusion und insbesondere Mikrozirkulation, vor allem im Falle eines erhöhten metabolischen Bedarfs oder einer Verteilungsstörung des Blutflusses, wie bei vasodilatatorischem, z.B. septischem, Schock(105). Der Schlagvolumen-Index als Zielkriterium bietet andererseits die Möglichkeit, sowohl die Herzfunktion unabhängig von der Herzfrequenz einzuschätzen als auch die individuelle Optimierung des Volumenstatus anhand des Frank-Starling-Mechanismus zu beurteilen. Bei der Ziel-orientierten hämodynamischen Therapie („goal-directed therapy“; GDT; „goal-directed haemodynamic therapy“; GDHT) kamen als Zielparame-ter neben anderen Parametern überwiegend HZV/HI (Zielwerte zwischen $2,0 - 4,1 \text{ L} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$) und – seltener - SVI (Zielwerte $\text{SVI} \geq 35 \text{ ml} \times \text{m}^{-2}$; oder Volumengabe solange SV(I) um $\geq 10 \%$ ansteigt) zum Tragen(106, 107).

⇒ **Studiendaten:** Studien zum Infarkt-bedingten kardiogenen Schock fehlen. Bei den vorliegenden RCTs handelt es sich überwiegend um chirurgische GDT-Studien(106–109). Es wird zwar in manchen Studien über eine Besserung der Morbidität berichtet, z.B. niedrigerer kombinierter Endpunkt von Letalität plus gravierende postoperative Komplikationen, weniger Infektionen, weniger Pumpversagen, geringere Dobutamindosen, kürzere ITS- und Krankenhaus-Behandlungsdauer(106) bzw. geringere Inzidenz an akutem Nierenversagen und kürzere Krankenhausbehandlungsdauer(110) . Eine Senkung der Letalität durch die GDT ließ sich allerdings in keiner RCT-Studie nachweisen, siehe z.B. (106). Repräsentativ sollen zwei aktuelle Meta-Analysen genannt werden:

→ **GDT- / GDHT-Studien bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen:** Eine Meta-Analyse(107) berichtet über 45 RCTs und 6.344 Patienten bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen. Sowohl die Kurzzeit- als auch die Langzeit-Letalität lag in der GDHT-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe signifikant niedriger (RR 0,75 [95%KI 0,61 – 0,91]; $p = 0,004$ und RR 0,80 [95%KI 0,64 – 0,99]; $p = 0,04$); auch die Zeit bis zur Tolerierung einer oralen Diät konnte durch GDHT um 0,74 Tage verkürzt werden ([95%KI -1,44 - -0,03]; $p < 0,0001$).

→ **GDT-/GDHT-Studien bei herzchirurgischen Eingriffen:** In einer Meta-Analyse(106) mit sechs RCTs und 825 Patienten konnte die perioperative GDT die postoperative Letalität im Vergleich zur Standardtherapie nicht signifikant senken (2,2 % vs. 3,6 %; OR 0,61 [95%KI 0,26 – 1,47]; $p = 0,27$). Allerdings reduzierte die GDT die Komplikationsrate (11 % vs. 22 %; OR 0,40 [0,26 – 0,63; $p < 0,0001$) und verkürzte die Krankenhausbehandlungsdauer um 5,44 Tage ([95%KI -9,28 – -1,60 Tage]; $p = 0,006$).

<p>Empfehlung 4.6.4.A. HZV-Messung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei jedem Patienten mit persistierendem Infarkt-bedingte kardiogenen Schock soll baldmöglichst das Herzzeitvolumen (HZV) zur Therapiesteuerung im weiteren Verlauf gemessen werden. <p>Konsentiert: 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑↑ / EK</p>
--	-----------------

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 4.6.4.A.**

* Die Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin der DGK(31) zur HZV-Messung lauten:

⇒ „Eine invasive HZV-Messung ist immer dann sinnvoll, wenn Patienten im Schock nicht adäquat auf die Initialtherapie mit Volumen und Inotropika/Vasopressoren ansprechen (↑↑).“

⇒ „Bei Notwendigkeit einer HZV-Messung ist die Pulskonturanalyse aktuell das führende System (↑).“

⇒ „Der Pulmonalkatheter mit abgeleiteten Messverfahren ist aufgrund seiner größeren Invasivität Reserveindikationen (unklare Schocksituationen, Vitien, unklare pulmonale Hypertonie) vorbehalten (↓).“

⇒ „Alle anderen Methoden sind als Reservemethoden zu betrachten (↓).“

Empfehlungen zu Zielwerten des Monitorings

⇒ „Zielgröße der Hämodynamik ist die suffiziente Perfusion von Zielorganen, messbar in (niedrigem) Lactatwert, Urinausscheidung, Hautperfusion und kognitiver Funktion (↑↑).“

⇒ „Die Angabe verbindlicher hämodynamischer Zielwerte ist nicht sinnvoll“ (↑).“

* Die **S3-Leitlinie „Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten - Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf“**(111) schlägt vor, zur Wahrung eines ausreichenden Herzzeitvolumens und somit auch einer suffizienten Perfusion einen $SVI \geq 35 \text{ ml} \times \text{m}^{-2}$ anzustreben (**Expertenkonsens; niedrige Evidenz D**).

* Die überwiegende Mehrheit der **IKS-Leitliniengruppe** hält weiterhin an HZV-Richtwerten fest, wohl wissend um die spärliche Evidenzlage und das Fehlen validierter HZV-Richtwerte. Ein wesentliches Argument für diese Empfehlung ist die Tatsache, dass der einzige Prognosevalidierte Parameter für den IKS der Cardiac Power (Output) (CP, CPO) / Cardiac Power Index (CPI) ist (siehe Kap. 4.6.5.), welcher als Komponente neben dem Blutdruck das Herzzeitvolumen bzw. den Herzindex enthält. Als Richtwertvorschläge (Kap. 3.4., 3.5., 4.6.5., Abb. 3.d, 3e) ergeben sich dabei (Abb. 3d) ein $HI > 2,2 - 2,5 \text{ l} \times \text{min} \times \text{m}^{-2}$, ein $CP > 0,6 \text{ W}$ und ein $CPI > 0,4 \text{ W/m}^2$ bzw. ein Therapiekorridor (Abb. 3e) mit MAP zwischen 65 und 75 mm Hg und einem Herzindex $> 2,2 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$. Die IKS-Leitliniengruppe bevorzugt als Ziel-Parameter das HZV bzw. den HI anstelle des SVI – siehe herzchirurgische Leitlinie(111) - aufgrund der besseren Datenlage und der Praktikabilität.

4.6.5. Cardiac Power (Output) / Cardiac Power Index

Das Herz ist eine muskuläre mechanische Pumpe, die sowohl Fluss als auch Druck generieren kann. Das Konzept des Cardiac Power (Output) (CP, (CPO)) bzw. des Cardiac Power Index (CPI) verdeutlicht diesen Zusammenhang von kardio-vaskulärem Blutfluss (Herzindex; CI) und mittlerem arteriellen Druck (MAP)(112, 113). Der Cardiac Power (Output) bzw. der Cardiac Power-Index berechnet sich nach folgenden Formeln:

$$\text{CP (W)} = \text{CO} \times \text{MAD} \times 0,0022 \quad \text{bzw.} \quad \text{CPI (W/m}^2\text{)} = \text{CI} \times \text{MAD} \times 0,0022$$

Patienten mit kardiogenem Schock besitzen einen Cardiac Power-Index von $0,1 - 0,4 \text{ W/m}^2$, wohingegen der Normalbereich bei $0,5-0,7$ liegt(112, 113). Bei 541 IKS-Patienten des SHOCK-Registers war der CP nach Anpassung an Alter und Hypertonie der aussagekräftigste unabhängige hämodynamische Prädiktor der Krankenhaussterblichkeit: je niedriger der CP, desto höher die Sterblichkeit (114). Bei 335 Patienten mit kardiogenem Schock und Implantation eines Herzunterstützungssystems hatten diejenigen Patienten mit einem $CPI \leq 0,34 \text{ W} \times \text{m}^{-2}$ vs. $> 0,35 \text{ W} \times \text{m}^{-2}$ eine 90-Tage-Überlebensrate von 73% vs. 89 % ($p = 0,049$)(115). Die Berechnung nicht nur des CPI - als Maß der linksventrikulären Herzarbeit - sondern auch des rechtsventrikulären CPI ($rvCPI = MPAP \times CI \times 0,0022$) - als Maß der rechtsventrikulären Herzarbeit – erlaubt eine differenziertere Einschätzung sowohl der links- als auch der rechtsventrikulären Funktionseinschränkung im kardiogenen Schock(116). Für diejenigen Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock, welche einen mindestens 30%-igen Anstieg

des rvCPI innerhalb der ersten 24 Stunden hatten, wurde eine höhere Überlebensrate berichtet(116).

4.6.6. Monitoring des Ansprechens auf Flüssigkeitsgabe

- **Konzept(117):** Der beste Indikator bei hypotonen Patienten ohne Vasopressoren-Behandlung ist der passive Beinhebeversuch (siehe unten). Bei beatmeten Patienten bei laufender Vasopressoren-Therapie gilt die Echokardiographie als Methode der Wahl. Die Messung der Zunahme des V. cava inferior-Durchmessers bei beatmeten Patienten kann nach kurzem Training durchgeführt werden. Die größte Herausforderung stellen wache Patienten mit laufender Vasopressoren-Behandlung dar: hier scheint die beste Methode die HZV-Messung während eines passiven Beinhebeversuchs zu sein.

- **Passiver Beinhebeversuch:** Der „passive Beinhebeversuch“ („*passive leg raise test*“, PLR) ist das Anheben der Beine, gleichbedeutend mit einer passiven Autotransfusion von ca 300 ml(31). Der PLR ist sowohl bei spontan atmenden als auch bei beatmeten Patienten anwendbar, der positive Effekt zeigt sich als Anstieg des HZV, gemessen innerhalb einer Minute.

- **SVV, SPV und PPV:** Die mittels Pulskonturanalyse ermittelbare Schlagvolumenvariation („stroke volume variation“, SVV) und auch die Pulsdruckvariation („pulse pressure variation“ (PPV) sowie die systolische Druck-Variation („systolic pressure variation“ (SPV)) lassen Aussagen darüber zu, ob eine Erhöhung der Vorlast von einer Erhöhung des Schlagvolumens gefolgt sein wird. Ausführliche Informationen finden sich in(31).

- **Voraussetzungen bezüglich der Interpretation** der schlagvolumenbasierten Parameter sind zum einen das Vorhandensein einer kontrollierten Beatmung und zum anderen das Vorliegen eines Sinusrhythmus. Bei der kontrollierten Beatmung sollte berücksichtigt werden, dass bei einer sogenannten „*low-tidal volume*“-Beatmung (Atemzugvolumen $6 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1}$ vorhergesagtem Körpergewicht) die Aussagekraft ebenfalls eingeschränkt ist. Das Gleiche gilt für eine Spontanatmung. Weitere Störfaktoren, wie z.B. intraabdominelle Hypertension, pulmonale Hypertonie oder Rechtsherzversagen, sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Da bei kardiologischen Intensivpatienten gehäuft Arrhythmien vorliegen, ist eine Volumengabe-Steuerung mittels dynamischer Vorlastparameter deutlich eingeschränkt bzw. unmöglich, so dass das Monitoring mit dynamischen Vorlastparametern und dem passiven Beinhebeversuch mit der Sonographie der V. cava inferior ergänzt werden sollte. Alle ermittelten Parameter sollten nicht isoliert, sondern stets im klinischen Kontext betrachtet werden.

- **Die Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin der DGK(31) zu dynamischen Vorlastparametern lauten folgendermaßen:**

⇒ „SVV, SPV, PPV und passiver Beinhebeversuch, ergänzt durch die Sonographie der V. cava inferior, sollten zur Vorhersage einer Volumenreagibilität eingesetzt werden. Ihre Nutzung wird zur Vermeidung von unnötigen Volumengaben empfohlen. Der passive Beinhebeversuch ist daher dem „*volume challenge*“ durch Bolusgaben von Volumen vorzuziehen (↑).“

4.6.7. Venöse Oxymetrie

- **Venöse Sauerstoffsättigung:** Die venöse Oxymetrie mit Messung der gemischtvenösen (SvO₂, A. pulmonalis) bzw. zentralvenösen (ScvO₂, V. cava sup.) Sauerstoffsättigung ist bei der Therapiesteuerung des septischen Schocks validiert

und etabliert, weniger jedoch bei der des kardiogenen Schocks. Die ScvO₂ überschätzt die SvO₂ um bis zu 8%, da die O₂-Extraktion im Hepaticus-Splanchnicus-Gebiet ansteigt, im Gehirn zunächst konstant bleibt(31). SvO₂/ ScvO₂ sind allerdings von zahlreichen Einflussgrößen abhängig, so dass dieser Parameter als alleiniger Messparameter nicht zur Steuerung der Therapie kritisch kranker Patienten angewendet werden soll.

- Die **Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin der DGK**(31) konstatieren:

⇒ „Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung unterliegt sehr vielen Einflussgrößen und sollte daher nicht als einziger Parameter zur Überwachung herangezogen werden (↓).“

4.6.8. Monitoring der Mikrozirkulation

- Die **Störung der Mikrozirkulation** stellt die wesentliche Folge des Schockgeschehens dar. Die Beurteilung der Mikrozirkulation im Bereich der Mundschleimhaut ist beim IKS-Patienten mittels der Sidestream-Darkfield-Methode möglich(118). IKS-Patienten mit eingeschränkter Mikrozirkulation haben eine signifikant geringere Überlebensrate(119). Bei 48 VA-ECMO-behandelten Patienten einer prospektiven Beobachtungsstudie(120) waren sublingual gemessene Mikrozirkulationsparameter in der Gruppe der innerhalb von 28 Tagen verstorbenen Patienten niedriger als die der überlebenden Patienten, sogar mit einem etwas höheren prädiktiven Wert für die 28-Tage-Letalität wie der Laktatspiegel. Derzeit bleibt die Beurteilung der Mikrozirkulation allerdings klinischen Studien vorbehalten (121).

- Die **Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin der DGK**(31) konstatieren

⇒ „Die Mikrozirkulation als Determinante der Organfunktion ist die eigentliche Zielgröße des Monitorings (↑). Aktuell stehen jedoch außer der Lactatmessung keine einfach anwendbaren Messverfahren zur Verfügung (↔).“

4.7. Prädiktoren der Krankenhaus- und 30-Tage-Letalität

4.7.1. Daten aus RCTs:

- **TRIUMPH-Studie:** Eine retrospektive Analyse der TRIUMPH-Studie mit 396 Patienten mit IKS (96% behandelt mit pPCI)(3) hat als Prädiktoren der 30-Tage-Letalität (45,5 %) den systolischen Blutdruck, die Kreatinin-Clearance und den Vasopressoren-Bedarf identifiziert (122).
- **IABP-SHOCK II-Studie:** Bei 480 der insgesamt 600 IKS-Studienpatienten (96 % behandelt mit pPCI) ließ sich retrospektiv anhand einer Multivarianzanalyse(123) ein einfacher Score mit maximal 9 Punkten zur Vorhersage der 30-Tage-Letalität entwickeln (IABP-SHOCK II Risikoscore) (Tab. 4.7.I.).

Tab. 4.7.I.

Vorhersage des 30-Tage-Letalitätsrisikos anhand des IABP-SHOCK II Risiko-Scores

Score-Variable	Punkte	
Alter > 73 Jahre	1	
Schlaganfall in der Vorgeschichte	2	
*Blutzucker > 10,6 mmol x l ⁻¹ (> 191 mg x dl ⁻¹)	1	

*Kreatinin > 132,5 $\mu\text{mol} \times \text{l}^{-1}$ (> 1,5 mg $\times \text{dl}^{-1}$)	1	
*Arterielltes Laktat > 5 mmol $\times \text{l}^{-1}$	2	
TIMI-Fluss Grad < 3 nach PCI	2	
Maximum	9	
Score-Risiko-Kategorie	Punkte	30-Tage-Letalität
Niedrig (n = 235 / 480; 49,0 %)	0 – 2	23,8 %
Intermediär (n = 181 / 480; 37,7 %)	3 / 4	49,2 %
Hoch (n = 64 / 480; 13,3 %)	5 - 9	76,6 %

Legende zu Tabelle 4.7.I.: Der Risiko-Score wurde anhand von 480 Patienten mit kardiogenem Schock infolge eines Herzinfarkts der IABP-SHOCK II-Studie in einer Multivarianzanalyse ermittelt. Die 30-Tage-Letalität dokumentiert eine hochsignifikante Zunahme des Letalitätsrisikos mit zunehmender Gruppenschwere (niedrig, intermediär, hoch). *Bei Aufnahme. PCI = perkutane Koronarintervention; TIMI = „Thrombolysis in Myocardial Infarction“-Graduierung des Koronargefäßes nach perkutaner Koronarintervention („3“ = vollständige Perfusion des wiedereröffneten Koronargefäßes). Aus(123).

4.7.2. CardShock-Risiko-Score

Der CardShock-Risiko-Score zur Abschätzung der Krankenhaus-Letalität von Patienten mit kardiogenem Schock infolge eines ACS oder einer Nicht-ACS-Genese basiert auf den Daten der multizentrischen CardShock-Studie(24) mit 219 Patienten (mittleres Lebensalter 67 Jahre; 74% Männer; 81% ACS), mit Studieneinschluss innerhalb von 6 h nach Schockbeginn (gravierende Hypotension – $\text{RR}_{\text{sys}} 78 \pm 14$ mm Hg; mittlerer Blutdruck 57 ± 11 mm Hg – mit klinischen Zeichen der Hypoperfusion und / oder Serum-Laktat > 2 mmol $\times \text{l}^{-1}$ trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution). Mit diesen Patientendaten konnte ein Risikoscore (Tab. 4.7.II.) entwickelt werden, welcher die Krankenhaus-Letalität mit hoher Treffsicherheit vorauszusagen imstande ist (Abb. 4.7.I.), mit einem AUC-Wert von 0,85. Der CardShock-Risiko-Score erlaubt eine Einteilung in Risikogruppen:

- ⇒ Niedrig-Risiko-Gruppe (Punktzahl 0 – 3) → Letalität 8,7 %;
- ⇒ Intermediär-Risiko-Gruppe (Punktzahl 4 – 5) → Letalität 36 %;
- ⇒ Hoch-Risiko-Gruppe (Punktzahl 6 – 9) → Letalität 77 %.

Tabelle 4.7.II.

Der „CardShock Risk Score“

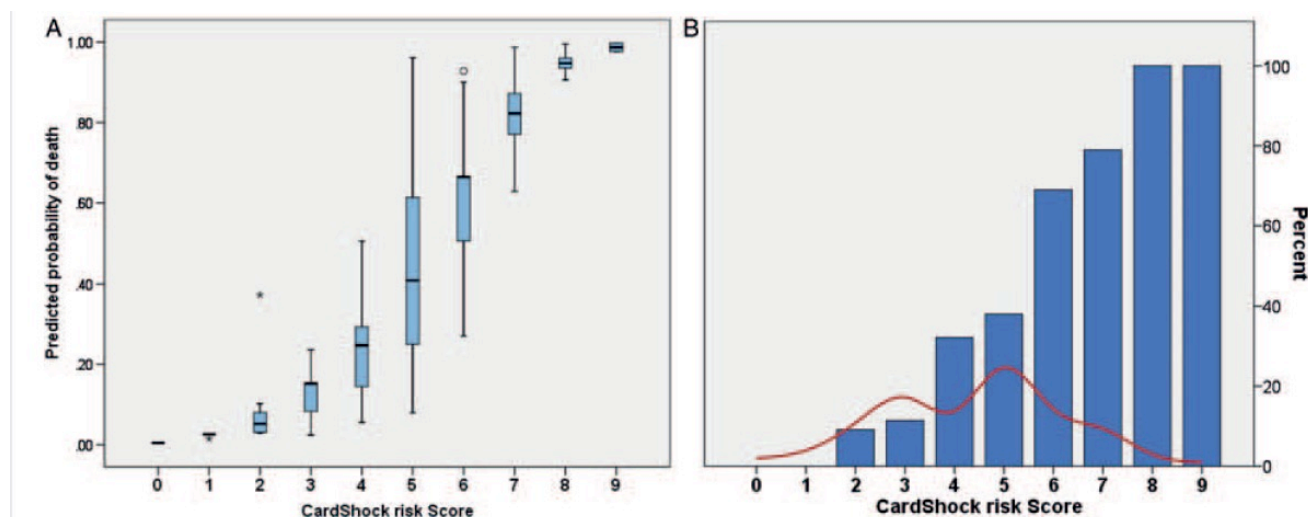
Variable	CardShock Risiko-Score
Alter > 75 Jahre	1
Bewusstseinstrübung	1
Vorausgegangen: MI oder CABG	1
ACS-Ätiologie	1
LVEF < 40 %	1
Blut-Laktat	

< 2 mmol x l ⁻¹	0
2 – 4 mmol x l ⁻¹	1
> 4 mmol x l ⁻¹	2
eGFR_{CKD-EPI}	
> 60 ml x min ⁻¹ x 1,73 m ⁻²	0
30 - 60 ml x min ⁻¹ x 1,73 m ⁻²	1
< 30 ml x min ⁻¹ x 1,73 m ⁻²	2
Maximale Punktzahl	9

Legende zu Tabelle 4.7.II.: ACS = Akutes Koronarsyndrom; CABG = aortokoronare Bypass-Operation; eGFR_{CKD-EPI} = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ermittelt mit der „Chronic Kidney Epidemiology Collaboration“-Formel; MI = Myokardinfarkt. Eingedeutscht nach (24).

Abbildung 4.7.I.

Der „CardShock risk Score“ zur Prädiktion der Krankenhaus-Letalität bei Patienten mit kardiogenem Schock



Legende zu Abbildung 4.7.I.A.: Aufgetragen ist das Letalitäts-Risiko als Box-Plots (Median mit Interquartilen-Bereich; Linien: 10%- und 90%-Perzentilen; Stern-Werte: „Ausreißer“) für die jeweiligen kumulativen Schock-Punktekategorien (x-Achse). Auf der Y-Achse ist das prädiktive Krankenhaus-Letalitätsrisiko – ermittelt mit dem Multivarianzmodell – aufgetragen.

Legende zu Abbildung 4.7.I.B.: Verteilung der Schockpopulation (rote Linie) und Krankenhaus-Letalität (%) (blaue Linie) entsprechend den kumulativen Schock-Punktekategorien des CardShock risk Score. Aus(24).

4.7.3. Patienten mit kardiogenem Schock und VA-ECMO

• Prädiktoren unter laufender VA-ECMO versus Indikations-Score für VA-ECMO:

⇒ **Prädiktoren unter laufender VA-ECMO:** Auch für VA-ECMO-behandelte Patienten mit kardiogenem Schock wurden anhand retrospektiver Analysen zahlreicher Patientendaten Letalitäts-Prädiktoren unter laufender VA-ECMO ermittelt. Für eine Empfehlung zur breiten Anwendung sind die Daten noch nicht überzeugend genug.

⇒ **Welcher Patient profitiert von der VA-ECMO?** Die entscheidende Frage ist: bei welchem Patienten macht es „Sinn“, die VA-ECMO zu installieren? Diese Frage versucht in einem ersten Ansatz der CRASH-Score zu beantworten (siehe unten).

• „SAVE-Score“(124):

⇒ **Patientencharakteristika:** Retrospektive Analyse von 1.601 überlebenden Patienten mit kardiogenem Schock aus den Jahren 2003-2013 des internationalen „Extracorporeal Life Support Organization registry“.

⇒ **Prädiktoren der Krankenhaus-Letalität:** Chronische Niereninsuffizienz, lange vorbestehende Beatmungsdauer vor ECMO-Beginn, Organversagen vor ECMO-Initiierung; angeborene Herzerkrankung und Herz-Kreislauf-Stillstand vor ECMO-Initiierung; niedriger Pulsdruck; niedriges Serum-Bikarbonat.

⇒ **Externe Validierung:** ROC-AUC 0,90 [0,85-0,95].

● **„Modifizierter SAVE-Score“ (125):** SAVE-Score + Laktat.

⇒ **Patientencharakteristik:** Monozentrische taiwanesishe retrospektive beobachtende Kohortenstudie; 2009-2014; 154 VA-ECMO-Patienten (kardial: n=127; nicht-kardial: n=27); ECMO-Implementierung < 24 nach Aufnahme.

⇒ **ROC-AUC-Werte für die 90-Tage-Letalität:** SAVE-Score 0,73; Laktat 0,79; modifizierter SAVE-Score (Kombination von SAVE-Score und Laktat) 0,84.

● **„ENCOURAGE mortality risk score“ (126):**

⇒ **Patientencharakteristik:** Bizentrische französische Studie; 65 überlebende IKS-Patienten.

⇒ **ROC-AUC-Werte für das 6-Monate-Überleben:** ENCOURAGE Score 0,84; SAVE-Score 0,71.

⇒ Externe Validierung: siehe(127).

● **CRASH („Catecholamine Refractoriness and Assistance guide based on cardiogenic Shock Hemodynamics“)-Score (128, 129):**

⇒ **Monozentrische retrospektive Studie:** 66 Patienten mit kardiogenem Schock unterschiedlicher Ätiologie.

⇒ **CRASH-Score (129):** Cardiac Power Index (CPI) / $\sqrt{1 + \text{Inotropika-Score}} (\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}) = \text{Dobutamin} / \text{Dopamin} + 100 \times (\text{Noradrenalin} + \text{Adrenalin}) + 15 \times \text{PDE3-I} + 10 \times \text{Levosimendan}$.

⇒ **ROC-AUC:** Bei einem Schwellenwert von 0,0375: ROC-AUC-Wert: 0,851 für Tod und / oder ECMO, Sensitivität 68 %; Spezifität 92%.

⇒ **Indikation für VA-ECMO-Implantation (128, 129):** Patienten mit kardiogenem Schock unterschiedlicher Ätiologie und einem CRASH-Score von $\geq 0,0376$ sind Kandidaten für eine V-ECMO-Implantation.

5. Koronar-Reperfusion

Prognose-entscheidend beim Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock ist die möglichst frühzeitige Wiederherstellung der unterbrochenen Koronarperfusion! Methode der Wahl dafür ist die primäre Perkutane Koronar-Intervention (pPCI), in wenigen ausgewählten Fällen die Aortokoronare Bypass-Operation (CABG) und - bei nicht rechtzeitiger Verfügbarkeit der pPCI - die systemische Fibrinolyse.

5.1. Frühestmögliche Koronar-Revaskularisation

Die frühestmögliche Revaskularisation – in der Regel mit pPCI, selten mit CABG – ist bei IKS-Patienten die wichtigste und prognostisch am besten abgesicherte Maßnahme(130). In einer Datenbank-Auswertung amerikanischer Krankenhäuser

(„Nationwide Inpatient Sample“; 2002 - 2011) (131) der Daten von 60.833 IKS-Patienten und Propensity-Analyse von 20.644 Patienten hatten die 73% der Patienten mit invasiver Behandlung (Herzkatheteruntersuchung, pPCI oder CABG) eine deutlich niedrigere Krankenhaus-Sterblichkeit als die konservativ behandelten (37,7 % vs. 59,7 %; OR 0,41 [95%KI 0,39-0,43]; $p = 0,0001$). Dabei profitierten sowohl STEMI-IKS-Patienten als auch NSTEMI-IKS-Patienten, letztere allerdings in geringerer Masse (OR 0,37 [95%KI 0,34-0,40]; $p < 0,0001$ vs. OR 0,47 [95%KI 0,43-0,51]; $p < 0,0001$; Gruppenvergleich $p < 0,0001$). Ein ähnliches Bild ergab sich beim Vergleich der Wirksamkeit des invasiven Vorgehens bei IKS-Patienten ohne und mit chronischer Nierenerkrankung (OR 0,39 [95%KI 0,36-0,41]; $p < 0,0001$ vs. OR 0,49 [95%KI 0,43-0,55]; $p < 0,0001$; Gruppenvergleich $p = 0,001$).

5.1.1. Angiographische Charakteristika und klinische Korrelationen

• Schock-Auftreten und Schock-Risikofaktoren

Die genaue Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Schockbeginn ist häufig nicht eindeutig festlegbar. Im zwanzig Jahre zurückliegenden SHOCK-Studienregister(132) lag die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten eines IKS bei 6,2 Stunden nach Symptombeginn. Bei 9 % der Patienten wurde der IKS bereits beim Erstkontakt diagnostiziert; bei 46,6 % der Patienten trat der Schock < 6 h nach Infarktbeginn auf, bei 74,1 % < 24 h und bei 25,9 % ≥ 24 h. Die Letalität unterschied sich bei den spät (≥ 24 h) und früh (< 24 h) auftretenden Schockmanifestationen nicht wesentlich (OR 0,86 [95%KI 0,59-1,25], $p = 0,430$). Ein aktuelles Einjahres-Register(133) mit 225 IKS-Patienten aus einer Gesamtpopulation von 2.247 STEMI-Patienten berichtet über eine 30-Tage-Letalität von 3,1 % der Nicht-Schock-Patienten im Vergleich zu 47 % der Schock-Patienten. Bei 56 % der IKS-Patienten bestand der Schock bereits bei Aufnahme, bei 16 % entwickelte er sich im Herzkatheterlabor und bei 28 % später. Unabhängige Risikofaktoren des späten Schocks waren Lebensalter, stattgehabter Schlaganfall, Zeitintervall von Symptombeginn bis Intervention, Koma nach Wiederbelebung und das Verhältnis von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck(133).

• Myogener vs. mechanische Schock

Bei der Datenauswertung von 717 IKS-Patienten des SHOCK-Studienregisters(134) hatten 12,5 % der Patienten einen IKS infolge mechanischer Komplikationen, wohingegen bei 77,9 % ein links- oder rechtsventrikuläres Pumpversagen die Schockursache war, in 74,5 % ein vorwiegend linksventrikuläres Pumpversagen und in 3,4 % ein isoliertes Rechtsherzversagen. Die Letalität der angiographierten Schockpatienten mit mechanischen Komplikationen lag mit 57,0% signifikant ($p = 0,021$) höher als die der Schockpatienten mit ventrikulärem Versagen (45,2 %).

• Infarkt-bezogene Arterie („Culprit Lesion“, Infarkt-verursachende Zielstenose, „Infarct-related Artery“, IRA)

Bei 706 Patienten der CULPRIT-SHOCK-Studie(5) fand sich die „Culprit Lesion“ in 42 % in der LAD, in 27 % in der RCA, in 21 % im RCx, in 8 % im linkskoronaren Hauptstamm und in 1 % in einem aortokoronaren Bypassgefäß. Kein Unterschied fand sich hinsichtlich der Letalität in Bezug auf die Lokalisation der Stenose (log-rank p -Wert = 0,54). Ähnliche Ergebnisse wurden für die vorausgegangene IABP-SHOCK-II-Studie(135) beschrieben. Hier zeigten Patienten mit distalen Zielstenosen in der Post-hoc-Analyse eine höhere Einjahres-Letalität (log-rank p -Wert = 0,04; aHR 1,40 [95%KI 1,03-1,90]; $p = 0,03$).

5.1.2. Ergebnisse randomisierter Studien und von Registerdaten zur frühestmöglichen Koronar-Revaskularisation („Early Revascularization / Emergency Revascularization“)

- **Nur zwei RCTS: SHOCK und SMASH!** Die SHOCK-Studie und die SMASH-Studie sind die beiden einzigen publizierten RCTs, welche den Stellenwert einer frühen Revaskularisation mittels pPCI bzw. CABG untersucht haben. Die Ergebnisse dieser beiden Studien waren anfangs durchaus mit Skepsis aufgenommen worden(136). Allerdings hat sich dann dieses Konzept der frühen Revaskularisation mittels pPCI/CABG in wenigen Jahren durchgesetzt und gilt derzeit als Standardvorgehen: in der von 2009 – 2012 durchgeführten IABP-SHOCK II-Studie(4) (haben die 600 Studienpatienten in den 37 deutschen Studienzentren in 95,8 % eine pPCI und in 3,5 % eine CABG (ggfs. nach initialer pPCI) erhalten, und nur in 3,2 % wurde keine Revaskularisation durchgeführt.

- **SHOCK-Studie (Tab. 5.1.I.):** Die Überlegenheit des Konzeptes der frühestmöglichen koronaren Revaskularisation („Emergency / Early Revascularization“, ERV) gegenüber der initialen nichtinvasiven Stabilisierungsbehandlung („Initial Medical Stabilization“, IMS) ist seit der randomisierten SHOCK-Studie(6, 137) evident. Die frühzeitige Wiederherstellung einer adäquaten koronaren Perfusion ist der wesentliche Prädiktor für das nachfolgende Langzeit-Überleben (138), so dass diese als primäres Behandlungsziel wann immer möglich angestrebt werden soll.

⇒ **Studiendesign:** In der SHOCK-Studie(6) wurde im Zeitraum 1993-1998 in 30 Zentren (USA, Kanada, andere Länder) die Wirksamkeit einer frühen Revaskularisation bei 302 Patienten mit akutem STEMI (ST-Streckenhebung, Q-Zacke, neu aufgetretener Linksschenkelblock oder anteriore ST-Streckensenkung) und Schock infolge einer linksventrikulären Pumpfunktionsstörung – aufgetreten ≤ 36 h nach Infarkt - untersucht (58 % in den USA, 22 % in Kanada, 20 % in anderen Ländern; mittleres Patientenalter 66 ± 10 Jahre; 32 % Patientinnen): 150 Patienten erhielten eine initiale nichtinvasive Stabilisierungsbehandlung („Initial Medical Stabilization“, IMS) und 152 Patienten eine Notfall-Koronar-Revaskularisation („Emergency/Early Revascularization“, ERV). Bei der IMS-Gruppe betrug der Prozentsatz der mit systemischer Thrombolyse (empfohlen) behandelten Patienten 63,3 % und der mit IABP (empfohlen) behandelten Patienten 86,0 %; die entsprechenden Zahlen der ERV-Gruppe waren 49,3 % (systemische Thrombolyse) und 86,2 % (IABP; empfohlen). Bei den 152 ERV-Patienten wurde bei 96,7 % eine Koronarangiographie durchgeführt, 54,6 % erhielten eine Angioplastie und 35,7 % einen Koronarstent. Die möglichst frühzeitige (< 6 h) Revaskularisation wurde entweder als PCI (64 % der revaskularisierten Patienten; Median 0,9 h nach Randomisierung) oder als CABG (36 % der revaskularisierten Patienten; Median 2,7 h nach Randomisierung) durchgeführt. 3,6 % der ERV-Patienten und 0,9 % der IMS-Patienten erhielten ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD), und 2 % der ERV-Patienten und 0,7 % der IMS-Patienten wurden herztransplantiert. Primärer Endpunkt war die 30-Tage-Gesamt-Letalität, sekundäre Endpunkte waren die 6-Monate- und die 12-Monate-Letalität.

⇒ **30-Tage- und 6-Monate-Ergebnisse:** Die ERV-Gruppe zeigte im Vergleich zur IMS-Gruppe eine im Trend, aber nicht signifikant geringere 30-Tage-Letalität (46,7 % vs. 56,0 %; Differenz -9,3 % [95%KI -20,5 bis 1,9 %]; p = 0,11) (Tab. 5.1.I.). Dagegen war die 6-Monate-Letalität in der ERV-Gruppe signifikant niedriger (50,3 % vs. 63,1 % [95%KI -23,2 bis -0,9%]; p = 0,027).

⇒ **Langzeit-Ergebnisse:** Wenn auch der primär angestrebte Endpunkt, die 30-Tage-Gesamtsterblichkeit, lediglich einen numerischen Vorteil zugunsten der frühen invasiven Strategie (ERV) aufwies, zeigten die sekundären Endpunkte „6-Monate-Überleben“ (49,7 vs. 36,9 %; p = 0,027) und „12-Monate-Überleben“ (46,7% vs. 33,6%;

p<0,03 (137)) sowie die Überlebensraten nach 3 Jahren (41,4 vs 28,3 %) und nach 6 Jahren (32,8 vs. 19,6 %) die Evidenz für das Konzept der Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes ("IRA-Patency") (Tab. 5.1.I.; Abb. 5.1.I.).

**Tab. 5.1.I.
Ergebnisse der SHOCK-Studie**

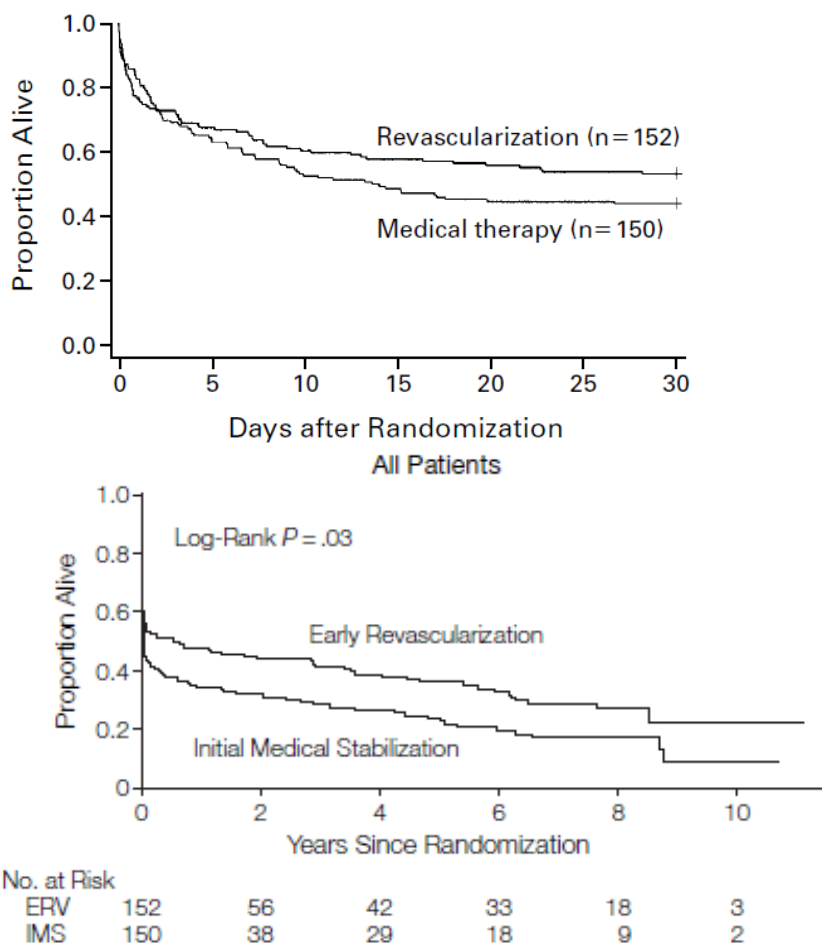
	ERV „Early revascularization“	IMS „Initial medical stabilization“	
<i>*Primärer Endpunkt</i>			
*Überleben: 30 Tage	53,3 %	44,0 %	p=0,11
<i>**Sekundäre Endpunkte</i>			
**Überleben: 6 Monate	49,7%	36,9%	p=0,027
**Überleben: 12 Monate	46,7%	33,6%	p<0,04
Überleben: 6 Jahre	32,8%	19,6%	p=0,03

Legende zu Tabelle 5.1.I.: Darstellung einheitlich als „Überleben“, wohingegen in den Originalpublikationen sowohl „Überleben“ als auch „Letalität“ beschrieben sind. *Primärer Endpunkt; **sekundäre Endpunkte. Zusammenstellung der Daten nach(6, 137, 138).

• Die **SMASH** (“(Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock”) Studie

In der SMASH-Studie(139) sollten unter der Annahme einer absoluten Letalitätsenkung durch die Koronarintervention von 30 % 2 x 57 Patienten mit akutem Herzinfarkt und frühem Schock randomisiert werden, entweder für eine Notfall-Angiographie mit – falls indiziert – sofortiger Revaskularisation oder für eine initiale nicht-invasive Therapie („initial medical management). Nur insgesamt 55 Patienten konnten randomisiert werden. 34 % bzw. 39 % der Patienten in den beiden Gruppen erhielten eine systemische Thrombolyse und 9 % bzw. 4 % eine IABP. Von den 32 Patienten in der Revaskularisationsgruppe wurden 30 (94 %) koronarangiographiert, und davon erhielten 27 (84 %) eine PTCA und einer (4 %) eine CABG. In der Revaskularisations-Gruppe verstarben innerhalb der ersten 30

**Abbildung 5.1.I.
Kaplan-Meier Überlebenskurve bis zu 30 Tagen (obere Abbildung) und nach bis zu zehn Jahren (untere Abbildung) der Patienten der SHOCK-Studie**



Legende zur Abbildung 5.1.: Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach 30 Tagen (obere Abbildung) zeigt ein nicht-signifikant besseres Überleben in der ERV-Gruppe („Revascularization“) als in der IMS-Gruppe („Medical therapy“): 53,3 % vs. 44,0 %. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve bis zu 10 Jahren (untere Abbildung) zeigt ein signifikant besseres Überleben in der ERV-Gruppe („Early Revascularization“) als in der IMS-Gruppe („Initial Medical Stabilization“) nach 3 Jahren (41,4 vs 28,3 %) und nach 6 Jahren (32,8 vs. 19,6 %). Aus(6) (obere Abbildung) und(138) (untere Abbildung).

Tage 22 der 32 Patienten (69 %) und in der Kontroll-Gruppe 18/23 (78 %) (RR = 0,88 [95%KI 0,6 – 1,2]; p = nicht signifikant). Die Autoren der SMASH-Studie(139) konstatierten, dass die Studienergebnisse keine Verbesserung der Überlebensrate bei diesen Patienten demonstrieren konnten. Da die Studie allerdings aufgrund der schleppenden Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden musste, könnte ein möglicher klinisch relevanter Nutzen der frühen Reperfusion sich der Beweisführung entzogen haben.

• **Registerdaten zur frühen Revaskularisation im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock:** Tab. 5.1.II. (siehe Anhang) gibt die RCTs und Register-Analysen wieder, welche eine Aussage zum Stellenwert der möglichst frühzeitigen koronaren Revaskularisation erlauben. Aus den gepoolten Daten der beiden einzigen RCTs – Shock Trial und SMASH Trial (siehe oben) – wurde für die Revaskularisation (pPCI / CABG) im Vergleich zum konservatives Management ein RR von 0,85 [95%KI 0,71-1,02] für die 30-Tage-Letalität und ein RR von 0,82 [95%KI 0,70-096] für die Ein-Jahres-Letalität ermittelt(140). Eine weitere Analyse(141) derselben beiden Studien errechnete eine Letalitäts-Risiko der Revaskularisations-Gruppe von 0,82 [95%KI

0,69-0,97]. Bei der isolierten Betrachtung beider Studien(141) ergab sich in der SHOCK-Studie für die Revaskularisations-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit konservativem Management ein um 18% signifikant niedrigeres relatives Ein-Jahres-Letalitätsrisiko (RR 0,72 [95%KI 0,54;0,95]; 81/152 vs. 100/150), wohingegen erwartungsgemäß in der SMASH-Studie das relative 30-Tage-Letalitätsrisiko in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich war (RR 0,87 [0,66;1,29]; 22/32 vs. 18/23). Diese – zugegebenermaßen auf geringen Fallzahlen beruhenden – Ergebnisse randomisierter Studien zeigen insgesamt eine Verbesserung der Prognose der IKS-Patienten durch die frühe Revaskularisation um etwa 20 %. Große nationale Register bestätigen diesen positiven Effekt (Tab. 5.1.II., siehe Anhang): In den letzten 30 Jahren wurden in Deutschland, in Frankreich, in Italien, in der Schweiz und in den USA ein signifikanter Rückgang der IKS-Letalität beschrieben, was am ehesten durch die Zunahme der Revaskularisation zu erklären ist(1, 130, 131, 142–147).

• **Situation in Deutschland:** Die Situation in Deutschland im Zeitraum 2009 – 2013 spiegelt das prospektive ALKK-Angiographie-Register(148) wider, das in 41 Krankenhäusern 2.818 Patienten mit Infarkt-bedingtem kardio-genen Schock (mittleres Alter 71 Jahre, 27 % Frauen) eingeschlossen hat. 85,9 % der koronarangiographierten Patienten wurden mittels pPCI behandelt (mittleres Alter 69,8 Jahre), 4,2 % mittels CABG (mittleres Alter 71,0 Jahre), und 8,9 % der Patienten erhielten keine akute Revaskularisation (mittleres Alter 72,4 Jahre). Die Krankenhaus-Sterblichkeit dieser Patientengruppen lag bei 42,0 %, 21,7 % und 47,8 %.

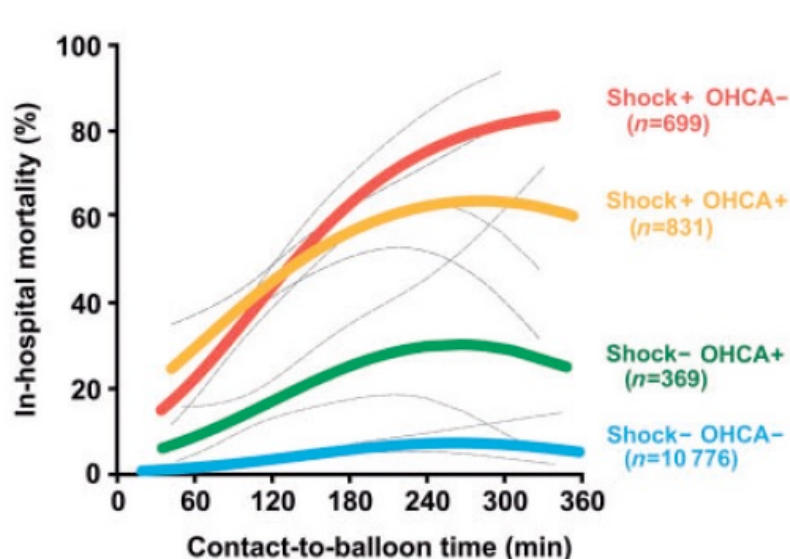
5.1.3. Kontakt-Ballon-Zeit („Contact-to-balloon time“) – Einfluss auf die Krankenhausletalität bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardio-genem Schock mit und ohne Herz-Kreislauf-Wiederbelebung

Die deutsche multizentrische FITT-STEMI („*Feedback Intervention and Treatment Times in ST-Elevation Myocardial Infarction*“)-Studie untersucht seit 2006 bei STEMI-Patienten den Einfluss der Dauer vom Erstkontakt des medizinischen Personals mit dem Patienten bis zur pPCI auf die Prognose von STEMI-Patienten mit und ohne kardio-genen Schock (Abb. 5.1.II. ((40, 149)). Von 12.675 STEMI-Patienten hatten 699 einen kardio-genen Schock ohne OHCA. Bei denjenigen dieser Schockpatienten, bei denen innerhalb von 90 Minuten („*contact-to-balloon time*“) eine pPCI durchgeführt werden konnte, halbierte sich die Krankenhaus-Sterblichkeit (OR 0,49 [95%KI 0,36-0,66]; $p < 0001$). Jede Verzögerung um 10 Minuten resultierte in 3,31 zusätzlichen Todesfällen pro 100 behandelten Schock-Patienten ohne ROSC.

Die Deutschland-weite und – mehr noch - die Europa-weite Umsetzung (150) dieser Erkenntnisse bietet für IKS-Patienten ein großes, bisher nur zum Teil praktiziertes therapeutisches Potential.

Abbildung 5.1.II.

Einfluss der Kontakt-Ballon-Zeit („Contact-to-balloon time“) auf die Krankenhausletalität bei pPCI-behandelten STEMI-Patienten der FITT-STEMI-Studie



Legende zur Abbildung 5.1.II.: Die Abbildung zeigt die mittels eines Regressionsmodells berechneten Wahrscheinlichkeiten der Krankenhaussterblichkeit von Patientengruppen (dicke farbige Linien) mit ihren korrespondierenden 95%-Konfidenzintervallen (dünne Linien): pPCI-behandelte STEMI-Patienten mit kardiogenem Schock ohne „Out-of-hospital cardiac arrest“ (Shock + OHCA - ; rote Linie), mit kardiogenem Schock mit „Out-of-hospital cardiac arrest“ (Shock + OHCA + ; orange Linie), ohne kardiogene Schock und mit „Out-of-hospital cardiac arrest“ (Shock - OHCA + ; grüne Linie) und ohne kardiogenen Schock und ohne „Out-of-hospital cardiac arrest“ (Shock - OHCA - ; blaue Linie). Aus(40)

<p>Empfehlung 5.1.3.A. Revaskularisation / pPCI</p> <p>Beim Infarkt-bedingten kardiogenen Schock soll eine möglichst frühzeitige (siehe Empfehlung 5.1.3.B) Revaskularisation des verschlossenen / stenosierten Koronargefäßes – in der Regel mittels primärer Perkutaner Koronar-Intervention (pPCI) - erfolgen, unabhängig vom Zeitpunkt des auslösenden Infarktes. (6, 40, 132, 138).</p> <p>Konsentiert: 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / 1+*</p>
<p>Empfehlung 5.1.3.B. pPCI bei initialem Schock</p> <p>Bei initialem Schockgeschehen im Rahmen des Infarktes (STEMI / NSTEMI) sollte von der Diagnosestellung bis zur primären Perkutanen Koronar-Intervention (pPCI) ein Zeitintervall von 90 min* nicht überschritten werden.</p> <p>*DGIIN: 90 min nur bei STEMI</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten für STEMI; *5/6 der Delegierten für NSTEMI</p>	<p>↑ / EK</p>
<p>Empfehlung 5.1.3.C. pPCI bei Schock mit zeitlicher Latenz</p> <p>Bei Auftreten des Schocks mit zeitlicher Latenz zum akuten Infarktgeschehen soll frühestmöglich eine invasive Diagnostik und ggfs. Revaskularisation durchgeführt werden.</p>	<p>↑↑ / EK</p>

Konsentiert: 6/6 der Delegierten

*** KOMMENTARE ZU DEN EMPFEHLUNGEN 5.1.2.A.-C.**

*** Aktuelle Leitlinienempfehlungen:** Die Europäische STEMI-Leitlinie(17) stellt fest, dass – wann immer möglich – bei IKS die pPCI die Methode der Wahl ist (**I/B**). Ist die Koronarantomie für eine pPCI nicht geeignet oder die pPCI erfolglos, so wird eine Notfall-CABG empfohlen (**I/B**). Auch die Europäische Leitlinie zur Behandlung von ACS-Patienten ohne persistierende ST-Streckenhebung (16) konstatiert, dass bei kardiogenem Schock a) die sofortige Koronarangiographie indiziert ist (**I/B**), b) bei geeignetem Koronarbefund die sofortige PCI empfohlen wird (**I/B**) und c) für den Fall, dass der Koronarbefund für eine PCI ungeeignet ist, eine Notfall-CABG empfohlen wird (**I/B**). Die Europäische Leitlinie zur Myokard-Revaskularisation(151) sieht bei Patienten im kardiogenem Schock infolge ACS die Notfall-Invasivdiagnostik als indiziert an (**I/B**) und als Notfall-Therapie – sowohl bei STEMI als auch bei NSTEMI-ACS - bei geeigneter Koronarpathologie die pPCI der Culprit-Läsion (**I/B**) bzw. - bei einer der pPCI nicht zugänglichen Koronarpathologie - die CABG (**I/B**). Diese Leitlinienempfehlungen basieren auf den Ergebnissen der SHOCK-Studie(6). Die Europäische Herzinsuffizienz-Leitlinie(152) empfiehlt bei den Patienten mit kardiogenem Schock als Komplikation eines ACS die sofortige Koronarangiographie innerhalb von 2 Stunden nach Krankenhausaufnahme mit der Intention der Koronar-Revaskularisation (**I/C**).

*** Die aktuelle Amerikanische Stellungnahme zum kardiogenen Schock** (58)rät zur frühen invasiven Strategie bei allen Patienten mit vermutetem ACS-assoziierten kardiogenen Schock, welche für dieses Vorgehen geeignet sind, auch bei denen mit unsicherem neurologischem Status oder bei denjenigen mit zuvor applizierter Fibrinolyse, unabhängig von der zeitlichen Verzögerung nach Einsetzen des Herzinfarkts.

*** Herzinfarkt-Netzwerke:** Von den international diskutierten Konzepten zur strukturierten Herzinfarktversorgung(58) wird in Deutschland das Konzept des Herzinfarktnetzwerkes präferiert(40, 153). Es dient vor allem dazu, die vorgegebene Zeitschiene (siehe Empfehlung 5.1.3.B.) einzuhalten.

*** Der Konsens der IKS-Leitliniengruppe zu den Empfehlungen 5.1.3.A.-C. enthält eine Ausnahme: die DGIIN sieht die 90-Minuten Frist vom ersten Arztkontakt bis zur pPCI nicht generell für STEMI- und NSTEMI-Patienten mit IKS als empfehlenswert an, sondern nur für STEMI-Patienten, obwohl die ESC-Leitlinien (16) ein STEMI-ähnliches Vorgehen empfehlen. Die Ergebnisse der FITT-STEMI-Studie (siehe Abb. 5.1.II.) sprechen eindrucklich für die Einhaltung der 90-minütigen Kontakt-Ballon-Zeit.**

5.1.3. Prognosefaktoren überlebender IKS-Patienten nach früher Revaskularisation

● **Prognostisch günstige Einflussfaktoren für das Ein-Jahres-Überleben in der SHOCK-Studie und im CathPCI-Register:** Patienten mit erfolgter Akut-Revaskularisation zeigten in der SHOCK-Studie eine verbesserte Ein-Jahres-Überlebensrate, wobei pro 100 behandelter Patienten 13 Leben gerettet werden konnten(6, 137, 138, 154). Dabei fanden sich für die angiographierten Patienten mit einem Ventrikulogramm des linken Ventrikels (n=73) folgende, für das Ein-Jahres-Überleben bedeutsame Einflussfaktoren:

⇒ Überlebende waren im Durchschnitt jünger als Nicht-Überlebende (HR für Tod: 1,56 pro 10 Jahre Anstieg [95%KI 0,94-2,28], p = 0,022);

⇒ IKS-Patientinnen hatten ein 6,35-fach höheres Risiko (HR 6,35) der Ein-Jahres-Letalität als IKS-Patienten ([95%KI 2,33-17,28] , p < 0,001);

⇒ Überlebende zeigten einen signifikant höheren Herzindex (HR für Tod 0,51 pro Anstieg um 0,5 Einheiten [95%KI 0,30-0,86], p = 0,011) und eine signifikant höhere

linksventrikuläre Auswurffraktion (HR für Tod 0,47 pro Anstieg um 10 Einheiten [95%KI 0,28-0,79], $p = 0,004$);

⇒ eine hohe TIMI-Flussrate im Infarktgefäß nach PCI war mit einem Überlebensvorteil verbunden (HR für Tod pro Anstieg um einen TIMI-Grad 0,37 [95%KI 0,21;0,65], $p < 0,001$). Der Überlebensvorteil eines TIMI Grad 3 Koronarflusses im Vergleich zu TIMI Grad 0 – 2 Fluss bestätigte sich auch bei den 4.731 IKS-Patienten des CathPCI-Registers(155), mit einer Krankenhaus-Letalität von 27 % (TIMI 3) vs. 63 % (TIMI 0-2) und auch in der IABP-SHOCK II-Studie (siehe unten).

⇒ je niedriger der systolische Blutdruck unter Therapie ($p = 0,009$), desto höher war die Letalität(156).

• **Prognosefaktoren der 30-Tage-Letalität in der TRIUMPH-Studie:** Bei den 396 IKS-Patienten mit erfolgreich revascularisierter, offener Infarkt-Koronararterie der TRIUMPH-Studie(122) erwiesen sich in der Multivarianzanalyse folgende Parameter als prognostisch relevant: geschätzte Kreatinin-Clearance aOR 0,77 [95%KI 0,69-0,86], $p < 0,0001$; $RR_{\text{syst.}}$: aOR 0,66 [95%KI 0,49-0,90], $p < 0,001$; Zahl der Vasopressoren: aOR 1,57 [95%KI 1,03-2,39], $p = 0,0349$.

• **Prognostisch ungünstige Einflussfaktoren des Ein-Jahres-Überlebens in der IABP-SHOCK II-Studie:**

⇒ In der IABP-SHOCK II Studie (600 IKS-Patienten) mit früher Revaskularisation (pPCI: 95,8 %; CABG: 3,5 %, mit und ohne vorherige pPCI)(4, 157) fanden sich in der stufenweisen multivariablen Cox-Regressionsanalyse folgende Risikofaktoren für die 12-Monate-Letalität: Alter pro 10 Jahre: HR 1,75 [95%KI 1,12-1,39], $p < 0,0001$; Apoplex-Anamnese HR 2,00 [95%KI 1,37-2,93], $p = 0,0004$; initiales Serum-Laktat pro 10 mmol/L: HR 1,24 [95%KI 1,10-1,39], $p = 0,001$; initiales Kreatinin pro 100 $\mu\text{mol/L}$: HR 1,23 [95%KI 1,08-1,40], $p = 0,002$; alterierter Bewußtseinszustand: HR 1,57 [95%KI 1,15-2,16], $p = 0,005$; Oligurie (<30 mL/h): HR 1,40 [95%KI 1,08-1,82], $p = 0,01$; initialer Blut-pH-Wert <7,36: HR 1,35 [95%KI 1,02-1,79], $p = 0,04$; Linksschenkelblock: HR 1,41 [95%KI 1,01-1,98], $p = 0,04$. Der daraus entwickelte IABP-SHOCK II Risiko-Score(123) erlaubt die rasche Abschätzung der 30-Tage-Sterblichkeit anhand eines Punktesystems (Kap. 4.7.1., Tab. 4..7.1.).

⇒ IKS-Patienten mit koronarer Ein-Gefäß-Erkrankung hatten eine signifikant bessere Ein-Jahres-Überlebensrate (HR 0,67 [95%KI 0,49-0,91], $p = 0,01$)(158).

⇒ Ebenso wie in der SHOCK-Studie und im CathPCI-Register (siehe oben) war auch in der IABP-SHOCK II-Studie der regelrechte Koronarfluss ein prognostisch günstiger Indikator (Versterben oder Auftreten eines Herzinfarktes innerhalb eines Jahres: TIMI 3: HR 0,50 [95%KI 0,37-0,67], $p < 0,001$)(158).

5.1.4. Herzinsuffizienz- sowie Angina pectoris-Schweregrad und Lebensqualitäts-Einschränkung der mittels früher Revaskularisation behandelten IKS-Patienten

• **SHOCK-Studie:** 87 % der überlebenden Patienten hatten ein Jahr nach dem IKS lediglich eine Herzinsuffizienz des NYHA-Schweregrades I/II (159). Die Besserung im Zeitraum von zwei Wochen nach Entlassung und ein Jahr nach Herzinfarkt war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (18%), aber in der konservativ-behandelten Gruppe blieben weniger Patienten stabil (44 % vs. 71 %), und mehr Patienten verschlechterten sich oder starben als in der Gruppe mit früher Revaskularisation (34 % vs. 15 %).

• **IABP-SHOCK II-Studie:** 286 der 600 eingeschlossenen und mittels pPCI (95,8 %) bzw.ACB (3,5 %) behandelten Patienten überlebten das erste Jahr nach Herzinfarkt

(142 Patienten (89%) der IABP-Gruppe und 126 Patienten (89%) der Kontroll-Gruppe) (157).

⇒ **Herzinsuffizienz-Schweregrad:** Bei 253 (88 %) dieser Patienten konnte nach einem Jahr eine Herzinsuffizienz-Klassifizierung erstellt werden: 233 Patienten (92%) waren in der NYHA-Klasse I oder II.

⇒ **Angina pectoris-Schweregrad:** Bei 252 (88 %) dieser Patienten konnte nach einem Jahr eine Angina pectoris-Klassifizierung erstellt werden: 249 Patienten (99%) waren in der CCS-Klasse I oder II.

⇒ **Lebensqualität:** Bei 274 (95%) dieser Patienten konnte nach sechs Monaten und nach einem Jahr eine Einschätzung der Lebensqualität anhand des EuroQol-EQ-5D-3L-Fragebogens (Abb. 5.1.III.A) und anhand einer visuellen Analog-Skala (Abb. 5.1.III.B) erstellt werden. Die Lebensqualität dieser Patienten war mit dem Wert 0,9 (1 = beste Lebensqualität) als mittelgradige bis gute Lebensqualität einzustufen, vergleichbar der eines Alters-gematchten Kollektivs.

⇒ **Fazit:** Die Ergebnisse der IABP-SHOCK II Studie(157) belegen somit, dass die Mehrzahl der überlebenden, mit pPCI behandelten IKS-Patienten nach einem Jahr ein kardial symptomarmes Leben mit guter Lebensqualität führen kann.

5.2. Primäre Perkutane Koronar-Intervention (pPCI)

Die pPCI ist für die meisten IKS-Patienten die Methode der Wahl. Das methodische Vorgehen bei IKS-Patienten orientiert sich überwiegend am Vorgehen bei STEMI, wie in den entsprechenden Leitlinien dargelegt. Näher eingegangen werden soll auf das intrakoronare Stenting, die Wahl des Gefäßzugangs und die Prävention der distalen Koronar-Embolisierung.

5.2.1. Intrakoronares Stenting

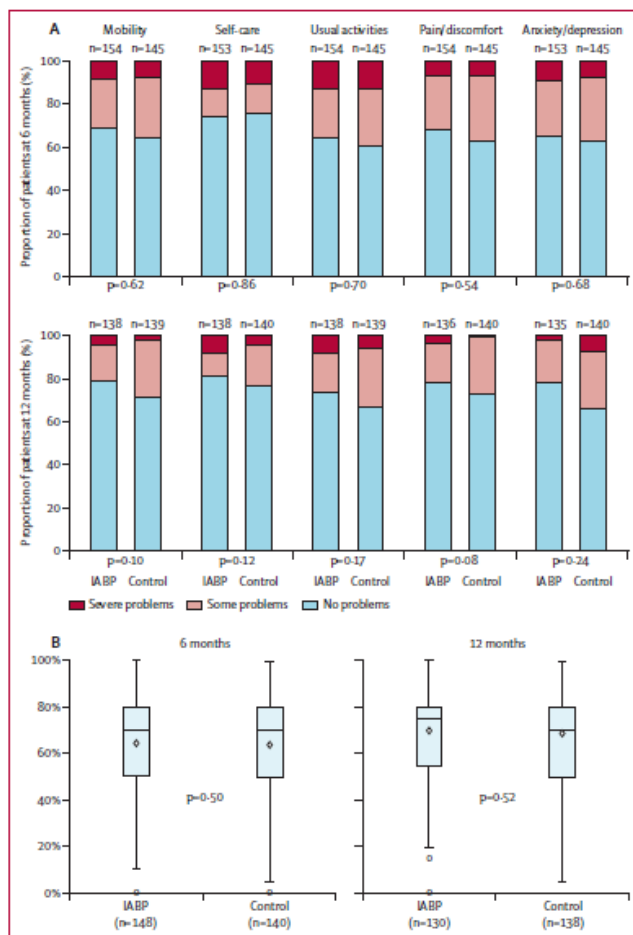
• STEMI-Patienten:

⇒ **BMS:** Bei Patienten mit STEMI senkt die koronare Stentimplantation mit einem unbeschichteten Metall-Stent („bare metal stent“, BMS) im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie die Häufigkeit nachfolgender Re-Interventionen wie PCI oder CABG(160–162). Je höher das Letalitätsrisiko, umso wahrscheinlicher profitiert der Patient dann auch von einer Stent-Implantation(160).

⇒ **DES:** In einer Netzwerk-Meta-Analyse mit 12.453 randomisierten STEMI-Patienten aus 22 Studien fand sich bei Verwendung von Medikamenten-freisetzenden Stents („drug eluting stents“, DES) der neueren Generation - insbesondere Cobalt-Chrom Everolimus-Eluting Stents - im Vergleich zu BMSs eine geringere Letalität, Reinfarktrate und Inzidenz an Stentthrombosen (163). Auch die Ergebnisse der EXAMINATION-Studie(164) sowie der COMFORTABLE AMI-Studie(165) sprechen für einen prognostischen Nutzen des Einsatzes von DESs im Vergleich zu BMSs bei STEMI-Patienten. Andererseits fand sich in der NORSTENT-Studie bei 9.013 Patienten mit stabiler oder instabiler koronarer Herzkrankheit - etwa

Abbildung 5.1.III.

Lebensqualität von mit primärer perkutaner Koronar-Intervention behandelten Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock sechs Monate und ein Jahr nach dem Infarktereignis.



Legende zur Abbildung 5.1.III.:

Abb. 5.1.III.A.: Mit dem EuroQol-EQ-5D-3L-Fragebogen wurde nach 6 Monaten (Abb. 5.1.I.A., oben) und nach 12 Monaten (Abb. 5.1.I.A., unten) für die Bereiche Mobilität („Mobility“), Selbstversorgung („Self-care“), Alltagsaktivitäten („Usual activities“), Schmerz/Unwohlsein („Pain/discomfort“) und Ängstlichkeit/Depression („Anxiety/depression“) die Lebensqualität bei den Überlebenden der IABP-SHOCK II-Studie der IABP-Gruppe („IABP“) und der Non-IABP-Gruppe („Control“) charakterisiert („Severe problems“ = gravierende Probleme; „Some problems“ = einige Probleme; „No problems“ = keine Probleme) und als jeweiliger Prozentsatz der Gesamtheit in das Säulendiagramm eingetragen.

Abb. 5.1.III.B.: Mit der vertikalen visuellen Analogskala EQ-VAS stufen die 12-Monate-überlebenden IKS-Patienten der IABP-SHOCK II-Studie ihre Lebensqualität nach 6 und 12 Monaten auf der Skala von 0 % („schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand“) bis 100 % („bester subjektiver Gesundheitszustand“) ein. Aufgetragen sind die Ergebnisse als Box-Plots. „IABP“ = Gruppe der IKS-Patienten mit IABP-Behandlung; „Control“ = Gruppe der IKS-Patienten ohne IABP-Behandlung. Aus(157).

die Hälfte mit akutem STEMI/NSTEMI - nach Implantation eines BMS oder DES nach 5 Jahren kein Unterschied im primären Endpunkt „Letalität und nichtletaler Herzinfarkt“(166).

• **Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock:**

⇒ **Initiale „DES-Skepsis“:** Die Skepsis beim Einsatz von DESs der ersten Generation bei IKS(167) wegen der Sorge später Stentthrombosen und gesteigerter endothelialer Inflammation bestand vor allem in den Jahren der beschriebenen Registerstudien, mit einem Anstieg des Einsatzes von BMSs und einem Rückgang von DESs bei IKS in den Jahren 2005 – 2013(168). Diese Skepsis ging damals auch noch

einher mit einer Zurückhaltung beim Einsatz der pPCI im Falle eines kardiogenen Schocks bei NSTEMI-ACS im Vergleich zur Intervention bei STEMI (35,3% vs. 84,2%)(169). Die aktuell vorliegenden Ergebnisse (siehe unten) zeigen jedoch, dass bei Einsatz beschichteter Stents auch im IKS nicht mit einer erhöhten Rate an Stent-Thrombosen gerechnet werden muss(158, 170).

⇒ **Retrospektive Analysen bei IKS-Patienten**

→ **SHOCK-Studie:** In der SHOCK-Studie (6, 156) bzw. im SHOCK-Studienregister(171) erhielten nur 34% bzw. 24% der mittels pPCI behandelten Patienten einen Stent, dabei handelte es sich ausschließlich um BMSs. Die Stentimplantation führte zu einem höheren Anteil erfolgreicher PCI-Interventionen (93% vs. 67%, $p=0,013$), wobei allerdings das Ein-Jahres-Überleben nicht unterschiedlich war (54% vs. 48%, $p=0,82$) (156).

→ **GRACE-Register:** Im GRACE-Register(172) war bei Patienten mit IKS die PCI mittels intrakoronarer Stent-Implantation der stärkste unabhängige Prädiktor im Hinblick auf das Überleben bis zur Krankenhausentlassung (OR = 3.99 [95%KI = 2.41-6.62]).

→ Eine **retrospektive Analyse einer monozentrischen Beobachtungsstudie aus Holland**(170) untersuchte u.a. die Stent-Thromboserate bei 103 mittels Stenting behandelter IKS-Patienten (29% BMSs, 71% DESs) aus dem Gesamtkollektiv von 1.775 konsekutiven Herzinfarktpatienten. Die Stent-Thromboserate der IKS-Patienten war mit 3,7% nicht signifikant unterschiedlich wie die Stent-Thromboserate von 6,8% der Herzinfarktpatienten ohne Schock. Bemerkenswert ist, dass als Risikofaktor für die 30-Tage-Letalität im Gesamtkollektiv neben dem Schock (aHR 3,64 [95%KI 2,44-5,44]) auch das BMS-Stenting (aHR 1,64 [95%KI 1,16-2,32]) genannt wurde, nicht aber das DES-Stenting.

→ **Schweizerische Beobachtungsstudie mit Propensity-Score-Analyse:** Bei 203 ACS-Patienten mit kardiogenem Schock und pPCI inkl. nicht-randomisierter Stent-Implantation (DES vs. BMS) wurde eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt(173). Die DES-Patienten hatten sowohl eine niedrigere 30-Tage-Letalität (aOR 0,26 [95%KI 0,11-0,62], $p = 0,002$) als auch eine niedrigere Langzeit-Letalität (aHR 0,40 [95%KI 0,22-0,72], $p = 0,002$) als die BMS-Patienten. Auch die MACCE-Rate – Tod + Herzinfarkt + Revaskularisation + Schlaganfall – lag bei den DES-Patienten nach 30 Tagen signifikant niedriger (aOR 0,42 [95%KI 0,19-0,95], $p = 0,036$) als bei den BMS-Patienten.

→ **Nationale taiwanesischen Datenbank:** Die retrospektive Analyse von 3.051 IKS-Patienten der Nationalen Gesundheitsversicherungs-Forschungsdatenbank aus Taiwan(174) mit gematchter Paarbildung von 1.017 DES-Patienten und 2.034 BMS-Patienten zeigte nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 1,35 Jahren einen in der DES-Gruppe signifikant niedrigeren primären Endpunkt – Tod + Herzinfarkt + Schlaganfall + Koronar-Revaskularisation – als in der BMS-Gruppe (56,1% vs. 66,2%; HR 0,74 [95%KI 0,67-0,81]). Das geringere Risiko bezog sich dabei auf die Koronar-Revaskularisation (HR 0,78 [95%KI 0,67-0,91]) und die Letalität (HR 0,70 [95%KI 0,62-0,79]), wohingegen sich bei dem Risiko eines Herzinfarktes (HR 0,89 [95%KI 0,66-1,18]), eines ischämischen Schlaganfalls (HR 1,02 [95%KI 0,67-1,53]) und einer gravierenden Blutung (HR 0,80 [95%KI 0,56-1,14]) zwischen der DES-Gruppe und der BMS-Gruppe kein signifikanter Unterschied zeigte.

→ **IABP-SHOCK II-Studie und IABP-SHOCK II-Studienregister:** Im Zeitraum 2009-2012 wurden von den 783 IKS-Patienten 652 (83%) mit einem Stent behandelt, entweder mit einem DES (276 = 42%) oder einem BMS (376 = 58%)(158). Nach

entsprechender Adjustierung zeigte sich in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied des primären Endpunktes (1-Jahres-Letalität oder Re-Infarkt): HR 0,83 [95%KI 0,64-1,06], p = 0,14. Der BMS-Einsatz erfolgte bei höherem Lebensalter, Vorhofflimmern und koronarer Ein-Gefäß-Erkrankung, der DES-Einsatz bei bekannter Dyslipidämie, höherem Hb-Spiegel, Vorderwandinfarkt und in Zentren mit hohen Einsatzzahlen.

<p>Empfehlung 5.2.1.A. Stent</p> <p>Zur Revaskularisation bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schocks sollte das intrakoronare Stenting mittels medikamentenbeschichteter Stents („Drug eluting stents“, DES) bevorzugt werden.</p> <p>Konsentiert: 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
---	---------------

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 5.2.1.A.**

*** Aktuelle Leitlinienempfehlungen:** Die Europäische STEMI-Leitlinien(17) empfehlen bei STEMI-Patienten das Stenting anstelle der Ballonangioplastie (I/A) und dabei die Verwendung eines DES der neuen Generation anstelle eines BMS (I/A). Auch die Europäischen ACS-ohne STEMI-Leitlinien(16)) empfehlen bei NSTEMI-Patienten den Einsatz eines DES der neuen Generation (I/A). Die Europäische Myokardrevaskularisations-Leitlinien(151) empfehlen generell den Einsatz von DESs anstelle der BMSs (I/A). Für STEMI-Patienten konstatiert die Leitlinie, dass DESs, insbesondere die DESs der neuen Generation, effektiver sind als BMSs und bei der pPCI von STEMI-Patienten eingesetzt werden sollten. Die Amerikanischen Leitlinien(175, 176) geben diesbezüglich keine Präferenz. Speziell beim IKS-Patienten nehmen weder die Europäische noch die Amerikanischen Leitlinien noch die aktuelle Amerikanische Stellungnahme zum kardiogenen Schock(58) Stellung zum vergleichenden Einsatz von DESs und BMSs.

*** Die IKS-Leitliniengruppe präferiert – analog der aufgeführten Europäischen Leitlinien – eindeutig den Einsatz desjenigen DES, den der Untersucher auch bei seinen Herzinfarkt-Patienten ohne Schock routinemäßig verwendet.**

5.2.2. Wahl des Gefäßzugangs – transfemoral oder transradial?

- **Elektive Herzkatheter-Prozeduren:** Der zunehmend praktizierte transradiale Zugang für Herzkatherdiagnostik und PCI(177) bei stabilen Patienten kann bei hypotensiven IKS-Patienten Probleme bereiten. Die Ultraschall-gesteuerte Punktion der A. radialis reduziert bei elektiven Herzkatheter-Prozeduren die Zahl der Punktionsversuche (1,65 ± 1,2 vs. 3,05 ± 3,4; p<0,0001), erhöht die Ersterfolgsrate (64,8% vs. 43,9%; p < 0,0001) und vermindert die Punktionsdauer (88 ± 78 s vs. 108 ± 112 s; p = 0,006), ohne dass signifikante Unterschiede in Bezug auf erkannte Gefäßspasmen, Schmerzen oder Blutungskomplikationen auftreten(178). In dieser prospektiven randomisierten Studie(178) mit 698 Patienten waren allerdings Patienten mit Notfall-Herzkatheter-Untersuchungen ausgeschlossen.
- **Beobachtungsstudien bei IKS:** Bei IKS berichten erfahrene Zentren über einen im Laufe der Jahre zunehmenden transradialen Anteil von 55 % (179), 66 %(180) und 26%(181), mit deutlich niedrigeren Blutungskomplikationen.
- **Meta-Analyse bei IKS:** Eine Meta-Analyse(182) mit 8 Beobachtungsstudien und 8.131 IKS-Patienten (transradial: n=2.321; transfemoral: n=5.810) beschreibt für den transradialen Zugang ein deutlich geringeres 30-Tage-Letalitätsrisiko (aRR 0,55 [95%KI 0,46-0,65]; p < 0,001) und auch ein deutlich niedrigeres 30-Tage-MACCE-Risiko (aRR 0,63 [95%KI 0,52-0,75]; p < 0,001).

<p>Empfehlung 5.2.2.A. Arterieller Zugang</p>	
--	--

<p>Für die primäre Perkutane Koronar-Intervention (pPCI) im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock sollte derselbe Zugangsweg - transfemorale bzw. transradial - gewählt werden, den der in dieser Technik besonders erfahrene Untersucher auch bei Patienten mit Akutem Koronar-Syndrom (ACS) ohne Schock wählen würde.</p>	<p>↑ / EK</p>
<p>Konsentiert: 12/13; 5/5 der Delegierten</p>	

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 5.2.2.A.**

*** Leitlinien-Empfehlungen:** Im Gegensatz zum früher ausschließlich gewählten Herzkatheterzugang über die A. femoralis geben die aktuellen **Europäischen STEMI-Leitlinien**(17) für den transradialen anstelle des transfemorale Gefäßzugangs eine **I/A-Empfehlung**, die **Europäischen ACS-ohne STEMI-Leitlinien**(16) sprechen eine **I/A-Empfehlung** für den transradialen Zugang aus für diejenigen Zentren, die Erfahrung mit dem transradialen Zugang haben, und die **Europäischen Leitlinien zur Myokardrevaskularisation** (151) haben für den transradialen Zugang generell eine **I/A-Empfehlung** abgegeben, und dies wird im STEMI-Kapitel noch einmal explizit erwähnt. Die **aktuelle Amerikanische Stellungnahme zum kardiogenen Schock**(58) konstatiert: „We support the preferential use of radial arterial access for angiography and/or PCI when feasible.“

*** Die Empfehlung 5.2.2.A. der IKS-Leitliniengruppe betont vor allem die Erfahrung des Untersuchers mit dem jeweiligen Gefäßzugang bei der Wahl des arteriellen Zugangs. Generell – unabhängig vom Vorliegen eines Schocks – spricht für den femoralen Zugang eine komplexe Koronaranatomie (Hauptstamm; Bifurkationen), welche größere Führungskatheter – 6–7 F – erfordert. Mechanische Unterstütsungs-Systeme sind nur femoral einbringbar.**

5.2.3. Aspirations-Thrombektomie bei pPCI

• **RCTs bei STEMI:** Kathetertechniken zur Prävention einer distalen Embolisierung nach PCI sind in mehreren randomisierten Studien untersucht worden, wobei die beiden auf klinische Endpunkte angelegten Studien zur manuellen Aspirationsthorbektomie negativ gewesen sind, mit Anzeichen einer erhöhten Rate an periinterventionellen Schlaganfällen(183–185).

• Eine **Meta-Analyse mit STEMI-Patienten** (17 Studien, 20.960 Patienten)(186) zeigte keine Vorteile der Aspirations-Thrombektomie im Vergleich zur konventionellen PCI in Bezug auf die harten Endpunkte Letalität (2,8% vs. 3,2%; RR 0,89 [95%KI 0,76-1,04]; p = 0,13), Re-Infarkte (1,3% vs. 1,4%; RR 0,93 [0,73-1,17]; p = 0,52) und Stent-Thrombose (0,9% vs. 1,2%; RR 0,82 [95%KI 0,62-1,08]; p = 0,15), wohl aber eine nicht-signifikant höhere Rate an Schlaganfällen (0,6% vs. 0,4%; RR 1,45 [95%KI 0,96-2,21]; p = 0,08).

• **STEMI-Leitlinien:** Sowohl die **Europäischen STEMI-Leitlinien**(17) als auch die **Europäischen Myokard-Revaskularisations-Leitlinien**(151) konstatieren, dass der Routine-Einsatz der Thrombus-Aspiration bei STEMI-Patienten nicht empfohlen wird (**III/B**). Die **fokussierte Aktualisierung der Amerikanischen pPCI-STEMI-Leitlinie**(187) merkt an, dass der Routine-Einsatz der Aspirations-Thrombektomie vor der pPCI nicht nützlich ist (**III/A; kein Nutzen**) und der Nutzen selbst in ausgewählten Fällen und als Rettungsmaßnahme bei pPCI nicht gut begründet sei (**IIB/C-LD („Limited Data“)**).

• Die **IKS-Leitliniengruppe** konstatiert, dass für den IKS keine randomisierten Studien zur Thrombektomie vorliegen. Im Analogschluss zu den Studien bei STEMI ohne kardiogenen Schock sollte nach Meinung der IKS-Experten eine Thrombektomie bei IKS-Patienten nur in Bail-out Situationen mit reduziertem Fluss bzw. bei sehr hoher Thrombuslast nach pPCI erfolgen.

5.2.4. Koronare Mehrgefäßkrankung: Nur Infarktgefäß- oder Mehrgefäß-Revaskularisation?

• IKS-Registerdaten:

⇒ **Zusammenstellung von Registerdaten:** Ob in der Akutphase des kardiogenen Schocks eine Mehr-Gefäß-pPCI kritischer Stenosen vorteilhafter als die Infarkt-Gefäß-Intervention („Target Vessel Revascularization“ (TVR), „Culprit Lesion“) sein könnte, ist bis vor kurzem sehr kontrovers diskutiert worden, allerdings basierend lediglich auf Registerdaten (Tab. 5.2.I.). Einige theoretisch-pathophysiologische Argumente unterstützen den Ansatz einer sofortigen Mehr-Gefäß-PCI aller relevanten Koronararterienstenosen zusätzlich zur pPCI der Infarktarterie, mit dem Ziel der Verbesserung der myokardialen Perfusion und der linksventrikulären Funktion. Auf der anderen Seite kann die sofortige Mehr-Gefäß-PCI durch die höhere Kontrastmitteldosis und durch eine akute zusätzliche Ischämie oder eine Stent-Thrombose weitere Risiken für den Patienten bergen.

⇒ **KAMIR-NIH-Register(188): Mehrgefäß-PCI besser!** Im südkoreanischen KAMIR-NIH-Register (Tab. 5.2.I.) mit 13.104 STEMI-Patienten mit koronarer Mehrgefäßkrankung hatten 659 Patienten einen kardiogenen Schock.

Entsprechend der Entscheidung des behandelnden Arztes - und damit nicht-randomisiert - erhielten 260 dieser IKS-Patienten eine Mehrgefäß-pPCI und 399 IKS-Patienten eine pPCI ausschließlich der Infarktarterie („Infarct-related Artery“ (IRA)). Das Letalitätsrisiko und die Notwendigkeit einer Non-IRA-Revaskularisation waren in der Mehrgefäß-pPCI-Gruppe signifikant geringer als in der IRA-pPCI-Gruppe (21,3% vs 31,7%; HR 0,59 [95%KI 0,43-0,82]; p = 0,001 und 6,7% vs. 8,2%; HR 0,39 [95%KI 0,17-0,90]; p = 0,028). In der Multivarianzanalyse war die Mehrgefäß-pPCI als unabhängige Variable mit einem reduzierten 1-Jahres-Letalitätsrisiko (HR 0,524 [95%KI 0,37 – 0,732]; p < 0,001) und einem niedrigeren Patienten-orientierten kombinierten Endpunkt (Letalität + Herzinfarkt + neuerliche Revaskularisation) nach einem Jahr (HR 0,587 [94%KI 0,404-0,828]; p = 0,003) verknüpft.

• **„CULPRIT-SHOCK“-Studie: „Culprit Lesion“-PCI besser!** Mit der Präsentation und Publikation der „CULPRIT-SHOCK“-Studie(5) liegen nun Ergebnisse einer großen RCT vor, welche eindeutig einen signifikanten und relevanten Vorteil der „culprit-lesion-only“-pPCI gegenüber der Mehrgefäß-pPCI in Bezug auf die 30-Tage-Letalität (Senkung um 16 Relativ-%) belegt:

⇒ **Rationale:** Die Mehrheit der IKS-Patienten hat eine koronare Mehrgefäßkrankung. Insofern war es eine wichtige, zu klärende Frage, ob lediglich die zum Infarkt führende Gefäßläsion („culprit-lesion-only“) der „Infarktarterie“ oder aber alle vorhandenen höhergradigen Koronarstenosen auch der „Nicht-Infarktarterien“ mittels pPCI behandelt werden sollen.

Tabelle 5.2.I.

Ergebnisse aus Register-Studien „Culprit Lesion“-pPCI vs. Mehrgefäß-pPCI bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock

Register-Studien	N	Letalität Sofortige Mehr- Gefäß-pPCI	Letalität “Culprit Lesion- pPCI	(Adjustierte (a)) HR/OR “Versterben”
-------------------------	----------	---	--	---

		(M-pPCI)	(C-pPCI)	(95%Konfidenz-Intervall) M-pPCI vs. C-pPCI M-pPCI besser C-pPCI besser
Webb et al. (156)	74	55% ^a	20% ^a	HR 2.75 (1.05-7.25)
Van der Schaaf et al. (189)	161	60% ^a	53% ^a	Nicht berichtet (p=0.50)
Cavender et al. (190)	3087	36.5% ^b	27.8% ^b	aOR 1.54 (1.22–1.95)
Bauer et al. (191)	336	48.8% ^b	37.4% ^b	OR 1.28 (0.72–2.28)
Zeymer et al. (192)	735	46.8% ^b	35.6% ^b	OR 1.5 (1.1-2.3)
Mylotte et al. (193)	169	56.1% ^c	79.6% ^c	Nicht berichtet (p=0.002)
Cavender et al. (194)	199	46% ^d	27% ^d	Nicht berichtet (p=0.04)
Hussain et al. (195)	101	Nicht berichtet	Nicht berichtet	OR für Krankenhaus-Überlebensrate bei vollständiger Revaskularisation 2.47 (1.14-6.21) ^e
Park et al. (196)	510	2,4% ^b	9,3% ^b	HR 0,263 (0,149-0,462)
Yang et al. (197)	338	35.0% ^e	30.6% ^e	aHR 1.06 [#] (0.61-1.86)
Zeymer et al. (198)	451	54,8% ^a	52,7% ^a	OR 0,92 (0,69-1,21)
Lee et al. (188)	659	21,3% ^{a*}	31,7% ^a	HR 0,59 (0,43-0,82)

Legende zu Tabelle 5.2.1.: ^aEin-Jahres-Letalität; ^bKrankenhaus-Letalität; ^cSechs-Monate-Letalität; ^dEin-Monat-Letalität; ^e224-Tage(Median)-Letalität.*Siehe auch Abschnitt „KAMIR-NIH-Register“; [#]Adjustiert nach Patienten-, angiographischen und prozeduralen Charakteristika sowie anhand von Propensity-Scores.

⇒ **Vorgehen:** In der multizentrischen CULPRIT-SHOCK Studie wurden 706 IKS-Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung randomisiert einer der beiden Revaskularisations-Strategien unterzogen: entweder einer PCI nur der „culprit-lesion“ mit einer späteren, abgestuften Revaskularisation der „non-culprit-lesion“, oder einer sofortigen Mehrgefäß-PCI.

⇒ Der **primäre Endpunkt** war die Kombination von Letalität oder schwerem, RRT-pflichtigem Nierenversagen.

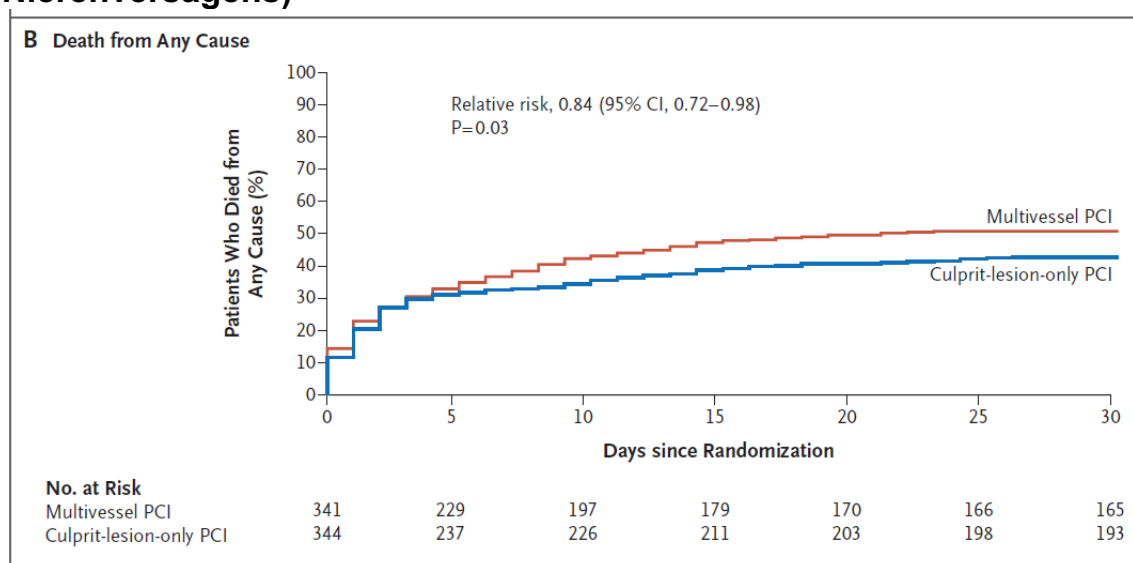
⇒ **Ergebnisse:**

→ **Nach 30 Tagen** war der primäre Endpunkt – Tod oder RRT – bei 45,9 % der Patienten der „culprit-lesion-only“-PCI-Gruppe und bei 55,4 % der Mehrgefäß-PCI-Gruppe eingetreten (RR 0,83 [95%KI 0,71-0,96]; p = 0,01). Das relative Risiko für die 30-Tage-Letalität (Abb. 5.2.1.) betrug in der „culprit-lesion-only“-PCI-Gruppe 0,84 ([95%KI 0,72-0,98]; p = 0,03) und das für die 30-Tage-RRT 0,71 ([95%KI 0,49-1,03];

p = 0,07). Kein Unterschied in den beiden Gruppen fand sich bezüglich der Zeit bis zur hämodynamischen Stabilisierung, des Risikos und der Dauer einer Katecholamintherapie, der Troponin T- und CK-Spiegel, der Blutungsrate und des Schlaganfall-Risikos. Die Autoren schlussfolgerten aus den Ergebnissen, dass IKS-Patienten mit Mehrgefäßerkrankung mit einer „culprit-lesion-only“-PCI ein geringeres Risiko für Tod und Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie innerhalb von 30 Tagen haben als diejenigen mit einer Mehrgefäß-PCI.

→ **Nach einem Jahr**(199) betrug die Letalität in der „culprit-lesion-only“-PCI-Gruppe 50,0 % und in der Mehrgefäß-PCI-Gruppe 56,9 % (172 / 344 vs 194 / 341; RR 0,88 [95%KI 0,76 – 1.101]). Die Reinfarktrate lag in der „culprit-lesion-only“-PCI-Gruppe bei 1,7 % und in der Mehrgefäß-PCI-Gruppe bei 2,1 % (RR 0,85 [95%KI 0,29 – 2,50]). Koronarrevaskularisationen wurden häufiger in der „culprit-lesion-only“-PCI-Gruppe (32,3 %) als in der Mehrgefäß-PCI-Gruppe (9,4 %) durchgeführt (RR 3,44 [95%KI 2,39 – 4,45]). Die insgesamt geringe Rehospitalisationrate war ebenfalls in der „culprit-lesion-only“-PCI-Gruppe höher (5,2 %) als in der Mehrgefäß-PCI-Gruppe (1,2 %; RR 4,46 [95%KI 1,53 – 13,04]).

Abbildung 5.2.I.
Culprit-SHOCK Studie: Ereignisrate „Letalität“ des primären kombinierten Endpunktes (Tod oder Auftreten eines schweren, RRT-pflichtigen Nierenversagens)



Legende zur Abbildung 5.2.I.: Erläuterungen siehe Text. Aus(5).

<p>Empfehlung 5.2.4.A. Nur Infarktgefäß- vs. Mehr-Gefäß-pPCI</p> <p>Beim Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und mehreren relevanten Stenosen (>70%) soll im Rahmen der Akutrevaskularisation nur die Infarkt-verursachende Läsion („culprit lesion“) behandelt werden.</p> <p>*(5, 199)</p> <p>Abstimmung: 10/10; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑↑ / 1+++*</p>
---	--------------------

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 5.2.4.A.**
 * Die derzeitige Evidenz aus **Register-Studien** zeigt die Tabelle 5.2.I., inklusive der post-hoc-Analyse der IABP-SHOCK II-Studie(198).

* Die **Leitlinien-Empfehlungen** wurden alle noch ohne Kenntnis der Ergebnisse der CULPRIT-SHOCK-Studie ausgesprochen.

⇒ Die **STEMI-Leitlinien der ESC**(17) empfehlen mit der höchsten Empfehlungsklasse, die primäre PCI auf das Infarkt-Gefäß (IRA) zu limitieren (**I/A**), bei IKS-Patienten ist jedoch auch die PCI der Non-IRA-Stenosen in Betracht zu ziehen (**Ia/C**). Nach der Publikation der CULPRIT-SHOCK-Studie(5) verfaßte die Leitliniengruppe ein **ergänzendes Standpunkt-Papier**(200) unter Berücksichtigung der CULPRIT-SHOCK-Ergebnisse:

Bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock infolge STEMI und NSTEMI sollte routinemäßig die primäre PCI auf die Infarktarterie (IRA) beschränkt werden.

Eine sofortige Mehrgefäß-PCI kann gerechtfertigt sein, falls die IRA schwer zu identifizieren oder initial inkorrekt definiert worden ist oder falls mehrere Culprit-Lesions identifiziert werden.

Eine sofortige Mehrgefäß-PCI kann in ausgewählten Fällen gerechtfertigt sein, falls eine hochgradige, Fluss-limitierende Non-IRA-Stenose ein großes Myokardareal gefährdet.

Eine Stufen-Non-IRA-PCI könnte eine Option sein, sorgfältig Nutzen und Risiko der Maßnahme abwägend.

Die **Europäische Myokardrevaskularisations-Leitlinien**(151) konstatieren, dass sowohl bei NSTEMI- als auch bei STEMI-Patienten mit kardiogenem Schock eine pPCI von Non-IRA-Arterien nicht empfohlen wird (**III/A**). Vor der Krankenhausentlassung sollte bei STEMI-Patienten mit Mehrgefäß-erkrankung eine Routine-Revaskularisation in Betracht gezogen werden (**Ia/A**).

⇒ Die **fokussierte Aktualisierung der Amerikanischen pPCI-STEMI-Leitlinie**(187) stellt fest, dass eine PCI einer Non-Infarkt-Arterie bei ausgewählten hämodynamisch stabilen Patienten mit STEMI und Mehr-Gefäß-Erkrankung in Betracht gezogen werden kann, entweder im Rahmen der pPCI oder als geplante stufenweise Prozedur (**Ib/B-R („Randomized“)**).

* Die **IKS-Leitliniengruppe** spricht sich in Anbetracht der Ergebnisse der aktuellen CULPRIT-SHOCK-Studie für die „Culprit Lesion“-Lösung aus. Bei subtotaler Koronarstenose oder einem verzögerten Fluss in Nicht-Culprit-Läsionen kann nach Meinung der IKS-Leitliniengruppe im Einzelfall eine Revaskularisation auch in einem Nicht-Culprit-Gefäß in Erwägung gezogen werden.

5.2.5. Revaskularisation bei komplexem Koronarbefund und nicht erfolgreicher PCI

• **Herz-Team:** Zur optimalen Behandlung des IKS-Patienten ist die Kooperation von Kardiologe und Herzchirurg im Herz-Team sowie die Integration des Behandlungsteams in einem Herzinfarkt-Netzwerk zwingend erforderlich!

• **Linkskoronare Hauptstammstenose und / oder Mehrgefäß-erkrankung:** Häufig haben IKS-Patienten eine linkskoronare Hauptstammstenose oder eine Mehrgefäß-erkrankung mit kritischen Stenosen in mehreren Koronarästen: Sowohl in der IABP-SHOCK II-Studie – Rekrutierungsphase 2009 - 2012 -(4) als auch in der CULPRIT-SHOCK Studie(5) – Rekrutierungsphase 2013 – 2017 - hatten ca. 9 % der Patienten eine linkskoronare Hauptstammstenose und mehr als 50 % eine koronare Drei-Gefäß-erkrankung. Diese Patienten stellen für die Revaskularisation eine besondere Herausforderung dar, da deren Letalitäts-Risiko deutlich höher ist als das der Patienten mit koronarer 1-Gefäß-erkrankung(158).

• **CABG:** In der SHOCK-Studie(6) waren von den 152 IKS-Patienten in der Revaskularisationsgruppe zunächst 64 % mit pPCI und 36 % mit CABG behandelt worden. Die 30-Tage-Letalität der 75 mittels pPCI behandelten Patienten lag bei 45,3 % und die der 57 mittels CABG behandelten Patienten (einschließlich derjenigen sieben mit vorausgegangener pPCI) bei 42,1 %.

- Die **Situation in Deutschland** im Zeitraum 2009 – 2013 spiegelt das prospektive ALKK-Angiographie-Register(148) wider, das in 41 Krankenhäusern 2.818 IKS-Patienten (mittleres Alter 71 Jahre, 27 % Frauen) eingeschlossen hat. 85,9 % der koronarangiographierten Patienten wurden mittels pPCI behandelt und 4,2 % mittels CABG. Die Krankenhaus-Sterblichkeit der pPCI-Gruppe lag bei 42,0 % und die der CABG-Gruppe sogar nur bei 21,7 %!

<p>Empfehlung 5.2.5.A. Komplexer Koronarbefund oder nicht erfolgreiche pPCI Bei komplexem Koronarbefund soll in Absprache von Kardiologe und Herzchirurg eine unverzügliche Revaskularisation entweder als pPCI oder als CABG und bei nicht erfolgreicher pPCI als CABG angestrebt werden*(6) Abstimmung: 10/10; 6/6 der Delegierten</p>	↑↑ / 1+*
--	----------

* **KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 5.2.5.A.**

* Die **Europäischen Myokardrevaskularisations-Leitlinien** (151) empfehlen bei STEMI-Patienten mit anhaltender Ischämie und großen gefährdeten Myokardarealen, eine CABG in Betracht zu ziehen, falls eine PCI der IRA-Arterie nicht durchgeführt werden kann (**Ila/C**). Im Falle eines der PCI nicht zugängigen Koronarbefundes wird bei kardiogenem Schock die Notfall-CABG empfohlen (**I/B**).

* Die **IKS-Leitliniengruppe** ist der Meinung, dass beim IKS-Patienten mit komplexem Koronarbefund im individuellen Fall die Wahl des Revaskularisations-Vorgehens - pPCI oder CABG - im Dialog von Kardiologen und Herzchirurgen im Herz-Team zu treffen ist. Trotz des hohen Letalitätsrisikos des IKS-Patienten sollte eine operative Versorgung durch die Herzchirurgie als erfolgversprechendstes Verfahren im individuellen Fall angestrebt werden.

5.2.6. Begleit-Therapie der primären Perkutanen Koronarintervention (pPCI) mit gerinnungsaktiven Substanzen

• **Rationale:** Gerinnungskaskaden kennzeichnen das Phänomen der koronaren Plaqueruptur und des akuten, zum Infarkt führenden Koronargefäßverschlusses(201). Insofern ist es mit der alleinigen Reperfusion/Revaskularisation - ob pPCI, CABG oder systemische Fibrinolyse - nicht getan: das Risiko des neuerlichen Infarktgefäßverschlusses infolge einer akuten Thrombose im Kurz- und Langzeitverlauf muss minimiert werden! Dazu dient die begleitende Behandlung der pPCI mit gerinnungsaktiven Substanzen, im Wesentlichen mit Thrombozyten-Funktionshemmern und Antikoagulantien(130).

• **Europäische und amerikanische Leitlinienempfehlungen zur pPCI-Begleittherapie mit gerinnungsaktiven Substanzen:** Da im Folgenden häufig beim IKS-Patienten ein identisches Vorgehen wie beim Patienten mit STEMI/NSTEMI ohne Schock empfohlen wird, sollen die relevanten Empfehlungen an dieser Stelle kurz skizziert werden. Die unterschiedlichen Klammern beziehen sich auf die jeweiligen Leitlinien.

⇒ **Myokardrevaskularisations-Leitlinie der ESC (Empfehlungen)**(151), siehe dort auch weiterführende Literatur; **STEMI-Leitlinie der ESC [Empfehlungen]**(17); **2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS [[Empfehlungen]]**(202) und **ACS-ohne-STEMI-Leitlinie der ESC (Empfehlungen)**(16):

→ **pPCI-STEMI-Patienten:** Standard mit höchster Empfehlungsklasse ist die duale Plättchenhemmung – Kontraindikationen ausgeschlossen – und die parenterale Gabe eines Antikoagulans mit

a) **ASS** (I/A), (I/B); Initialdosis 150-300 mg p.o. oder 75-250 mg i.v., gefolgt von 75-100 mg täglich als Langzeitbehandlung (I/A);

b) **P2Y₁₂-Inhibitor** (I/A), (I/A) zusätzlich zu ASS, beginnend beim medizinischen Erstkontakt, für 12 Monate, falls keine Kontraindikationen wie exzessives Blutungsrisiko vorliegen; entweder mit **Prasugrel** (I/A), (I/A) oder mit **Ticagrelor** (I/A), (I/A) oder – nur für den Fall, dass Prasugrel oder Ticagrelor nicht verfügbar oder kontraindiziert ist - mit **Clopidogrel** (I/A), (I/A). **Cangrelor** kann in Betracht gezogen werden bei Patienten, welche keinen P2Y₁₂-Inhibitor erhalten haben (IIb/A), (IIb/A). Bei Patienten mit Herzinfarkt und hohem Ischämierisiko kann in der Langzeitbehandlung über 12 Monate hinaus dem Einsatz von Ticagrelor 2 x 60 mg/d zusätzlich zu Aspirin der Vorzug vor Clopidogrel oder Prasugrel gegeben werden [IIb/B].

c) Ein **GPIIb/IIIa-Antagonist** sollte in Betracht gezogen werden als Rettungsmaßnahme („bailout“) oder bei „no reflow“ oder bei thrombotischen Komplikationen (IIa/C), (IIa/C); bei Patienten ohne P2Y₁₂-Inhibitoren kann bei Durchführung einer PCI die Gabe eines GPIIb/IIIa-Antagonisten in Betracht gezogen werden (IIb/C).

d) Ein **Antikoagulans** soll bei allen IKS-Patienten während der PCI zusätzlich zur Antiplättchen-Therapie gegeben werden (I/A), (I/C): **unfraktioniertes Heparin** (I/C), (I/C – routinemäßig gegeben), **Enoxaparin** (IIa/B), (IIa/A) oder **Bivalirudin** (IIb/A), (IIa/A). Bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie kann alternativ **Bivalirudin** gegeben werden (I/C). Der Einsatz von Fondaparinux bei pPCI wird nicht empfohlen [III/B].

→ **PCI bei Patienten mit NSTEMI-ACS:** Standard mit höchster Empfehlungsklasse ist die duale Plättchenhemmung – Kontraindikationen ausgeschlossen – und die parenterale Gabe eines Antikoagulans mit

a) **ASS** (I/A) - Initialdosis 150-300 mg p.o. oder 75-250 mg i.v., gefolgt von einer Langzeit-Erhaltungsdosis von 75-100 mg -, (I/A) - Initialdosis 150-300 mg p.o. oder 80-150 mg als i.v.-Bolus, gefolgt von 75-100 mg p.o. täglich als Langzeitbehandlung.

b) **P2Y₁₂-Inhibitor** zusätzlich zu ASS für 12 Monate, falls keine Kontraindikationen wie exzessives Blutungsrisiko vorliegen (I/A) (I/A), entweder mit **Prasugrel** (I/B) – bei Patienten vor PCI ohne vorbestehende P2Y₁₂-Inhibitor-Medikation, Initialdosis 60 mg, anschließend 10 mg/d -, (I/B) - bei Patienten vor PCI, Initialdosis 60 mg, 10 mg/d -, oder mit **Ticagrelor** (I/B) – unabhängig von einer vorausgegangenen P2Y₁₂-Inhibitor-Medikation, Initialdosis 180 mg, gefolgt von 2 x 90 mg/d -, (I/B) – bei Patienten mit mittelgradigem oder hohem Risiko für ischämische Ereignisse wie erhöhtes cTn, unabhängig von der Initialbehandlung einschließlich der mit Clopidogrel vorbehandelten Patienten; dann Absetzen von Clopidogrel bei Beginn mit Ticagrelor, Initialdosis 10 mg, gefolgt von 2 x 90mg/d -, oder mit **Clopidogrel** (I/B) - allerdings nur für den Fall, dass Prasugrel oder Ticagrelor nicht verfügbar oder kontraindiziert ist; Initialdosis 600 mg, dann 75 mg/d , bzw. (I/B) - allerdings nur für den Fall, dass Prasugrel oder Ticagrelor nicht verfügbar oder kontraindiziert ist oder bei Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation; Initialdosis 300-600 mg, gefolgt von 75mg/d. Nicht empfohlen wird die Vorbehandlung mit **Prasugrel** bei Patienten, bei denen die Koronaranatomie nicht bekannt ist ((III/B) (III/B)). **Cangrelor** kann in Betracht gezogen werden bei Patienten mit geplanter PCI, welche bisher keinen P2Y₁₂-Inhibitor erhalten haben (IIb/A), (IIb/A). Bei Patienten unter dualer Plättchentherapie, welche ein überdurchschnittliches Risiko für das Auftreten einer

gastrointestinalen Blutung haben - zur Definition siehe(16) - wird die Kombination mit einem PPI empfohlen (**I/B**).

c) **GPIIb/IIIa-Antagonisten** sollten in Betracht gezogen werden als Rettungsmaßnahme („bailout“) oder bei thrombotischen Komplikationen (**IIa/C**), (**IIa/C**). Nicht empfohlen wird die Vorbehandlung mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren bei Patienten, bei denen die Koronaranatomie nicht bekannt ist (**III/B**), (**III/B**).

d) Ein **Antikoagulans** soll bei allen IKS-Patienten während der PCI zusätzlich zur Antiplättchen-Therapie gegeben werden (**I/A**), wobei das Antikoagulans der Wahl entsprechend des Ischämie- und Blutungsrisikos und entsprechend des Wirksamkeits-Sicherheitsrisikos ausgesucht werden soll (**I/C**). **Unfraktioniertes Heparin** wird als Antikoagulans für die PCI empfohlen (**I/C**), bzw. nur bei denjenigen (**I/B**), die bisher kein Antikoagulans erhalten haben; Dosierung 70-100 IU/kg i.v. bzw. 50-70 IU/kg bei gleichzeitiger Gabe eines GPIIb/IIIa-Inhibitors. **Bivalirudin** - 0,75 mg/kg als Bolus, gefolgt von 1,75 mg/kg/h für bis zu 4 h nach der Prozedur(203) - wird während der Prozedur als Alternative zu unfraktioniertem Heparin empfohlen (**IIb/A**), in Verbindung mit einem GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (**IIb/A**). Bei mit **Fondaparinux** (2,5 mg/d s.c.) – mit dem günstigsten Nutzen-Sicherheits-Profil - behandelten Patienten (**I/B**) wird zur PCI eine Einzeldosis unfraktionierten Heparins (85 IU/kg, oder 60 IU/kg bei begleitender Gabe eines GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten) empfohlen (**I/B**). Bei mit subkutanem **Enoxaparin** vorbehandelten Patienten sollte Enoxaparin zur PCI in Betracht gezogen werden (**IIa/B**) (**I/B**). Ein **Absetzen der Antikoagulation** sollte nach der invasiven Prozedur in Betracht gezogen werden, falls die Antikoagulation nicht anderweitig indiziert ist (**IIa/C**) (**IIa/C**). Ein **Umsetzen** von unfraktioniertem Heparin auf niedermolekulares Heparin wird nicht empfohlen (**III/B**) (**III/B**).

⇒ **Amerikanische Stellungnahme zum kardiogenen Schock(58):**

→ Die Stellungnahme empfiehlt die **duale Anti-Plättchen-Therapie** ohne Unterbrechung nach PCI bei allen Patienten mit kardiogenem Schock ohne ernste Blutungskomplikationen. In Situationen, in denen eine orale Gabe von Thrombozyten-Funktionshemmern nicht möglich ist oder Bedenken bezüglich der adäquaten enteralen Resorption bestehen, kann der Einsatz eines intravenös applizierbaren GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten oder des intravenös verfügbaren P2Y₁₂-Inhibitors Cangrelor in Betracht gezogen werden.

→ Bezüglich der Antikoagulation bei IKS-Patienten mit pPCI konstatiert die Stellungnahme, dass das optimale Antikoagulations-Management noch unklar ist. Sie unterstützt die Empfehlungen der PCI-Leitlinien zur Behandlung der Patienten ohne kardiogenen Schock. Bei Patienten, die eine kontinuierliche Antikoagulation nach PCI benötigen, bevorzugt die Stellungnahme in Anbetracht der hohen Prävalenz von akutem Nieren- und Leberversagen bei IKS-Patienten die Gabe von unfraktioniertem Heparin.

• **Thrombozyten-Funktionshemmer: Allgemeine Aspekte**

⇒ **Rationale:**

→ Thrombozyten sind entscheidend an der **Gerinnelbildung bei Patienten mit Akuten Koronaren Syndromen** beteiligt und daher ein wichtiger Angriffspunkt bei der antithrombotischen Therapie. Zur Zeit stehen folgende Thrombozyten-Funktionshemmer für die klinische Anwendung zur Verfügung: Acetylsalicylsäure, die Thienopyridine (P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, ADP-Rezeptor-Antagonisten) Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor und Cangrelor sowie die Glycoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten.

→ Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die **Evidenzlage** für die günstigen Wirkungen überwiegend von stabilen Herzinfarktpatienten stammt. Über den Einsatz zur Sekundärprävention nach ACS berichtet eine aktuelle Netzwerk-Meta-Analyse (196.057 Patienten, 47 Studien) (204): ASS senkte signifikant die kardiovaskuläre Letalität (OR 0,80 [95%KI 0,72-0,89]), ebenso die Kombinationen von ASS + Clopidogrel (OR 0,77 [95%KI 0,65-0,91]), ASS + Ticagrelor (OR 0,64 [95%KI 0,52-0,77]), ASS + Prasugrel (OR 0,71 [95%KI 0,56-0,89]) und ASS + Clopidogrel + sehr niedrig dosiertes Rivaroxaban (OR 0,66 [95%KI 0,49-0,89]). Im Vergleich zur ASS-Monotherapie waren nur die Kombinationen von ASS und Ticagrelor (OR 0,80 [95%KI 0,68-0,93]) sowie ASS + Clopidogrel + sehr niedrig dosiertes Rivaroxaban (OR 0,66 [95%KI 0,49-0,89]) wirksamer, nicht aber die Kombinationen ASS + Clopidogrel (OR 0,96 [95%KI 0,85-1,09]) sowie ASS + Prasugrel (OR 0,89 [95%KI 0,72-1,08]). Im Vergleich zur ASS-Monotherapie fanden sich gravierende Blutungen signifikant häufiger bei der Kombination von ASS + Clopidogrel (OR 0,143 [95%KI 1,19-1,73]), ASS + Ticagrelor (OR 1,59 [95%KI 1,28-1,97]), ASS + Prasugrel (OR 1,93 [95%KI 1,42-2,62]) und ASS + Clopidogrel + sehr niedrig dosiertes Rivaroxaban (OR 4,96 [95%KI 2,52-9,77]). Eine retrospektive Analyse eines englischen STEMI-Registers(205) fand dagegen bei der dualen Plättchentherapie mit ASS und Clopidogrel bzw. Prasugrel bzw. Ticagrelor nur für die ASS-Kombination mit Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel eine geringere 30-Tage- und Einjahres-Letalität (OR 0,87 [95%KI 0,78-0,97]; p = 0,014 und OR 0,89 [95%KI 0,82-0,97]; p = 0,011), nicht aber mit Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel (OR 1,07 [95%KI 0,95-1,21]; p = 0,237 und OR 1,058 [95%KI 0,96-1,16]; p = 0,247). Beim direkten Vergleich war Ticagrelor mit einer höheren 30-Tage- und Einjahres-Letalität verknüpft als Prasugrel (OR 1,22 [95%KI 1,03-1,44]; p = 0,020 und OR 1,19 [95%KI 1,04]; p = 0,01).

→ Zu beachten ist auch die beobachtete **eingeschränkte gastrointestinale Absorption** dieser Medikamentengruppen bei Patienten mit akutem Herzinfarkt, möglicherweise noch verstärkt bei IKS(58).

→ Und schließlich werden P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten (Thienopyridine) von einem oder mehreren **Cytochrom-P₄₅₀-Isoenzymen** metabolisiert. Wissend um die verminderte orale Absorption der Thienopyridine muss bei der Therapie der IKS-Patienten mit Medikamenten mit potentiell starker induktorischer oder inhibitorischer Wirkung auf das Cytochrom-P450-System mit Wirkungsverlusten, aber auch mit erhöhten Blutungskomplikationen gerechnet werden(206).

• **Thrombozyten-Funktionshemmer: Acetylsalicylsäure (ASS)**

Acetylsalicylsäure (ASS) wirkt über die Hemmung der Thromboxansynthese. Mit einer Loading dose von 250-500 mg i.v. lässt sich innerhalb von 10 Minuten eine effektive Thrombozytenaggregations-Hemmung erzielen. ASS verbessert sowohl bei STEMI- als auch bei NSTEMI-ACS-Patienten die Prognose(207).

⇒ **ASS bei ACS-Patienten:** Die ACUTE-Studie(207) verglich bei 270 Patienten mit ACS den Wirksamkeitseintritt von 250 oder 500 mg ASS intravenös mit dem der oralen Gabe von 300 mg auf die Thrombozytenaggregationshemmung. Sowohl ASS 250 mg und 500 mg i.v. hemmten die Thromboxanbildung und die Thrombozytenaggregationshemmung innerhalb von 5 Minuten sehr viel stärker als oral gegebenes ASS in einer Dosis von 300 mg. Blutungskomplikationen waren nicht unterschiedlich.

Empfehlung 5.2.6.A. ASS	↑↑ / EK
--------------------------------	---------

ASS soll mit einer Initial-Dosis von 250-500 mg intravenös gegeben werden, gefolgt von einer Dauertherapie von 100 (75-325) mg/d p.o., unabhängig von der durchgeführten Reperfusion- und / oder Revaskularisationstherapie.

Konsentiert: 8/8; 6/6 der Delegierten

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 5.2.6.A.**

** Die IKS-Leitliniengruppe ist der Meinung, dass die Ergebnisse der ACUTE-Studie(207) auch auf die Subgruppe der IKS-Patienten übertragbar sind; dies umso mehr, als die gastrointestinale Arzneimittelresorption bei Patienten mit kardiogenem Schock eingeschränkt sein kann (Kap. 10.4.1).*

• Thrombozyten-Funktionshemmer: P2Y₁₂-Inhibitoren

P2Y₁₂-Inhibitoren (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor) hemmen die ADP-induzierte Thrombozyten-Aggregation und sind daher synergistisch mit ASS wirksam.

⇒ **Substanzcharakteristika:** siehe(151). Etwas ausführlicher soll im Folgenden auf das intravenös zu applizierbare Cangrelor eingegangen werden.

→ **Cangrelor** ist ein intravenöser Inhibitor des P2Y₁₂-Rezeptors der Thrombozyten, der innerhalb weniger Minuten nach Bolus-Gabe zu einer vollständigen Inhibierung der ADP-vermittelten Thrombozytenaggregation führt(208). Durch seine kurze Halbwertszeit von 3 - 6 Minuten ist eine Erholung der Thrombozytenfunktion nach Beendigung der Infusion innerhalb von 1 – 2 Stunden zu erwarten. Ein Vorteil ist seine unabhängig von Alter, Geschlecht und Nierenfunktion gut vorhersagbare Wirkung(209). In einer Meta-Analyse dreier großer Studien führte Cangrelor bei Patienten mit niedrigem ischämischen Risiko zu einer Verringerung ischämischer Ereignisse innerhalb der ersten 48 Stunden nach PCI(210). Die oben genannten pharmakologischen Eigenschaften machen Cangrelor zu einer attraktiven Therapieoption bei mittels PCI behandelten Patienten mit kardiogenem Schock. Insbesondere bei intubierten und beatmeten Patienten und / oder solchen nach Reanimation(211) kann mit Cangrelor eine optimale Thrombozytenhemmung zum Zeitpunkt der PCI erzielt werden, was mit den zur Verfügung stehenden oralen Substanzen Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor nicht möglich ist. Idealerweise sollte Cangrelor mit Ticagrelor kombiniert werden, dabei sind keine Probleme bezüglich der Rezeptorbesetzung bzw. der Effektivität von Ticagrelor zu erwarten.

⇒ **ADP-Rezeptor-Antagonisten bei IKS-Patienten im Vergleich (Post Hoc-Analysen):**

→ **Prasugrel vs. Clopidogrel - ISAR-SHOCK-Register:** Bei den 145 Infarktpatienten mit kardiogenem Schock(212) erbrachte der Vergleich bei 50 mit Prasugrel und 95 mit Clopidogrel behandelten Patienten eine geringere 30-Tage-Letalität in der Prasugrel-Gruppe als in der Clopidogrel-Gruppe (30 % vs. 50,5%; HR 0,51 [95%KI 0,29-0,92]; p = 0,025). Kein signifikanter Unterschied fand sich im Auftreten von Herzinfarkten (p = 0,233), Stent-Thrombosen (p = 0,306) und gravierenden Blutungen (p = 0,571). In der Multivarianzanalyse zeigte sich im Trend eine geringere 30-Tage-Sterblichkeit in der Prasugrel-Gruppe (HR 0,57 [95%KI 0,31-1,03]; p = 0,06).

→ **Clopidogrel vs. Prasugrel / Ticagrelor - IABP-SHOCK II-Studie –:** Bei den 483 analysierbaren Patienten(213) erhielten 373 (77,2%) Patienten Clopidogrel und 110 (22,8%) Patienten entweder Prasugrel oder Ticagrelor. Das adjustierte Sterberisiko war in der Prasugrel- / Ticagrelor- und Clopidogrel-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,83 [95%KI 0,59-1,19]; p_{adj} = 0,31), ebenso wenig wie

die Rate der GUSTO-Blutungen (14,3% vs. 16,4%; HR 0,91 [95%KI 0,55-1,5]; $p_{adj} = 0,7$).

→ **Cangrelor vs. orale P2Y₁₂-Inhibitoren - eine Matched-Pair-Analyse:**
Randomisierte Studien zum Einsatz von Cangrelor beim kardiogenem Schock liegen nicht vor. In einer größeren retrospektiven Matched Pair Analyse mit Patienten aus einem Register und denen der IABP-Shock II Studie zeigte sich für Cangrelor ein Hinweis für eine verbesserte Prognose(214).

<p>Empfehlung 5.2.6.B.</p> <p>ADP-Rezeptor-Antagonisten bei pPCI mit Stenting</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein ADP-Rezeptorantagonist soll bei pPCI mit Stenting gegeben werden. Konsentiert: 8/8; 6/6 der Delegierten • Die Wahl des ADP-Antagonisten soll sich an den aktuellen Empfehlungen der ESC-Leitlinien (STEMI, NSTEMI-ACS) orientieren. Konsentiert: 10/10; 6/6 der Delegierten • Die Therapie soll über 12 Monate fortgesetzt werden. Konsentiert: 8/8; 6/6 der Delegierten 	<p>↑↑↑ / EK</p>
---	-----------------

<p>Empfehlung 5.2.6.C.</p> <p>ADP-Rezeptor-Antagonisten bei pPCI ohne Stenting</p> <p>In Analogie zu den Empfehlungen bei Myokardinfarkt ohne Schock soll auch nach alleiniger Ballonangioplastie ein ADP-Rezeptorantagonist bei der Intervention verabreicht werden. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑↑ / EK</p>
--	-----------------

*** KOMMENTAR ZU DEN EMPFEHLUNGEN 5.2.6.B. und 5.2.6.C.:**

⇒ Die **IKS-Leitliniengruppe** entschied sich dafür, die Empfehlungen der ESC-Leitlinien zu STEMI(17), ACS ohne STEMI(16) und Myokardrevaskularisation(151) auf die Behandlung des Patienten mit Infarkt-bedingtem kardioogenen Schock zu übertragen, insbesondere auch deswegen, weil diese Leitlinien bei ihren speziellen Empfehlungen zum kardiogenen Schock keine abweichenden Empfehlungen machen.

• Thrombozyten-Funktionshemmer: Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (GP IIb/IIIa-RA)

⇒ Die intravenöse Gabe von **Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (GP IIb/IIIa-RA)** bewirkt die effektivste und vollständigste Hemmung der Thrombozytenfunktion. Die umfangreichsten Erfahrungen zum PCI-Einsatz bei STEMI-Patienten - insbesondere beim IKS (Abb. 5.2.II.) - liegen für den monoklonalen Antikörper **Abciximab** vor(162, 215–223).

⇒ Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (GP IIb/IIIa-RA) bei IKS – Non-RCTs:

→ Mehrere retrospektive Auswertungen finden eine Verbesserung des Koronarflusses und eine Senkung der Sterblichkeit bei Einsatz von Abciximab im IKS (Abb. 5.2.II.). Ein wesentlicher Anstieg der schweren Blutungskomplikationen war dabei nicht zu beobachten.

→ In einer retrospektiven monozentrischen Analyse(221) unter Einbeziehung von 261 ACS-Patienten mit kardiogenem Schock und / oder nach kardiopulmonaler Reanimation waren 170 Patienten mit und 91 Patienten ohne GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten zusätzlich zur interventionellen Standardtherapie behandelt worden. Die

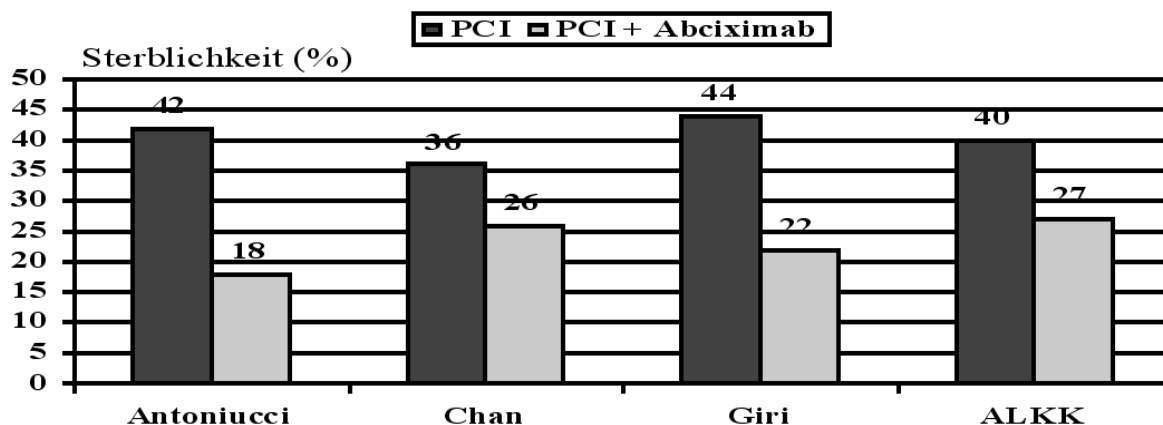
nicht-adjustierte 30-Tage- und Ein-Jahres-Letalität waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (46,5 % vs. 54,9 % bzw. 53,5 % vs. 61,1 %). Nach Adjustierung lagen allerdings 30-Tage- und Ein-Jahres-Letalität in der Gruppe mit GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten-Behandlung signifikant niedriger als in der Gruppe ohne: 30-Tage-Letalität: aOR 0,41 [95%KI 0,20-0,84]; P 0,015; Ein-Jahres-Letalität: HR 0,62 [95%KI 0,39-0,97]; p = 0,037.

⇒ **PRAGUE-7-Studie - Abciximab bei IKS:** In diese multizentrische RCT(218) wurden 80 IKS-Patienten mit pPCI eingeschlossen, die geplant entweder Standard-Therapie plus Abciximab (100 %) (Bolus + 12-h-Infusion) vor der Herzkatheteruntersuchung oder Standard-Therapie ohne Abciximab (in realiter erhielten 35,5% der Patienten dieser Gruppe Abciximab) erhielten. Der kombinierte primäre 30-Tage-Endpunkt (Tod + Re-Infarkt + Schlaganfall + neu aufgetretenes schweres Nierenversagen) trat bei 42,5% der Abciximab-Gruppe und bei 27,5% der Kontrollgruppe auf (p = 0,24). Der Koronarfluss – gemessen als TIMI-Fluss – war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Die LV-Auswurfraction der Überlebenden nach 30 Tagen war $44 \pm 11\%$ in der Abciximab-Gruppe und $41 \pm 12\%$ in der Kontroll-Gruppe (p = 0,205). Bei der Häufigkeit gravierender Blutungskomplikationen (17,5% vs. 7,5%; p = 0,310) ergab sich kein signifikanter Unterschied, allerdings war der Prozentsatz in der Abciximab-Gruppe doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe. Aufgrund der geringen Patientenzahl schließen diese Ergebnisse allerdings eine definitive Schlussfolgerung aus, wie auch die Autoren betonen.

⇒ **Meta-Analyse prospektiver, randomisierter Studien zur frühen (Notaufnahme oder Ambulanz) vs. späten (Herzkatheterlabor) Gabe von GPIIb/IIIa-Inhibitoren(223):** In den 6 Studien mit 931 STEMI-Patienten wurde den Patienten zusätzlich zur pPCI ein GPIIb/IIIa-Inhibitor (Abciximab: 3 Studien; Tirofiban: 3 Studien) gegeben. Sowohl der Koronarfluss TIMI Grad II/III (41,7% vs. 29,8%; OR 1,69 [95%KI 1,28-2,22]; p < 0,001) als auch der Koronarfluss TIMI Grad III (20,3% vs. 12,2%; OR 1,85 [95%KI 1,26-2,71]; p < 0,001) waren in der frühen Gruppe signifikant häufiger als in der späten Gruppe. Die frühe Gabe war mit einer – allerdings nicht signifikanten - 28%igen Letalitäts-Reduktion (3,4% vs. 4,7%) gekoppelt, in Übereinstimmung mit ähnlichen Trends für die Häufigkeit von Reinfarkten und den kombinierten Endpunkt „Tod, Reinfarkt, Notfall-Revaskularisation“.

Abbildung 5.2.II.

30-Tage-Sterblichkeit bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock, behandelt mit primärer Perkutaner Koronarintervention (Stentimplantation) sowie mit und ohne adjunktive Gabe von Abciximab



Legende zur Abbildung 5.2.II.: Die Abbildung 5.IV. fasst die Ergebnisse nicht randomisierter Vergleichsuntersuchungen mit IKS-Patienten zusammen. Zusammenstellung nach(215, 219, 220, 222["ALKK"]).

<p>Empfehlung 5.2.6.D. GPIIb/IIIa Rezeptor-Antagonist</p> <p>Bei hoher Thrombuslast, thrombotischen Komplikationen und No-Reflow kann ein GPIIb/IIIa Rezeptor-Antagonist bei der Intervention verabreicht werden.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↔ / EK</p>
<p>* KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 5.2.6.D.</p> <p>* Die IKS-Leitliniengruppe entschließt sich aufgrund der unzureichenden Datenlage nur zu der „Kann“-Empfehlung, und nur für eine sehr eingeschränkte Indikationsstellung.</p>	

• **Thrombinhemmer:**

Neben den Thrombozyten ist Thrombin der wichtigste Faktor bei der Entstehung arterieller Thrombosen. Daher ist bei allen prothrombotischen Zuständen wie dem akuten Herzinfarkt und auch bei der PCI eine Thrombin-Hemmung indiziert.

⇒ Der **Standard** ist nach wie vor **unfraktioniertes Heparin**. Bei pPCI ist unfraktioniertes Heparin mit einer Ziel-ACT von 250 – 350 sec. (in der Regel i.v.-Bolusgabe von 5.000-10.000 U, 70-100 IE/kg) intravenös zu verabreichen. Die Heparin-gabe ist über 24-48 Stunden fortzusetzen.

⇒ Bei Patienten mit ACS mit und ohne ST-Hebung waren in randomisierten Studien **niedermolekulare Heparine** ebenso effektiv wie unfraktioniertes Heparin und wie Bivalirudin(224).

⇒ **Eingeschränkte Heparin-Resorption nach subkutaner Gabe bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock:** Die Wirksamkeit der subkutanen Gabe von unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem Heparin kann bei Patienten mit einem niedrigen Herzminutenvolumen oder bei Patienten, welche Vasopressoren erhalten, durch eine verminderte Resorption beeinträchtigt sein (siehe Kap. 10.4.1.). Der klinische Stellenwert dieser verminderten Resorption bei Intensivpatienten ist allerdings noch offen. Dennoch erscheint es ratsam, bei IKS-Patienten auf den Einsatz von subkutan zu applizierendem (niedermolekularem) Heparin zu verzichten.

⇒ **Unfraktioniertes Heparin:** Das bei Herzinfarkt und kardiogenem Schock am häufigsten eingesetzte Antikoagulans ist unfraktioniertes Heparin, obwohl sehr wenige Daten zum „idealen Antikoagulans“ bei dieser Patientengruppe existieren.

⇒ **Niedermolekulare Heparine** und **Fondaparinux** werden von einer aktuellen Amerikanischen Stellungnahme(58) aufgrund der hohen Prävalenz des Akuten Nierenversagens bei IKS als weniger ideal angesehen.

⇒ **Bivalirudin vs. unfraktioniertes Heparin:** Eine retrospektive Kohortenauswertung(225) von 86 mittels pPCI behandelter IKS-Patienten aus den Jahren 2003-2007 verglich die Wirksamkeit der Gabe von Bivalirudin (37 Patienten; Bolus $0,75 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$ mit nachfolgender Infusion von $1,75 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$ für die Dauer der Prozedur) allein oder mit dem GPIIb/IIIa-Antagonisten Abciximab (7 Patienten; Abciximab-Bolus $0,25 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$ mit nachfolgender Infusion von $10 \mu\text{g} \times \text{min}^{-1}$) mit der Gabe von unfraktioniertem Heparin (49 Patienten; ACT 200-250 s) und dem GPIIb/IIIa-Antagonisten (Abciximab-Bolus $0,25 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$ mit nachfolgender Infusion von $10 \mu\text{g} \times \text{min}^{-1}$). Über die Zuordnung der Patienten zu den beiden Gruppen entschied der für den jeweiligen Patienten zuständige Arzt. Bei der Analyse zeigte die Bivalirudin-Gruppe eine niedrigere Krankenhaus-Letalitätsrate (5,4% vs. 32,7%; $p = 0,002$) bei einer nicht unterschiedlichen Rate an Blutungskomplikationen (3% vs. 2,6%; $p = 0,46$). In einer Multivarianzanalyse fand sich nur für die Gabe von Bivalirudin ein günstiger Effekt auf das Auftreten gravierender kardialer Ereignisse (HR 0,3 [95%KI 0,1-0,9]; $p = 0,025$). Dennoch betonen die Autoren, dass prospektive Studien erforderlich seien, um diese retrospektiven Analysen zu bestätigen.

<p>Empfehlung 5.2.6.E. Antikoagulation</p> <p>Im Infarkt-bedingten kardioogenen Schock soll eine Antikoagulation durchgeführt werden, bezüglich der Substanzwahl unter Beachtung der hohen Prävalenz des akuten Nierenversagens bei diesen Patienten.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
<p>* KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 5.2.6.E.</p> <p><i>Die IKS-Leitliniengruppe hat bewußt auf die Empfehlung eines bestimmten Antikoagulans verzichtet. Sie weist allerdings darauf hin, dass die pPCI in der Regel mit unfraktioniertem Heparin begonnen wird und dass neben der hohen Prävalenz des akuten Nierenversagens auch die Möglichkeit einer gestörten Resorption bei subkutaner Gabe zu beachten ist.</i></p>	

5.2.7. Prognosefaktoren: Lebensalter, Geschlecht und Diabetes

• Lebensalter

Etwa jeder dritte IKS-Patient ist heutzutage 75 Jahre und älter! Deren Prognose ist zwar ungünstiger als die der jüngeren Patienten, aber auch sie profitieren von der pPCI!

⇒ **Studiendaten: SHOCK-Studie und SHOCK-Studienregister:**

→ Im Rahmen der **zehn geplanten Subgruppenanalysen in der SHOCK-Studie**(137) zeigte sich lediglich das höhere Lebensalter (>75 Jahre) als eigenständiger Risikoprädiktor einer höheren Sterblichkeit. Während der Unterschied zugunsten der frühen Revaskularisation in der Gruppe der unter 75jährigen Patienten signifikant ausfiel (30-Tage-Letalität 41,4% vs. 56,8%, RR 0,73 [95%KI 0,56-0,95]); 6-Monate-Letalität 44,9% vs. 65,0%, RR 0,70 [95%KI 0,56-0,89]), zeigte sich ab einem Alter von 75 Jahren kein Überlebensvorteil der frühen Revaskularisation (30-Tage Letalität 75,0% vs. 53,1%, RR 1,41 [95%KI 0,95-2,11]; 6-Monate-Letalität 79,2% vs. 56,3%, RR 1,41 [95%KI 0,97-2,03]).). Allerdings waren nur 56 (18,5%) der Patienten ≥ 75 Jahre.

→ Im Gegensatz zur Primärauswertung (30-Tage- und 6-Monate-Letalität) der SHOCK-Studie(6) konnten **weiterführende Untersuchungen der SHOCK-Studie** mit einer Beobachtungsdauer bis zu 6 Jahren(138), des SHOCK-Studienregisters(226) **wie auch unabhängig hiervon**(131,227-231) den Behandlungsvorteil auch für Patienten in höherem Alter aufzeigen.

→ Im **SHOCK-Studienregister** konnten die Ergebnisse von 588 IKS-Patienten <75 Jahre mit denen von 277 IKS-Patienten ≥75 Jahre in Bezug auf frühe Revaskularisation (<18h) vs. späte/keine Revaskularisation verglichen werden(226). Ältere Patienten hatten häufiger einen vorbestehenden Infarkt, eine Herz- und Niereninsuffizienz, andere Komorbiditäten und einen ausgeprägteren Koronarbefund. Die Krankenhausletalität betrug bei den IKS-Patienten < 75 Jahre 45% (frühe Revaskularisation) vs. 61 % (späte/keine Revaskularisation) (p=0,002) und bei den IKS-Patienten ≥ 75 Jahre 48% vs. 81% (p = 0,0003). Nach entsprechender Adjustierung wurde der Nutzen der frühen Revaskularisation sowohl bei den IKS-Patienten < 75 Jahre (RR 0,76 [95%KI 0,59 - 0,99]; p = 0,045) als auch bei den IKS-Patienten ≥ 75 Jahre (RR 0,46 [95%KI 0,28-0,75]; p = 0,002) evident.

⇒ **Registerdaten aus Italien und Australien:** Retrospektive Analysen eines italienischen Zentrums(230) mit 157 mittels pPCI behandelten Patienten - ≥ 75 Jahre: n=58 (36,9%); < 75 Jahre: n=99 (63.1%) - und eines australischen Registers(231) mit 421 mittels pPCI konsekutiv behandelten Patienten - (≥ 75 Jahre: n = 122 (29%); < 75 Jahre: n = 299 (71%)) - zeigten übereinstimmend bei den ≥ 75-Jährigen eine höhere Krankenhaus-Letalität von 55% vs. 25%; p < 0,0001(230) und 48% vs. 36%; aHR 1,81 [95%KI 1,006-3,27]; p = 0,04(231), was allerdings bei der höheren Komorbidität der alten Patienten nicht verwundert. In der italienischen Studie war der prozedurale pPCI-Erfolg in beiden Altersgruppen vergleichbar (86% vs. 88%; p = 0,4), nicht aber in der australischen Registerstudie(231) (83% vs. 92%; p < 0,01). Bei der Langzeit-Letalität fand sich in der italienischen Studie(230) in der Multivarianzanalyse nur für das PCI-Versagen eine eindeutige Korrelation mit der 30-Monate(Median)-Letalität (HR 2,88 [95%KI 1,52-5,46]; p = 0,001), wohingegen sich für das Alter ≥ 75 Jahre lediglich ein Trend abzeichnete (HR 1,62 [95%KI 0,96-2,76]; p = 0,07). In der australischen Registerstudie(231) war zwar die Ein-Jahres-Letalität der ≥ 75-Jährigen als Folge der hohen Krankenhausletalität mit 55% vs. 42% signifikant (p = 0,014) höher; nach der Krankenhausentlassung zeigten beide Altersgruppen dann aber keine signifikant unterschiedliche Sterberate in den nächsten – im Mittel – drei Jahren (HR 1,2 [95%KI 0,9-1,7]; p = 0,2).

⇒ **„Nationwide Inpatient Sample“, USA, 2002 – 2011**(131): Sowohl die Propensity-gematchten (n=20.644) IKS-Patienten < 75 Jahre als auch diejenigen ≥ 75 Jahre profitierten von einer invasiven Strategie, gemessen an der Krankenhaus-Letalität (OR 0,36 [95%KI 0,33-0,39]; p < 0,0001 vs. OR 0,45 [95%KI 0,42-0,49]; p < 0,0001; Gruppenvergleich p < 0,0001).

⇒ **IABP-SHOCK II-Studie**(157): Bei den 595 mit pPCI/CABG behandelten und hinsichtlich der 12-Monate-Letalität auswertbaren IKS-Patienten betrug die Sterblichkeit der 70 (12%) Patienten im Alter < 50 Jahre 36%, die der 332 (56%) Patienten im Alter von 50 – 75 Jahren 46% und die der 193 (32%) Patienten im Alter > 75 Jahre 66 %.

Empfehlung 5.2.7.A. Lebensalter	↑ / EK
--	---------------

<p>Auch bei Patienten > 75 Jahre sollte nach individueller Abwägung eine frühzeitige Revaskularisation durchgeführt werden. Konsentiert: 6/6 der Delegierten</p>	
---	--

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 5.2.7.A.**

** Die IKS-Leitliniengruppe betont bei ihrer Empfehlung 5.2.7.A. die individuelle Abwägung einer frühzeitigen Revaskularisation unter Einbeziehung positiver Komponenten wie Mobilität, Autonomie und soziale Integration und negativer Komponenten wie Frailty, Immobilität und Pflegebedürftigkeit.*

• Geschlecht

Die vorhandenen Studiendaten belegen die vergleichbare Wirksamkeit der frühen Revaskularisation bei Patientinnen und Patienten.

⇒ **Studiendaten: SHOCK-Studienregister:** Von 884 für diese Fragestellung herangezogenen Patientinnen und Patienten mit im Vordergrund stehendem linksventrikulären Pumpversagen(232) waren 36,4 % Frauen. Die Patientinnen waren im Durchschnitt 4,6 Jahre älter und hatten eine höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie sowie Diabetes mellitus, während sich bei den Männern in der Vorgeschichte häufiger eine Raucheranamnese, früher abgelaufene Myokardinfarkte sowie eine bereits zuvor durchgeführte CABG fanden. Obwohl bei den Frauen mit kardiogenem Schock weitaus mehr ungünstige Komorbiditätseffekte vorlagen, profitierten sie in vergleichbarer Weise wie Männer von einer frühen Revaskularisationstherapie: bei einer Gesamt-Letalität von 61% war die Letalität bei denjenigen Frauen und Männern, welche zur Revaskularisation vorgesehen waren, vergleichbar (44% vs. 38%; p=0,244). Nach Adjustierung ergab sich kein signifikanter Letalitätsunterschied zwischen IKS-Patientinnen und IKS-Patienten (OR 1,03 [95%KI 0,73-1,43]; p=0,88).

⇒ **Studiendaten: „Nationwide Inpatient Sample“, USA, 2002 – 2011(131):** Die Propensity-gematchten (n=20.644) IKS-Patientinnen und IKS-Patienten profitierten in vergleichbarem Masse von einer invasiven Strategie, gemessen an der Krankenhaus-Letalität (OR 0,40 [95%KI 0,37-0,43]; p<0,0001 vs. OR 0,42 [95%KI 0,39-0,46]; p<0,0001; Gruppenvergleich p=0,33).

⇒ In der **IABP-SHOCK II-Studie(157)** in der die Patientinnen und Patienten primär mittels pPcl revaskularisiert worden waren, fand sich bei denjenigen Patientinnen (n=186; 31,3%) und Patienten (409; 68,7%) mit auswertbaren Datensätzen in Bezug auf die 12-Monate-Letalität nach Adjustierung kein signifikanter Unterschied in der Letalität zwischen Frauen (56,5%) und Männern (49,4%), obwohl Frauen signifikant älter waren.

<p>Empfehlung 5.2.7.B. Geschlecht Frauen profitieren von der Revaskularisation in gleichem Masse wie Männer. Die Empfehlung zur Revaskularisation ist Geschlechter-unabhängig. Konsentiert: 6/6 der Delegierten</p>	<p>State- ment</p>
---	-------------------------------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 5.2.7.B.**

** Die IKS-Leitliniengruppe ist aufgrund der Datenlage einstimmig der Meinung, dass sowohl IKS-Patientinnen als auch IKS-Patienten von einer pPCI in vergleichbarem Masse profitieren.*

• Diabetes mellitus:

⇒ **Studiendaten:** Im **SHOCK-Studienregister**(233) zeigten Diabetiker mit IKS ein initial höheres Ausgangsrisikoprofil. Die Krankenhaus-Überlebensrate der Diabetiker nach früher Revaskularisation im Vergleich zur Kontrollgruppe (55% vs. 19%) war ähnlich wie die der Nicht-Diabetiker (59% vs. 25%). Zwar war die nicht-adjustierte Krankenhaus-Letalität bei Diabetikern höher als bei Nicht-Diabetikern (67% vs. 58%; $p=0,007$), nach Adjustierung war dieser Unterschied jedoch nur noch im Trend vorhanden (OR 1,36 [95%KI 1,00-1,84]; $p = 0,051$). Die Autoren(233) kamen zu dem Schluss, dass Diabetiker mit IKS ein höheres Risikoprofil besitzen, dass ihre Krankenhaus-Überlebensrate aber nur marginal niedriger liegt als die der Nicht-Diabetiker und dass ihre Überlebenschance durch die frühe Revaskularisation in ähnlichem Masse verbessert werden kann wie bei Nicht-Diabetikern.

⇒ **Studiendaten „Nationwide Inpatient Sample“, USA, 2002 – 2011**(131): Sowohl die Propensity-gematchten ($n = 20.644$) IKS-Patienten ohne als auch mit Diabetes mellitus profitierten von einer invasiven Strategie, gemessen an der Krankenhaus-Letalität, Patienten mit Diabetes allerdings in geringerem Masse (OR 0,38 [95%KI 0,36-0,41]; $p < 0,0001$ vs. OR 0,46 [95%KI 0,41-0,51]; $p < 0,0001$; Gruppenvergleich $p=0,01$).

⇒ **Studiendaten:** In der **IABP-SHOCK II-Studie** (157) lag die 12-Monate-Letalität der mittels pPCI/CABG behandelten Diabetiker ($n=195$; 33%) bei 56% und die der Nicht-Diabetiker bei 49 %.

⇒ Die **IKS-Leitliniengruppe** ist aufgrund der Datenlage einstimmig der Meinung, dass sowohl Diabetiker mit IKS als auch Nicht-Diabetiker mit IKS von einer pPCI in vergleichbarem Masse profitieren. Auf die Abfassung einer Empfehlung wurde verzichtet.

5.3. Operative Koronar-Revaskularisation im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock (IKS)

5.3.1. Allgemeine Aspekte

● **CABG nur selten indiziert!** Die Methode der sofortige Revaskularisierung bei IKS ist in der Regel die pPCI (siehe Kap. 5.1. / 5.2.). Basierend auf Ergebnissen von Registern und randomisierten Studien wird derzeit eine sofortige Bypassoperation im kardiogenen Schock in weniger als 5% der Fälle durchgeführt(4, 148, 234, 235)

⇒ In der mehr als zwanzig Jahre zurückliegenden **SHOCK-Studie**(6, 7, 137) wurde der IKS-Patient dann unverzüglich mittels Bypassoperation versorgt, wenn zusätzlich zum IRA-Gefäß relevante revaskularisationspflichtige / -würdige Stenosen in Form einer schweren koronaren 3-Gefäß-Erkrankung oder einer Hauptstammstenose vorlagen.

● **Operationszeitpunkt**

⇒ **Akuter Herzinfarkt ohne Schock:**

→ **Ältere Studien:** Bei akutem Herzinfarkt ohne Schock sinkt die Operationsletalität mit dem Abstand zum Myokardinfarkt. Nach 48 – 72 Std. Stabilisierung und nachfolgender Operation im Intervall befindet sich die Operationsletalität in einer ähnlichen Größenordnung wie im Falle eines älteren abgelaufenen Myokardinfarktes. Ab dem 7. Tag besteht nach derzeitigem Kenntnisstand ein fast wieder normalisiertes Risiko(236, 237). Auch wenn randomisierte Studien fehlen, konnte auch für Patienten mit NSTEMI die Überlegenheit eines Aufschubes der OP um etwa 4 - 7 Tage, insbesondere bei stark erhöhten Herzenzymen, nachgewiesen werden(238).

→ **Aktuelle Studie:** Eine aktuelle retrospektive monozentrische Register-Analyse zeigt bei NSTEMI-Patienten kein erhöhtes Letalitätsrisiko bei CABG < 24 h(239): In diese Analyse wurden 758 NSTEMI-Patienten eingeschlossen, welche sich innerhalb von 21 Tagen einer CABG unterzogen haben (Gruppe A mit 133 Patienten: < 24 h; Gruppe B mit 192 Patienten: 24 – 72 h; Gruppe C mit 433 Patienten: > 72 h bis 21 Tage). Die Gesamt-Krankenhausletalität (5,1 %) war in den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Gruppe A: 6,0 %; Gruppe B: 4,7 %; Gruppe C: 5,1 %; $p = 0,9$). Die 5-Jahres-Überlebensrate ($73,1 \pm 1,2\%$) zeigte einen nicht-signifikanten Trend zu einer höheren Überlebensrate in der Gruppe A ($78,2 \pm 4\%$) und Gruppe C ($75,4 \pm 3\%$) im Vergleich zur Gruppe B ($63,6 \pm 5\%$; log-rank $p=0,06$). Niereninsuffizienz und KHK mit linkskoronarer Hauptstammstenose waren die unabhängigen Prädiktoren sowohl für die Krankenhaus-Letalität (OR 3,15 [95% KI 1,61-6,16]; $p = 0,001$ sowie OR 3,1 [95% KI 1,61-6,16]; $p = 0,002$) als auch für die Langzeit-Letalität (HR 1,7; $p = 0,004$ sowie HR 1,5; $p = 0,02$), wohingegen die Gabe von P2Y₁₂-Inhibitoren protektiv war (OR =0,3; $p = 0,01$). Der präoperative Schock war dagegen allenfalls im Trend ein unabhängiger Prädiktor (OR 2,56 [0,95 – 6,89]; $p = 0,06$). Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass eine Notfall-CABG innerhalb von 24 h bei NSTEMI-Patienten vergleichbare Krankenhaus- und Langzeit-Überlebensrate erzielt wie eine CABG nach 3 Tagen, trotz höheren Risikoprofils.

⇒ **Infarkt-bedingter kardiogener Schock:** Bei IKS werden als günstiges Zeitfenster für die Operation ca. 4 - 8, aber auch ca. 8-12 Stunden nach Symptombeginn für die Wiederherstellung der Koronardurchblutung angesehen, oder dann wieder ab 7 Tage nach Ereignis. Am ehesten ist wohl eine unverzügliche Rekanalisationstherapie anzustreben. Wenn eine dringliche Revaskularisation nicht möglich ist, sollte ein mechanisches Herz-Unterstützungssystem als „Bridge-to-bridge“ in Erwägung gezogen werden (siehe Kap. 7.). Dang und Mitarbeiter(240) werfen aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse sogar die Frage auf, ob die primäre Implantation eines LVAD nicht der chirurgischen Revaskularisation überlegen sein könnte.

5.3.2. Spezifika der aortokoronaren Bypassoperation bei Patienten mit Infarkt-bedingtem Schock

- **Prognosefaktoren:** Vor der Entscheidung zum operativen Eingriff sollte der funktionelle Status des Patienten vor Eintreten des Infarktes abgeschätzt werden. Dies gilt insbesondere für den Über-75-Jährigen und den reanimierten Patienten. Weitere operationsrelevante Risikofaktoren fließen ebenfalls ein: Re-Operation, beginnendes MODS sowie die Dauer und Intensität der Katecholamintherapie(241, 242).

- Für die **akute postoperative Phase** muss bei IKS-Patienten mit einer verlängerten Beatmungsdauer und einem längeren Verbleib auf der Intensivstation und dadurch mit einem hohen Ressourcenverbrauch gerechnet werden.

- Die **langfristige Überlebensrate** erscheint akzeptabel, so dass der erhöhte Aufwand für die Patienten gerechtfertigt ist(243).

- **Operationsmethoden** mit Verzicht auf kardioplegischen Herzstillstand und / oder Herz-Lungen-Maschine können zwar möglicherweise die hohe Letalität der frühen chirurgischen Revaskularisierung senken, es liegen jedoch keine Studien guter Qualität vor, welche eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen ein einzelnes Verfahren zulassen.

⇒ Für die chirurgische Technik wird die Verwendung von **Blutkardioplegie** mit warmer substratangereicherter Induktion anstelle der Verwendung von kristalloider Kardioplegie empfohlen (244).

⇒ Manche herzchirurgische Zentren favorisieren die gezielte Bypass-Versorgung des Infarktareals unter **Verzicht auf die Herz-Lungenmaschine**(245)

⇒ Im **Chirurgischen Infarktregister NRW**(246) konnten Alter, Geschlecht, On-Pump-Chirurgie, LVEF und die Höhe der präoperativen Troponinkonzentration als unabhängige Prädiktoren der Krankenhausletalität identifiziert werden, während die präoperativ implantierte IABP, aber auch die Wahl der Kardioplegie (kristalloid vs. Blutkardioplegie) keinen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit hatte.

⇒ Retrospektive **monozentrische Auswertungen**: Die Studie von Rastan et al (247) mit insgesamt 638 ACS-Patienten (u.a. 107 Patienten mit kardiogenem Schock) verglich den Einfluss der OP-Methode (On-pump-Beating-Heart vs. konventionelle OP mit kardioplegischem Herzstillstand) auf das Outcome: Der Verzicht auf den Kreislaufstillstand führte zu einer signifikanten Reduktion relevanter Morbiditäten und der 1-Jahres-Letalität, allerdings ohne Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben. Die Studie von Miyahara et al (235) bestätigt mögliche positive Effekte der On-Pump-Beating-Heart-Technik bzw. der Off-Pump-Technik in Patienten mit kardiogenem Schock bei ACS.

5.3.3. Die Rolle der Notfall-Bypassversorgung (Notfall-CABG)

- Die **Rolle der chirurgischen Myokardrevaskularisierung** im Vergleich zur pPCI bei Patienten mit ACS und 3-GE-KHK und / oder Hauptstammstenose sowie mit und ohne kardiogenen Schock wird nach wie vor kontrovers diskutiert, insbesondere auch der optimale Zeitpunkt der operativen Intervention(234, 248–250). Aktuell liegen keine prospektiv-randomisierten Studien zum Vergleich der interventionellen und chirurgischen Revaskularisierung bei Patienten mit IKS vor.

- **CABG vs. pPCI bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ohne Schock**: Im Gegensatz zur Patientengruppe mit IKS (siehe nächsten ●-Abschnitt) sind für Patienten mit ACS ohne Schocksymptomatik deutlich mehr Daten verfügbar:

⇒ **ACUITY-Studie**: In einer Propensity-gematchten Subgruppe von Patienten mit 3-GE-KHK mit NSTEMI ohne kardiogenen Schock zeigte sich in der PCI-Gruppe im Vergleich zur CABG-Gruppe eine niedrigere Rate an periprozeduralen Komplikationen, wie Schlaganfälle oder Nierenversagen, jedoch eine vergleichbare 30-Tage- und Ein-Jahres-Letalität sowie eine höhere Inzidenz der Notwendigkeit einer Re-Intervention(251).

⇒ Ähnliche Ergebnisse lieferte die **CUSTOMIZE-Studie** für Patienten mit Hauptstammstenose und ACS: Die Ein-Jahres-Letalität war vergleichbar, die Inzidenz von MACCE allerdings in der PCI-Gruppe v.a. aufgrund einer erhöhten Rate an Re-Interventionen signifikant erhöht(252).

⇒ Das **Chirurgische Infarktregister NRW** untersuchte retrospektiv 1.197 Patienten mit ACS mit und ohne kardiogenen Schock, die sich zwischen 2010 und 2012 einer chirurgischen Koronarrevaskularisierung unterzogen hatten(246). Die Krankenhausletalität betrug insgesamt 7.4 %, 12.7 % bei Patienten mit STEMI, 5.6 % bei Patienten mit NSTEMI und 5.0 % bei Patienten mit instabiler Angina.

- **Studiendaten „CABG vs. pPCI bei IKS-Patienten“**

⇒ In der 1999 publizierten prospektiv-randomisierten **SHOCK-Studie** zeigte sich bei Patienten mit IKS eine Überlegenheit der Revaskularisierung mittels PCI / CABG gegenüber der konservativen Therapie (siehe Kapitel 5.1.2.)(6). Beim direkten Vergleich von CABG und pPCI(253) fand sich ein Trend zu einer höheren Überlebensrate in der Frühphase nach CABG (nach 96 h 80.9% vs. 65.4%, p =0.07), mit vergleichbarer Letalität nach 30 Tagen (57,4 % vs. 55,6 %; p = 0,86) und einem Jahr (46,8 % vs. 51,9 %; p = 0,71). Es muss betont werden, dass es in der SHOCK-Studie keine Randomisierung bzgl. des Revaskularisierungsverfahrens gab, sondern

dieses vom behandelnden Arzt individuell gewählt wurde, so dass das Bias-Risiko sehr hoch ist. Dies spiegelt sich in einer höheren Prävalenz eines Diabetes, einer signifikanten Hauptstammstenose (> 50%) als auch einer 3-Gefäß-Erkrankung in der Gruppe der chirurgisch revaskularisierten Patienten wider.

⇒ Im **SHOCK-Studienregister** waren insgesamt 884 Patienten mit IKS prospektiv eingeschlossen worden(171). 276 Patienten (31,2 %) wurden mittels pPCI und 109 (12,3%) mittels CABG revaskularisiert. Es zeigten sich deutliche Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen beiden Gruppen: Patienten in der CABG-Gruppe hatten eine höhere Prävalenz an präoperativem Nierenversagen (12,3 % vs. 7,3 %), peripherer Arteriosklerose (28,1 % vs. 11,7 %), Z.n. CABG (9,3 % vs. 5,9 %), Z.n. Myokardinfarkt (38,9 % vs. 32,4 %) und anteriorem Myokardinfarkt (62,5 % vs. 50,4 %). Die Krankenhausletalität war niedriger in der CABG-Gruppe (23,9 % vs. 46,4 %). Die Krankenhaus-Letalität in der pPCI-Gruppe stieg mit zunehmender Anzahl der erkrankten Gefäße an, wohingegen in der CABG-Gruppe diese Letalitätszunahme nicht zu beobachten war: Die Krankenhaus-Letalität der Patienten mit Ein-Gefäß-Erkrankung war in beiden Gruppen ähnlich (33,3 % [CABG] vs. 32,9 % [pPCI]), jedoch bei Patienten mit Zwei-Gefäß- (17,7 % [CABG] vs. 42,2 % [pPCI]) und 3-Gefäß-Erkrankung (29,6 % [CABG] vs. 59,4 % [pPCI]) in der pPCI-Gruppe signifikant höher.

⇒ Im „**National Registry of Myocardial Infarction**“ (NRMI) im Zeitraum von 1995 bis 2004 mit insgesamt 293.633 Patienten mit STEMI wiesen 25.311 (8.6 %) Patienten einen kardiogenen Schock auf(254). Während eine Zunahme der Häufigkeit interventioneller Verfahren über die Zeit zu verzeichnen war (27.4 % vs. 54.4 %), lag der Anteil der chirurgisch revaskularisierten Patienten konstant zwischen 2.1 % und 3.2 %. Die Nicht-Risiko-adjustierte Letalität lag in manchen Jahren in der CABG-Gruppe niedriger als in der pPCI-Gruppe.

⇒ **Risiko-adjustierte monozentrische retrospektive Studie**(255): Bei IKS-Patienten mit komplexer KHK (3-Gefäßkrankheit), bei denen nach der initialen pPCI bei Persistenz der Schock-Symptomatik noch zusätzlich eine chirurgische Koronar-Revaskularisierung durchgeführt worden war, fand sich eine signifikant geringere Letalität der operierten Patienten (30-Tage-Letalität 20,5% vs. 40,9%).

Empfehlung 5.3.3.A (siehe auch 5.2.5.A.)	↑↑ / EK
<p>CABG / Komplexer Koronarbefund oder nicht erfolgreiche pPCI</p> <p>Bei komplexem Koronarbefund oder nicht erfolgreicher pPCI soll eine unverzügliche Revaskularisation in Absprache des Kardiologen mit dem Herzchirurgen angestrebt werden.</p> <p>Konsentiert: 6/6 der Delegierten</p>	

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 5.3.3.A.**

* Die **Europäischen Myokardrevaskularisations-Leitlinien**(151) empfehlen, bei STEMI-Patienten mit anhaltender Ischämie und großen gefährdeten Myokardarealen eine CABG in Betracht zu ziehen, falls eine PCI der IRA-Arterie nicht durchgeführt werden kann (**IIa/C**). Bei kardiogenem Schock wird im Falle eines der PCI nicht zugängigen Koronarbefundes die Notfall-CABG empfohlen (**IIb**).

*** Die IKS-Leitliniengruppe ist einstimmig der Meinung, dass bei IKS-Patienten mit koronarer Drei-Gefäß-Erkrankung oder signifikanter Hauptstammstenose die Methode der Revaskularisierung (pPCI vs. CABG, falls CABG: OPCAB, ONCAB, Beating Heart)**

interdisziplinär im Herz-Team individualisiert für den Patienten ausgewählt werden soll. pPCI und CABG stellen dabei komplementäre Ansätze dar; bei der Auswahl des Verfahrens spielen u.a. die technische Möglichkeit der kompletten interventionellen Revaskularisierung, die Verfügbarkeit einzelner Methoden und die lokale Expertise eine entscheidende Rolle. Insbesondere für Patienten, bei denen eine komplette Revaskularisierung chirurgisch eher als interventionell realisierbar erscheint, sollte ein operatives Verfahren intensiv diskutiert werden.

5.3.4. Komplexer Koronarbefund bei gleichzeitigem Vorliegen mechanischer Infarktkomplikationen

Diese Konstellation wird ausführlich im Kapitel 08.04. beschrieben. In der Regel wird bei operativer Behandlung einer mechanischen Infarktkomplikation auch eine möglichst vollständige Koronarrevaskularisation angestrebt.

Empfehlung 5.3.3.B	↑↑ / EK
<div style="border: 2px solid red; padding: 2px;"> Komplexer Koronarbefund und mechanische Infarktkomplikationen </div>	
<p>Bei komplexem Koronarbefund und gleichzeitig vorliegender mechanischer Infarktkomplikation wie Ventrikelseptumdefekt, hochgradiger Mitralsuffizienz oder Ventrikelruptur soll eine sofortige Absprache des Kardiologen mit dem Herzchirurgen erfolgen.</p>	
<p>Konsentiert: 8/8; 6/6 der Delegierten</p>	

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 5.3.3.B**

* Siehe dazu Kap. 08.04.: Mechanische Infarktkomplikationen: Ventrikelseptumdefekt, Ventrikelruptur & akute Mitralsuffizienz.

* Die **IKS-Leitliniengruppe** möchte mit der Empfehlung 5.3.3.B. auf die sofortige Absprache des Kardiologen mit dem Herzchirurgen im Herz-Team hinweisen.

5.4. Systemische Fibrinolyse

Mit der systemischen Fibrinolyse (synonym: Thrombolyse) begann die Ära der erfolgreichen Reperfusionstrategie bei akutem Myokardinfarkt, welche besonders wirksam beim Einsatz in der Prähospitalphase zu sein scheint(256). In Anbetracht der breiten Verfügbarkeit der Revaskularisationsbehandlung von IKS-Patienten spielt die systemische Fibrinolyse in Deutschland und Österreich heutzutage eine untergeordnete Rolle; sie gelangt nur noch bei wenigen IKS-Patienten zur Anwendung.

5.4.1. Fibrinolyse bei manifestem Schock

• **Systemische Fibrinolyse bei IKS in Deutschland: nur selten praktiziert!** Die Infrastruktur der Chest Pain Units(257) und Herzinfarktnetzwerke in Deutschland und Österreich(40, 153) ermöglicht es, die meisten IKS-Patienten einer primären pPCI zuzuführen. Deshalb wird die weniger wirksame systemische Fibrinolyse heutzutage in Deutschland und Österreich generell bei Herzinfarktpatienten und bei IKS-Patienten im Besonderen nur noch selten angewandt. Von den 12.675 pPCI-behandelten STEMI-Patienten der in Deutschland durchgeführten FITT-STEMI-Studie(40) hatten nur 144 (1,1 %) vor der pPCI eine systemische Fibrinolyse erhalten. Und in der ebenfalls in Deutschland in 37 Zentren durchgeführten IABP-SHOCK II-Studie(4) wurde bei den 600 IKS-Patienten in 95,8 % eine pPCI und in 3,5 % eine CABG durchgeführt. Nur bei 3,2 % der Patienten wurde keine Revaskularisation durchgeführt. Und von diesen 19

Patienten hatten 9 Patienten keine KHK(4) , so dass bestenfalls 12 Patienten (2 %) der Patienten von einer systemischen Fibrinolyse hätten profitieren können.

• **Wirksamkeitsvergleich von systemischer Fibrinolyse und Placebo bei STEMI-Patienten ohne Schock**

⇒ **Übersichtsarbeit randomisierter Studien(258):** Die Wirksamkeit der systemischen Fibrinolyse vs. Placebo bei Herzinfarkt ist gut belegt: bei den 45.000 Patienten der 9 randomisierten Studien mit STEMI oder Schenkelblock – Letalität: 10,5%; Schlaganfälle: 1 %; nicht-zerebrale gravierende Blutungen: 0,7 % - kann die systemische Fibrinolyse bei Gabe innerhalb von 0 – 6 h 30 Todesfälle pro 1.000 STEMI-Patienten und bei Gabe innerhalb von 7 -12 h 20 Todesfälle pro 1.000 STEMI-Patienten verhindern. Schockpatienten sind nicht als Subgruppe aufgeführt, aber bei den 4 % der Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 100 mm Hg war der Therapiererfolg ebenfalls signifikant und nicht weniger stark ausgeprägt als im Gesamtkollektiv.

⇒ **Quantitativer RCT-Review:** In einer Übersicht mit 7.739 STEMI-Patienten (einbezogen Infarktpatienten mit Schenkelblock) aus 23 randomisierten Studien(259)einschließlich der 302 Patienten des SHOCK Trial(6) erzielte die pPCI im Vergleich zur systemische Fibrinolyse eine signifikante Reduktion der Kurzzeit-Letalität (7 % [n = 270] vs. 9 % [n = 360]; p = 0,0002; ohne SHOCK Trial-Daten 5 % vs. 7 %; p = 0,0003), der nicht-letalen Reinfarkte (3 % vs. 7 %; p < 0,0001), der Schlaganfälle (1 % vs. 2 %; p = 0,0004) und des kombinierten Endpunktes dieser drei Parameter (8 % vs. 14 %; p < 0,0001). Die Unterschiede waren unabhängig von der verwendeten fibrinolytischen Substanz.

• **Wirksamkeitsvergleich von systemischer Fibrinolyse und Placebo bei STEMI-Patienten mit Schock**

⇒ In der **SHOCK-Studie(260)** war die Gabe eines Fibrinolytikums in der Gruppe der initial konservativ geführten Patienten mit einer signifikanten Senkung der Einjahres-Sterblichkeit verbunden (60 % versus 78 %, p= 0.01), ohne dass es zu einem signifikanten Anstieg schwerer Blutungskomplikationen gekommen war.

⇒ Im größeren **SHOCK-Studienregister(261)** lag die Sterblichkeit der lysierten Patienten, welche zusätzlich mit der IABP behandelt worden waren, im Vergleich am niedrigsten (wahrscheinlich Selektions-Bias). Eindrucksvoll zeigte sich aber auch in allen diesen Untergruppen die signifikante Überlegenheit der Revaskularisation (pPCI / CACB).

<p>Empfehlung 5.4.1.A. Systemische Fibrinolyse</p> <p>Die Fibrinolyse sollte innerhalb der 6-Stunden-Frist bei denjenigen Patienten mit initialem Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock durchgeführt werden, bei denen eine frühe invasive Diagnostik und Revaskularisation aus logistischen, organisatorischen, anatomischen oder sonstigen Gründen keine Therapie-Option darstellt. Eine invasive Diagnostik sollte danach so schnell als möglich durchgeführt werden.</p> <p>Konsentiert: 12/12; 5/5 der Delegierten und 8/8; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
---	---------------

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 5.4.1.A.**

* **Leitlinienempfehlungen zur systemischen Fibrinolyse bei STEMI-Patienten mit kardiogenem Schock:**

⇒ **Europäische STEMI-Leitlinie(17):**

→ Bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock sollte eine systemische Fibrinolyse nach Ausschluss mechanischer Komplikationen in Betracht gezogen werden,

falls die PCI-Strategie nicht innerhalb von 120 Minuten, gerechnet von der STEMI-Diagnose, möglich ist (IIa/C).

→ Nach der systemischen Fibrinolyse wird bei Infarktpatienten mit Herzinsuffizienz / Schock eine Notfall-Angiographie und – falls indiziert - eine PCI empfohlen (IIA).

→ Empfohlen wird bei Infarktpatienten ein Fibrin-spezifisches Fibrinolytikum (z.B. Tenecteplase, Alteplase oder Reteplase) (II/B).

→ Bei Infarktpatienten ≥ 75 Jahre sollte die Halbierung der Tenecteplase-Dosierung in Betracht gezogen werden (IIa/B).

*⇒ Die aktuelle **Amerikanische Stellungnahme zum kardiogenen Schock**(58) schlägt vor, die Fibrinolyse bei STEMI-Patienten mit kardiogenem Schock dann in Betracht zu ziehen, wenn ein früher invasiver Ansatz nicht zeitnah realisiert werden kann. Die Entscheidung zur Fibrinolysebehandlung sollte individuell getroffen werden, in Abhängigkeit vom erwarteten Nutzen, dem Blutungsrisiko und der erwarteten Zeitverzögerung bis zur Angiographie.*

Die **deutsch-österreichische IKS-Leitliniengruppe ist einstimmig der Meinung, dass aufgrund der guten Herzkatheter-Infrastruktur in beiden Ländern möglichst bei jedem IKS-Patienten die frühestmögliche Herzkatheteruntersuchung und Revaskularisation (pPCI oder CABG) angestrebt werden sollte. Demzufolge sollte der Einsatz der systemischen Fibrinolyse als eindeutig zweitbeste Option auf ein Minimum beschränkt werden.*

5.4.2. Patienten mit protrahiertem Schock nach der Initialphase des STEMI

Bei Patienten mit akutem Herzinfarkt und protrahiertem Schock - Schock-Beginn mehr als 6 Stunden nach Herzinfarkt-Symptombeginn - erscheint eine systemische Fibrinolyse wegen der nachlassenden Effektivität mit zunehmender Ischämiedauer nicht empfehlenswert(262). Hier sollte eine möglichst schnelle invasive Diagnostik und interventionelle Therapie angestrebt werden.

5.4.3. Fibrinolyse zur Schock-Prophylaxe

In den durchgeführten Placebo-kontrollierten randomisierten Studien führte bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt der frühzeitige Einsatz der fibrinolytischen Therapie zu einer signifikanten Verringerung des Auftretens eines kardiogenen Schocks(258). In einer größeren Studie (CAPTIM) haben sich Hinweise für eine Reduzierung der Schockinzidenz bei sehr frühzeitiger prähospitaler Einleitung der Fibrinolyse im Vergleich zur Primär-PCI ergeben(263). Diese Ergebnisse konnten in der STREAM-Studie(264) allerdings nicht bestätigt werden. Daher bleibt die frühe PCI die zu bevorzugende IKS-Therapie.

6 Medikamentöse Herz-Kreislauf-Unterstützung

Neben der möglichst raschen Wiedereröffnung des verschlossenen Koronar-Infarktgefäßes (Kap. 5) ist die Aufrechterhaltung einer adäquaten Organperfusion mittels medikamentöser Herz-Kreislauf-Unterstützung der zweite wichtige Eckpfeiler der Behandlung des Patienten mit IKS.

6.1. Konzept der medikamentösen Herz-Kreislauf-Unterstützung

- **Ziel ist die Aufrechterhaltung einer adäquaten Organperfusion!** Gelingt es nicht, eine adäquate Organperfusion zu sichern, so muss mit dem Auftreten eines MODS (Kap. 8.5.1, 9) gerechnet werden, welches letztendlich die ungünstige Prognose des Patienten mit IKS wesentlich mit bestimmt.

- **Einbindung in Gesamtkonzept:**

Die Schockstadien-abhängige Einbindung der medikamentösen Herz-Kreislauf-Unterstützung in das Gesamtkonzept der Behandlung ist in Kapitel 3 beschrieben.

- In der **Initialphase** des IKS sollen Hämodynamik und Atmung/Beatmung soweit stabilisiert werden (siehe Kap. 3.2.; Abb. 3b), dass eine Koronarangiographie und gegebenenfalls primäre perkutane Koronarintervention (siehe Kap. 5.1) ohne Zeitverzug möglich ist. Zu diesem Zeitpunkt ist meist noch kein erweitertes hämodynamisches Monitoring vorhanden, so dass die Herz-Kreislauf-Stabilisierung mit einem Inotropikum und ggfs. mit einem Vasopressor nach klinischen und hämodynamischen Kriterien (MAP, Herzfrequenz) erfolgen muss. Es empfiehlt sich, die Therapie mit einem Inotropikum zu starten und – falls erforderlich - mit einem Vasopressor zu ergänzen(265–267). Bevorzugtes Inotropikum ist Dobutamin und bevorzugter Vasopressor ist Noradrenalin (siehe unten), sowohl in der Hospital- als auch in der Prähospitalphase. Da Dobutamin überwiegend β_1 -stimulatorisch wirkt, ohne wesentliche Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes, ist auch die simultane Applikation von Dobutamin und Noradrenalin eine adäquate Vorgehensweise. Eine aktuelle Cochrane-Analyse(268) bestätigt die sehr geringe Aussagekraft der Studien mit Inotropika und Vasodilatoren bei kardiogenem Schock. Bei nicht wenigen IKS-Patienten muss im Laufe der Behandlung mit Vasoplegie und entsprechender Abschwächung der Behandlung gerechnet werden(269).

<p>Empfehlung 6.1.A.</p> <p>Medikamentöse Herz-Kreislauf-Unterstützung</p> <p>Bei Persistenz der Schocksymptomatik nach erfolgreicher Revaskularisation soll ein erweitertes hämodynamisches Monitoring etabliert[#] und die kreislaufunterstützende Pharmakotherapie entsprechend der klinischen Evaluation und den erhobenen Parametern re-evaluiert und angepasst werden^{##}.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
--	----------------

[#]siehe Kap. 4.6; ^{##}siehe Kap. 3.5 sowie 6.3.

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 6.1.A.**

* Die Datenlage zur kreislaufunterstützenden **Pharmakotherapie** im IKS infolge einer linksventrikulären Funktionseinschränkung ist spärlich. Empfehlungen zur **Steuerung der Herz-Kreislauf-Therapie** in der frühen Schockphase generell, bei akuter Herzinsuffizienz

und bei kardiogenem Schock sind zwar beschrieben, aber bisher wenig validiert(53, 270–274)

*** Die Expertenmeinungen der IKS-Leitliniengruppe finden sich in Abb. 3b und 3e: Abb. 3b gibt den Vorschlag zur Initialtherapie bis zur Revaskularisation wieder und Abb. 3e den Vorschlag zur Fortführung der Pharmakotherapie bei Persistenz des Schocks nach Revaskularisation. Demzufolge stellen auch der in Abb. 3e gemachte Therpiekorridor-Vorschlag ausschließlich eine Expertenmeinung dar.**

6.2. Medikamentöse Herz-Kreislauf-Stabilisierung

6.2.1. Initial: Volumenmangel ausschließen!

Therapieziel der medikamentösen Herz-Kreislauf-Unterstützung ist die Verbesserung der Perfusion und des Sauerstoffangebotes des Herzens und der vitalen Organe, ohne dabei den Sauerstoffverbrauch des Herzens inadäquat zu erhöhen. Auch bei den Patienten, die zunächst durch Katecholamingabe stabilisiert werden konnten, ist zu prüfen, ob sich nicht durch eine vorsichtige Flüssigkeitsgabe (zur Abschätzung siehe Kap. 4.6.6.) eine Verringerung der Katecholamindosierung bzw. ein Absetzen erreichen lässt. Hierbei werden bei kritisch Kranken das passive Anheben der Beine (Δ 300 ml) (siehe Kap. 4.6.6.) oder die Gabe kristalloider Lösungen wie Ringer-Laktat oder Ringer-Azetat empfohlen, aber keine chloridreichen Lösungen wie 0,9%ige Kochsalzlösung, da diese zur Entwicklung einer hyperchlorämischen Azidose führen können(117, 275). Fehlen Zeichen der Stauung, so kann eine Flüssigkeitsgabe von > 200 ml / 15 – 30 min versucht werden(273). Kolloidale Lösungen sind bei IKS-Patienten in der Regel nicht indiziert, ggfs. kann Albumin bei entsprechender Indikation eingesetzt werden(275). Abschließend soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass die „Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin“(31) bei der Volumenmangel-Diagnostik den passiven Beinhebeversuch der Gabe eines Testvolumens eindeutig vorziehen: „Der passive Beinhebeversuch ist daher dem „volume challenge“ durch Bolusgaben von Volumen vorzuziehen (↑).“

6.2.2. Optimierung der Vorlast und Nachlast

In den letzten Jahren zeichnet sich bei der Therapie der akuten Herzinsuffizienz - sowohl mit dem Bild des kardiogenen Schocks als auch des akuten Lungenödems - ein Paradigmenwechsel ab: weg von der reinen Stimulation der Ventrikel hin zu deren Entlastung durch Senkung der Nachlast: So erbrachte die retrospektive Auswertung des ADHERE-Registers(276) - 15.230 Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz - einen klaren Überlebensvorteil der mit Vasodilatoren (Nitroglyzerin, Nesiritide) im Vergleich zu den mit inotropen Substanzen (Dobutamin, Milrinon) behandelten Patienten. Zur möglichst sparsamen Verwendung der Katecholamine gehört auch eine Optimierung der Vorlast: zwar ist der kardiogene Schock durch erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrucke und fehlendes Ansprechen auf Volumengabe definiert; trotzdem kann - v.a. nach initialer Nachlastsenkung - ein erneutes Ansprechen auf eine vorsichtige Volumengabe festgestellt werden, wodurch die Katecholamindosen reduziert werden können. Zur maximalen Ausnutzung der Beziehung zwischen Vorlast und Herzindex ist eine häufige Evaluation der Füllungszustände der Herzkammern notwendig (siehe Kap. 4.6.4. und 4.6.6.).

6.2.3. Katecholamine

Die Herz-Kreislauf-unterstützende Pharmakotherapie fußte bisher überwiegend auf der Gabe von Katecholaminen. Katecholamine sollten aber nur so lange als unbedingt notwendig und nur in der unbedingt erforderlichen Dosierung eingesetzt werden, da

hohe Katecholamin-Dosen bzw. prolongierte Katecholamingaben über einen erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch kardiotoxische Effekte haben, systemisch und im Herzen proinflammatorisch wirken, Rhythmusstörungen induzieren und schließlich auch die Letalität bei höhergradiger akuter und chronischer Herzinsuffizienz(277, 278) sowie bei kardiogenem Schock(279, 280) erhöhen können (siehe auch unter den jeweiligen Pharmaka).

6.2.4. Levosimendan, Phosphodiesterase-Inhibitoren, Vasodilatoren

Eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums stellen der Kalziumsensitizer Levosimendan, Phosphodiesterase-III-Hemmer (Enoximon, Milrinon) sowie primär venös wirksame Vasodilatoren (Nitrate, Nitroprussid-Natrium) dar. Während Levosimendan und PDE-III-Hemmer eine Therapieoption bei Katecholamin-refraktärer links- und rechtsventrikulärer Pumpfunktionseinschränkung darstellen, liegt das Einsatzspektrum der selektiven Vasodilatoren nicht bei IKS-Patienten, sondern bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und Rückwärtsversagen, bei denen man meist relativ erhöhte systemische Gefäßwiderstände vorfindet. Sowohl PDE-III-Hemmer als auch Levosimendan wirken nicht nur positiv inotrop, sondern auch vasodilatierend. Letzteres kann zwar bei Patienten mit hohen peripheren Gefäßwiderständen die Entlastung des linken Ventrikels unterstützen, aufgrund der nicht selektiven Steuerung dieses Effekts ist dies jedoch als unerwünschte Nebenwirkung der Substanzen anzusehen.

6.2.5. Inodilatoren und Inopressoren

Nach den Wirkprinzipien werden Inodilatoren – Substanzen mit inotroper und vasodilatatorischer Wirkung (Dobutamin, Levosimendan und PDE-III-Hemmer) - und Inopressoren – Substanzen mit inotroper und vasopressorischer Wirkung (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) - unterschieden(281). Die Auswertung dreier Beobachtungsstudien mit 998 Patienten mit schwerem kardiogenem Schock mittels Propensity-Score erbrachte eine 30-Tage-Letalität bei alleiniger Gabe von Inopressoren von 72% und bei der kombinierten Gabe von Inopressoren und Inodilatoren von 60% (HR 0,66 [95%KI 0,55–0,80]). Die Autoren(281) schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass bei den schwersten Formen des kardiogenen Schocks, bei denen unverzüglich ein Vasopressor eingesetzt werden muss, die zusätzliche Gabe eines Inodilators die Kurzzeit-Letalität verringern könnte.

6.2.6. Der Patient mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock und vorbestehender chronischer Beta-Blockertherapie

Viele IKS-Patienten sind wegen ihrer chronischen KHK mit Beta-Blockern vorbehandelt, mit der Folge einer höhergradigen β -Adrenozeptor-Blockade. Demzufolge ist die positiv inotrope Wirksamkeit von β -Adrenozeptor-Agonisten wie Dobutamin am Herzen eingeschränkt. Deshalb sind bei diesen Patienten beim Einsatz von β -Adrenozeptor-Agonisten häufig höhere Dosen ($15\text{--}20 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ Dobutamin) erforderlich(282). Alternativ kommen der unabhängig vom β -Adrenozeptor / Adenylatzyklase-System wirkende Kalzium-Sensitizer Levosimendan – bei chronischer(283) und akuter Herzinsuffizienz(284, 285) sowie auch bei IKS(116, 286) - in Frage. Eher Inodilatoren der zweiten Wahl bei IKS sind die den cAMP-Abbau hemmenden PDE-III-Hemmer(287).

6.3. Inotrope und vasoaktive Substanzen

Im Folgenden werden die wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften und Studiendaten der zur Behandlung des IKS eingesetzten Substanzen skizziert(265–267, 288–291).

6.3.1. Dobutamin

- **Wirkung:** Das Katecholamin-Derivat Dobutamin entfaltet seine Wirkung durch Bindung an β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren: Durch die Steigerung der myokardialen Kontraktilität (myokardiale β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren) bei gleichzeitiger Reduktion der Nachlast infolge peripherer Vasodilatation (vaskuläre β_2 -Adrenozeptoren) kommt es zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens und zu einer Reduktion des linksventrikulären Füllungsdrucks und damit zu einer Verbesserung der hämodynamischen Situation.
- **Dosierung:** Die Europäische Herzinsuffizienz-Leitlinie(152) empfiehlt für Dobutamin eine Dosierung von $2 - 20 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. Die Therapie sollte mit $2 - 3 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ begonnen und je nach Wirkung titriert werden. Im Bereich von $2,5 - 10 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung; die zusätzliche Wirksteigerung von Dosierungen $> 20 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ erscheint fraglich. Wie alle Katecholamine und Katecholaminderivate führt auch Dobutamin zu einer Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauches. Die prolongierte Gabe von Dobutamin $> 24 - 48 \text{ h}$ kann zu Tachyphylaxie-Effekten / Wirkungsverlust führen. Bei einem unzureichenden Anstieg des HZV sollte die Gabe von Levosimendan oder eines PDE-III-Hemmers in Erwägung gezogen werden. Als unerwünschte Wirkung muss unter Dobutamintherapie - v.a. bei Vorliegen von Vorhofflimmern – mit dem vermehrtem Auftreten von Tachyarrhythmien bzw. einer Frequenzzunahme gerechnet werden.
- **Studiendaten:** In einer multizentrischen Kohorten-Beobachtungstudie mit 1.058 Katecholamin-behandelten Schockpatienten hatten die mit Dobutamin therapierten Patienten kein erhöhtes Sterberisiko, wohl aber die mit Dopamin bzw. Adrenalin behandelten(292).

<p>Empfehlung 6.3.1.A. Dobutamin Als Inotropikum sollte Dobutamin eingesetzt werden. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
<p>* KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 6.1.3.1.A. * Die Europäischen Herzinsuffizienz-Leitlinien(152) konstatieren, dass bei Patienten mit kardiogenem Schock zur Steigerung des Herzzeitvolumens intravenöse Inotropika (Dobutamin) in Betracht gezogen werden können (IIb/C). * Die Europäischen STEMI-Leitlinien(17) sehen bei niedrigem HZV Dobutamin als initiales Therapeutikum der Wahl. * Die IKS-Leitliniengruppe hält weiterhin an der Empfehlung fest, für den inotropen Support bei IKS Dobutamin einzusetzen. 53 % der 600 IABP-SHOCK II Patienten mit IKS erhielten Dobutamin(4).</p>	

6.3.2. Noradrenalin („Norepinephrine“)

- **Wirkung:** Bei Noradrenalin handelt es sich um eine Substanz mit starker α_1 - und α_2 -adrenerger sowie moderater β_1 -adrenerger Wirkung. Es resultiert eine vasopressorische und eine positiv inotrope Wirkung, wobei die positiv inotrope Wirkung durch die starke Nachlasterrhöhung „aufgebraucht“ wird. Noradrenalin erhöht den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Es besitzt eine Plasma-Halbwertszeit von 5 – 10 Minuten (rasche Metabolisierung in der Leber und im Gewebe) und ist deshalb konzentrationsabhängig gut steuerbar.

- **Dosierung:** Die Europäische Herzinsuffizienz-Leitlinie (152) empfiehlt für Noradrenalin eine Dosierung von $0,2 - 1,0 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. Mit intravenösen Infusionen von $0,1$ bis $1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ lässt sich zumeist eine effektive Anhebung des mittleren arteriellen Blutdrucks erzielen (Ausnahme: unkorrigierte Azidose). Eine Dosis-Obergrenze im kardiogenen Schock wurde bisher nicht definiert. Zumeist ist jedoch im IKS nach erfolgter Revaskularisation bei Dosierungen $> 1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ mit einer ungünstigen Prognose zu rechnen, wenn der Schockzustand nicht durch eine mechanische Infarktkompliktion bedingt war.

- **Studiendaten:**

⇒ **Kein erhöhtes Sterberisiko:** In einer multizentrischen Kohorten-Beobachtungsstudie mit 1.058 Katecholamin-behandelten Schockpatienten hatten die mit Noradrenalin therapierten Patienten kein erhöhtes Sterberisiko, wohl aber die mit Dopamin behandelten (292). Für Adrenalin ergab sich lediglich in der univariaten Analyse ein erhöhtes Risiko, nicht jedoch in der multivariaten Auswertung.

⇒ **Noradrenalin vs. Dopamin bei Schock:** In der multizentrischen SOAP-II-Studie(293) (Abb. 6.3.I.) mit dem Vergleich von Noradrenalin und Dopamin bei 1.679 Patienten mit Schock unterschiedlicher Ätiologie zeigte sich ein Trend zu einer geringeren 28-Tage-Sterblichkeit unter Noradrenalin im Vergleich zu Dopamin (48,5 % vs. 52,5 %; OR für Dopamin 1,17 [95%KI 0,97 – 1,42]; $p = 0,10$) (Abb. 6.3.I.a.), und es fanden sich unter Noradrenalin signifikant seltener (12,4% vs. 24,1%; $p < 0,001$) arrhythmische Ereignisse. In der Subgruppe der Patienten mit **kardiogenem Schock** ergab sich für die Patienten mit **Noradrenalin ein signifikant besseres Überleben** im Vergleich zu den mit Dopamin behandelten Patienten (Abb. 6.3.I.b.). Es muss allerdings auch angeführt werden, dass diese Studie in der Kritik steht, da sie 1) keine operationalisierte Definition des kardiogenen Schocks verwendet hat, 2) obstruktive, valvuläre und Post-Kardiotomie-Schockzustände mit unterschiedlichen hämodynamischen Profilen eingeschlossen hat, 3) keine differenzierte Betrachtung der verschiedenen hämodynamischen Profile des kardiogenen Schocks durchgeführt hat und 4) weder über prognostisch relevante Herzinfarkt- und Herzinsuffizienz-Variablen noch relevante Zeit- und Behandlungsfaktoren berichtet hat (58).

⇒ **Noradrenalin vs. Adrenalin bei septischem Schock:** Der Vergleich von Adrenalin mit der Kombination aus Dobutamin und Noradrenalin in einer prospektiven kontrollierten und randomisierten Studie bei **septischem Schock**(294) erbrachte keinen Vorteil für Noradrenalin bezüglich der 28-Tage-Letalität (Adrenalin: 40 %, Dobutamin + Noradrenalin: 34 %; RR 0,86 [95%KI 0,65-1,14]; $p = 0,31$); die mit Adrenalin behandelten Patienten hatten allerdings an einigen Tagen signifikant häufiger pathologisch niedrige Blut-pH- und pathologisch erhöhte But-Laktatwerte.

**Abbildung 6.3.I.:
SOAP-II-Studie: Noradrenalin vs. Dopamin bei Patienten mit Schock unterschiedlicher Ätiologie**

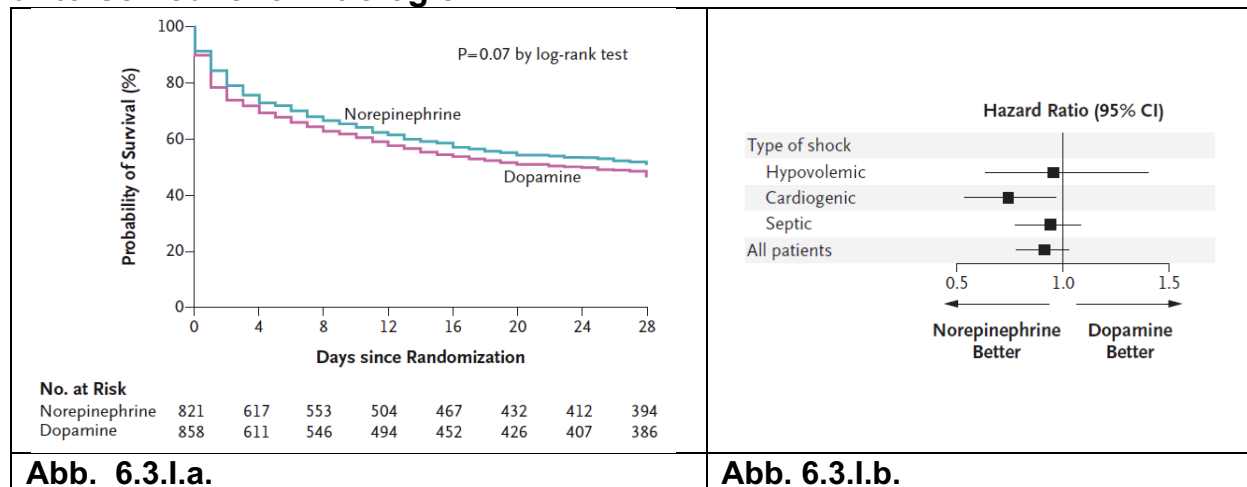


Abb. 6.3.I.a.

Abb. 6.3.I.b.

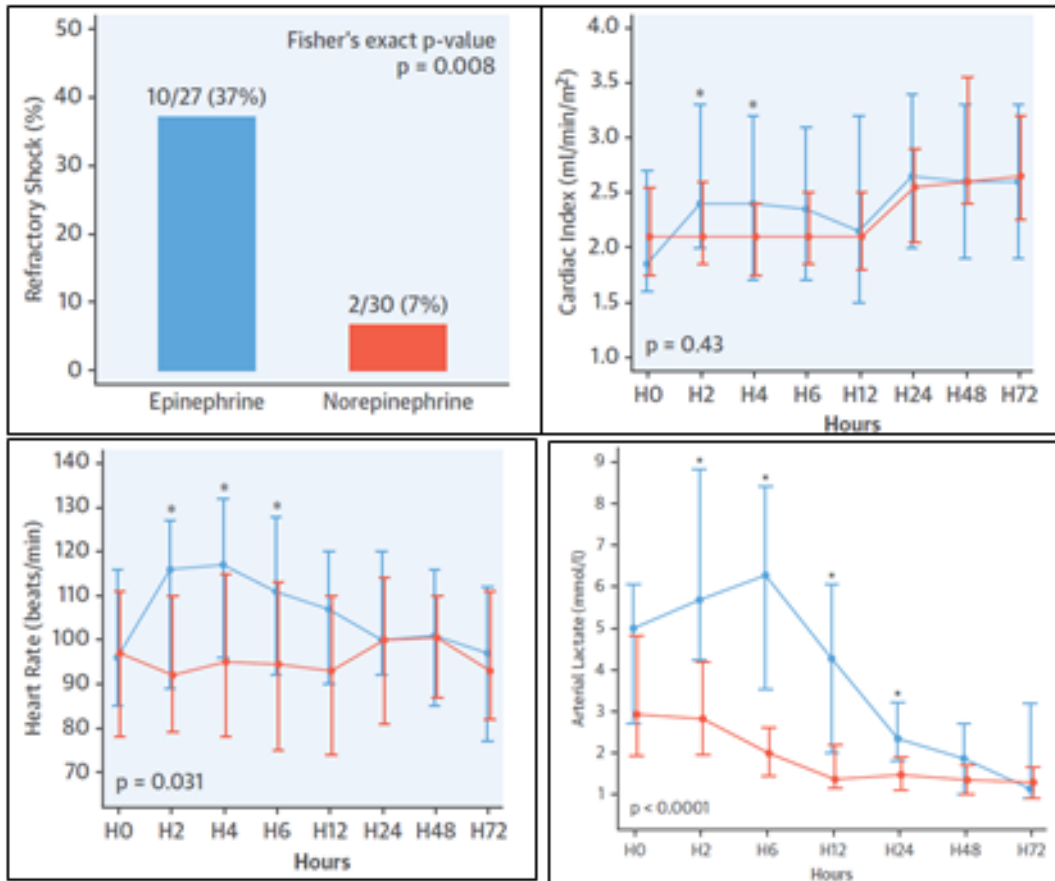
Legende zur Abbildung 6.3.I.:

Abb. 6.3.I.a.: In der Gesamtpopulation zeigt sich im Vergleich von Dopamin und Noradrenalin ein Trend zu einem geringen Überlebensvorteil für Noradrenalin ($p = 0,07$). **Abb. 6.I.b.:** In der präspezifizierten Subgruppenanalyse ergibt sich für die mit Noradrenalin behandelten Patienten mit kardiogenem Schock ein Überlebensvorteil. Norepinephrine = Noradrenalin. Aus(293).

⇒ **Noradrenalin vs. Adrenalin bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock:** In der „Study Comparing the Efficacy and Tolerability of Epinephrine and Norepinephrine in Cardiogenic Shock“ [OptimaCC](295) wurden von 2011 bis 2016 prospektiv, doppelblind, randomisiert und multizentrisch 57 IKS-Patienten mit pPCI in neun französischen Intensivstationen entweder mit Noradrenalin oder Adrenalin behandelt. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war der Verlauf des Herzindex von Stunde 0 nach Stunde 72, der primäre Sicherheits-Endpunkt war das Auftreten eines refraktären Schocks (anhaltende Hypotension, Endorgan-Hypoperfusion, Hyperlaktatämie sowie hohe Inotropika- und Vasopressoren-Dosierungen) bis 72 Stunden nach Studieneinschluss. Ein refraktärer Schocks entwickelte sich in der Adrenalin-Gruppe signifikant häufiger als in der Noradrenalin-Gruppe (37% vs. 7%; OR 8,24 [95%KI 1,61-42,18]; $p = 0,011$) (Abb. 6.3.II. oben links), obwohl der Herzindex in der Adrenalin-Gruppe vorübergehend sogar höher war (Abb. 6.3.II. oben rechts). In der Adrenalin-Gruppe lagen die Werte der Herzfrequenz bis zur 6. Stunde (Abb. 6.3.II. unten links) und die der arteriellen Laktatspiegel (Abb. 6.3.II. unten rechts) mit metabolischer Azidose bis zur 24. Stunde höher als in der Noradrenalin-Gruppe. Keine Unterschiede fanden sich bei Blutdruck, Schlagvolumen-Index, Arrhythmien, beim Einsatz extrakorporaler Therapieverfahren und des Verlaufs des SOFA-Scores. Die 60-Tage-Letalität war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Adrenalin-Gruppe: 52%; Noradrenalin-Gruppe: 37%; OR 1,86 [95%KI 0,65-5,36]; $p = 0,29$). Die seit Jahren diskutierte Frage, welcher Vasopressor für IKS-Patienten der „richtige“ ist(296), bekommt durch die Daten der OptimaCC-Studie erstmals aufgrund der geringeren Rat an refraktärem Schock eine solide Evidenz-basierte Basis zugunsten von Noradrenalin im Vergleich zu Adrenalin.

Abbildung 6.3.II.

Vergleich der Effekte von Adrenalin und Noradrenalin auf klinische, hämodynamische und metabolische Parameter bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock nach pPCI.



Legende zu Abbildung 6.3.II.: Blau gezeichnet: Adrenalin („Epinephrine“)-Fakten; rot gezeichnet: Noradrenalin („Norepinephrine“)-Fakten. Abb. oben links: Auftreten eines refraktären Schocks bis 72 Stunden nach Studieneinschluss (72h). Abb. oben rechts: Verlauf des Herzindex von Stunde 0 (H0) bis Stunde 72 (H72) nach Studieneinschluss. Unten links: Verlauf der Herzfrequenz von Stunde 0 (H0) bis Stunde 72 (H72) nach Studieneinschluss. Unten rechts: Verlauf der arteriellen Laktatkonzentration von Stunde 0 (H0) bis Stunde 72 (H72) nach Studieneinschluss. *p < 0,05. Zusammenstellung aus(295).

<p>Empfehlung 6.3.2.A. Noradrenalin</p> <p>Als Vasopressor sollte Noradrenalin eingesetzt werden, da es im Vergleich zu Dopamin prognostische *(293) und im Vergleich zu Adrenalin klinische Vorteile *(295) bietet.</p> <p>Konsentiert: 6/6; 14/14 der Delegierten</p>	<p>↑ / 1+*</p>
---	----------------

* KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 6.3.2.A.

* Laut **Europäischer Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152) kann der Einsatz eines Vasopressors in Betracht gezogen werden, falls die Notwendigkeit besteht, den systolischen Blutdruck bei persistierender Hypotension aufrechtzuerhalten; dabei wird Noradrenalin bevorzugt vor Dopamin empfohlen (**IIb/B**).

* Die **Europäische STEMI-Leitlinie**(17) favorisiert bei kardiogenem Schock und ausgeprägter Hypotension das Noradrenalin gegenüber dem Dopamin, da es sicherer und effektiver sei.

* Ein **AHA-Statement**(58) konstatiert, dass Noradrenalin mit der relativ geringen Arrhythmierate der Vasopressor der Wahl bei vielen Patienten mit kardiogenem Schock sei, dass aber die optimale vasoaktive Medikation zur Behandlung des kardiogenen Schocks noch unklar sei.

* Die **IKS-Leitliniengruppe** hat die ursprüngliche Empfehlung 6.1.3.5.B. der Leitlinien-Erstversion „Als Vasopressor sollte das Noradrenalin dem Dopamin vorgezogen werden“ hinsichtlich des Evidenzgrades vom Expertenkonsens auf den Evidenzgrad 1+ angehoben. Grund für diese Anhebung war das Ergebnis der Studie von Levy et al (295), welche den Einfluss von Noradrenalin im Vergleich zu Adrenalin erstmals am Patientenkollektiv mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock untersucht hat. Die Originalempfehlung basierte dagegen im Wesentlichen auf Expertenkonsens, unterstützt durch den Vergleich von Noradrenalin und Dopamin in der Subgruppe „Patient mit kardiogenem Schock“ der SOAP-II-Studie(293). Damit liegt nun einerseits Studienevidenz vor, dass bei Patienten mit kardiogenem Schock die Behandlung mit Noradrenalin zu einer höheren Überlebensrate führt als die mit Dopamin; und weiterhin belegt Studienevidenz, dass bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock es unter Noradrenalin-Therapie zu einer geringeren Rate an refraktärem Schock kommt als unter Adrenalin-Therapie. Die „Noradrenalin“-Empfehlung war bereits in der IABP-SHOCK II Studie(4) ganz überwiegend umgesetzt worden: 74 % der IKS-Patienten erhielten Noradrenalin, 53% Dobutamin, 26 % Adrenalin und nur 4 % Dopamin.

6.3.3. Levosimendan

- **Wirkung:** Der Wirkungsmechanismus des Levosimendan(297–300) basiert auf einer Steigerung der kardialen Inotropie durch Ca^{2+} -Sensibilisierung und auf einer Nachlastsenkung (Abnahme des SVR) infolge einer K^{+} -Kanal-vermittelten Vasodilatation.

- **Dosierung:**

⇒ Da die Wirkung von Levosimendan nicht so rasch eintritt wie bei Katecholaminen, kann bei akuter Herzinsuffizienz die Gabe einer initial höheren Dosis („Loading dose“ $12 - 24 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ über 10 min) vor der 24-h-Infusion ($0.05-0.2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) versucht werden. In der klinischen Praxis wird jedoch in der Mehrzahl aller Fälle auf eine „Loading dose“ verzichtet.

⇒ Die **Europäische Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152) empfiehlt (**IIb/C**) für Levosimendan eine Bolusgabe von $12 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ über 10 min (optional), gefolgt von einer intravenösen Infusion von $0,1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ (kann auf $0,05 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ gesenkt bzw. auf $0,2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ gesteigert werden). Die Leitlinie betont, dass Levosimendan als Vasodilatator bei Patienten mit Hypotension ($\text{RR}_{\text{Syst.}} < 85 \text{ mm Hg}$) oder kardiogenem Schock nicht geeignet ist, es sei denn in Kombination mit anderen Inotropika oder Vasopressoren.

⇒ Der bei einigen Patienten zu beobachtende **Druckabfall nach Bolusgabe** kann durch Volumengabe und durch Steigerung der Vasopressordosis aufgefangen werden.

⇒ Von Vorteil dürfte neben der geringeren Arrhythmieeigung(284, 301) die **lang anhaltende Wirkung** nach einer einmaligen Gabe über 24 h durch die Bildung von aktiven Metaboliten mit langer Halbwertszeit sein.

- **Studiendaten:**

⇒ **Ergebnisse differenziert betrachten!** Die größte Studienerfahrung mit Levosimendan(300) liegt für Patienten mit **akuter Herzinsuffizienz** vor, wohingegen für Patienten mit **kardiogenem Schock** und speziell für Patienten mit **IKS** die Datenlage deutlich spärlicher ist. Die ausführliche Schilderung der REVIVE II- und der SURVIVE-Studie (siehe unten) macht allerdings deutlich, dass die negativen Ergebnisse dieser beiden Studien zur Wirksamkeit von Levosimendan bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz nicht einfach auf Patienten mit IKS übertragen werden können. Und auch folgende Wirkungen des Levosimendan sind erwähnenswert: Günstigere Effekte des Levosimendan als die des Dobutamin wurden bei chronischer biventrikulärer Dysfunktion hinsichtlich der Besserung der **rechtsventrikulären Dysfunktion** beschrieben (302). Nach einer PCI verbessert Levosimendan im Vergleich zu Placebo die Funktion des post-ischämischen Myokards („stunned myocardium“) ohne Beeinträchtigung der diastolischen Funktion(303). Bei Vasopressor-pflichtigen Patienten mit **septischem Schock**(304) konnte Levosimendan zusätzlich zur Standardtherapie weder das Ausmaß der akuten Organdysfunktion bessern noch die 28-Tage-Letalität senken; das Weaning beatmeter Patienten war in der Levosimendan-Gruppe erschwert, und es traten supraventrikuläre Tachyarrhythmien auf (3,1 % vs. 0,4 %; absolute Differenz 2,7 % [95%KI 0,1 – 5,3]; p = 0,04).

⇒ **Studiendaten für kritisch Kranke mit „Low Cardiac Output“-Syndrom:** Für den Einsatz von Levosimendan für diese Patientenkollektive mit akutem Herzinfarkt, kardiogenem Schock, akuter und chronischer Herzinsuffizienz, Sepsis und nach herzchirurgischen Operationen(305) wurden in den letzten Jahren mehrere Meta-Analysen publiziert(306–308), durchaus mit Überlebensvorteilen(307, 308). Bezeichnend für die diskussionspflichtige Datenlage sind die Ergebnisse eines systematischen Review mit Meta-Analyse (49 Studien, 6.688 Patienten) und sequentieller Studienanalyse(309) welcher Levosimendan mit Placebo oder inotroper Standardtherapie bei kritisch kranken Patienten mit und ohne herzchirurgische Operation verglichen hat. Bei den Patienten ohne herzchirurgische Operation korrelierte die Gabe von Levosimendan bei Einbeziehung der Ergebnisse aller 30 Studien mit einer geringeren Letalität (RR 0,83 [95%KI 0,59-0,97]), nicht aber, wenn nur die Studien mit geringem Bias berücksichtigt worden sind (RR 0,83 [95%KI 0,48-1,55]). Ein ähnliches Bild zeigte sich beim Einsatz von Levosimendan im Rahmen herzchirurgischer Operationen (14 Studien): RR 0,52 [95%KI 0,37-0,73] vs. RR 1,02 [95%KI] 0,48-2,16].

⇒ **Studiendaten: Patienten mit akuter Herzinsuffizienz:** Die vorhandenen kontrollierten Studien zum Einsatz von Levosimendan bei akuter Herzinsuffizienz(284, 297, 310) erlauben nur begrenzt Rückschlüsse auf die Effekte bei Patienten im kardiogenen Schock, da in diesen Studien zumeist Patienten mit einem SBP < 85 - 90 mm Hg ausgeschlossen worden waren. Patienten mit Linksherzversagen nach Myokardinfarkt scheinen Levosimendan über einen 6h-Zeitraum jedoch zumindest gleich gut wie Dobutamin zu vertragen(310).

→ Die ersten größeren kontrollierten Studien - die **LIDO-Studie** mit 203 Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz (EF < 35 %, HI < 2,5 l/min/m²)(284); die **CASINO-Studie** mit 299 Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz(311) und die **RUSSLAN-Studie**(310) mit 504 herzinsuffizienten Patienten mit Herzinfarkt - zeigten unter Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin bzw. Standardtherapie ein signifikant günstigeres Überleben. Bei den nachfolgenden, noch größeren Studien ließ sich dann allerdings kein Überlebensvorteil durch den Einsatz von Levosimendan nachweisen.

→ In der **REVIVE 1-Pilotstudie** (100 Patienten) und der nachfolgenden **REVIVE II-Studie** (600 Patienten) erhielten Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie randomisiert entweder Placebo oder eine 24-stündige Infusion mit Levosimendan (intravenöser Bolus von $12 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ in 10 min, anschließend $0,1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ für 50 min und $0,2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ für weitere 23 h)(312). In die REVIVE II-Studie waren 600 Patienten (Levosimendan: n = 299; Placebo: n = 301; mittleres Alter 64 / 63 Jahre; 73 / 72 % Männer) mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz (Ruhedyspnoe trotz Diuretika) und einer linksventrikulären EF ≤ 35 % eingeschlossen worden. Ausgeschlossen waren Patienten mit der Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung, mit einem systolischen Blutdruck ≤ 90 mm Hg oder einem Serum-Kreatinin > 5 mg / dl. Der primäre Endpunkt bestand in der Einschätzung des klinischen Verlaufs innerhalb der ersten 5 Tage, inkl. der Selbsteinschätzung des Patienten, als „gebessert“, „unverändert“ oder „verschlechtert“. Der primäre Endpunkt wurde als erreicht angesehen ($p = 0,015$), allerdings mit einem eher bescheidenen Ergebnis: als „gebessert“ zeigten sich 58 Patienten der Levosimendan-Gruppe und 44 in der Placebo-Gruppe, und als „verschlechtert“ wurden 58 Patienten der Levosimendan-Gruppe und 82 der Placebo-Gruppe eingestuft ($p = 0,015$). Weiterhin fiel der BNP-Plasmaspiegel in der Levosimendan-Gruppe innerhalb von 5 Tagen signifikant rascher ab als in der Placebo-Gruppe, und der Krankenhausaufenthalt der Levosimendan-Patienten war kürzer. In der REVIVE II-Studie traten Hypotonien bei den mit Levosimendan behandelten Patienten signifikant häufiger auf (50 % vs. 36 %; $p < 0,05$), ebenso Kammertachykardien (25 % vs. 17 %; $p < 0,05$), Vorhofflimmern (9 % vs. 2 %; $p < 0,05$) und ventrikuläre Extrasystolen (8 % vs. 2 %; $p < 0,05$). Die 90-Tage-Letalität zeigte einen Trend zur höheren Sterblichkeit in den Levosimendan-Gruppen der beiden gemeinsam ausgewerteten REVIVE-Studien (49/350 vs. 40/350; HR 1,26 [95%KI 0,83 – 1,91]; $p = 0,21$).

→ In die **SURVIVE-Studie**(313) waren 1.327 Patienten (mittleres Alter 66,5 Jahre, 72 % Männer) mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären EF < 30 % sowie der Notwendigkeit einer inotropen Unterstützung eingeschlossen worden. Ausgeschlossen waren Patienten u.a. mit einem systolischen Blutdruck < 85 mm Hg oder einer anhaltenden Herzfrequenz ≥ 130 / min, Patienten, welche bereits bei Krankenhausaufnahme eine inotrope Unterstützung benötigten (Ausnahme: Dopamin $\leq 2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$; Digitalis) und Patienten mit einem Serum-Kreatinin $> 5,1$ mg \times dl⁻¹ / > 450 $\mu\text{mol} \times \text{l}^{-1}$ bzw. Dialysepflichtigkeit. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Standardtherapie entweder intravenös appliziertes Dobutamin oder Levosimendan. Der primäre Endpunkt war die 180-Tage-Letalität. Die Levosimendan-Behandlung konnte die Prognose der Patienten im Vergleich zur Dobutamin-Behandlung nicht verbessern: die 180-Tage-Letalität betrug 26 % in der Levosimendan- und 28 % in der Dobutamin-Gruppe (HR 0,91 [KI 0,74 - 1,13]; $p = 0,40$). Zwar kam es in der Levosimendan-Gruppe zu einem stärkeren BNP-Abfall ($p < 0,001$), die sekundären Endpunkte zeigten ansonsten jedoch keinerlei Unterschiede (31-Tage-Letalität, kardiovaskuläre 180-Tage-Letalität, Dyspnoe-Scoring nach 24 Stunden, u.a.). Die Autoren schlussfolgerten, dass trotz eines initialen Plasma-BNP-Abfalls in der Levosimendan-Gruppe der Einsatz von Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin weder die 180-Tage-Letalität senken noch die Morbidität günstig beeinflussen konnte.

⇒ **Studiendaten bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock:**
Für den Einsatz von Levosimendan bei Patienten mit kardiogenem Schock liegen

bisher keine großen kontrollierten Studien mit prognostischen Endpunkten - wie z.B. Letalitätssenkung - vor.

→ **Nicht randomisierte Studien:** Mit Levosimendan zusätzlich zur Standardtherapie lassen sich bei IKS-Patienten signifikante Verbesserungen der eingeschränkten kardiovaskulären Funktion erreichen; beschrieben wurden Anstiege von HZV und LVSWI sowie eine Abnahme des erhöhten SVR(297, 301, 314, 315). Bei 25 Patienten mit Katecholamin-refraktärem IKS konnte durch die zusätzliche Gabe von Levosimendan neben der Besserung der linksventrikulären auch eine Besserung der rechtsventrikulären Funktion (Zunahme des rechtsventrikulären Cardiac Power Index) und eine Abnahme des pulmonalvaskulären Gefäßwiderstandes aufgezeigt werden(116).

→ **Randomisierte Studie - Einfluss auf systolische Funktion:** 61 STEMI-Patienten, die innerhalb von 48 h eine akute Herzinsuffizienz entwickelten (Troponin max. $\sim 12.000 \text{ ng x l}^{-1}$; bei 75 % der Patienten war die LAD die Infarktarterie; \emptyset LVEF bei Einschluss 42 %; 15 % mit kardiogenem Schock), wurden zusätzlich zur Standardtherapie randomisiert mit Levosimendan ($0,2 \mu\text{g x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}$ für 1 h, gefolgt von $0,1 \mu\text{g x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}$ für 24 h) oder mit Placebo behandelt(316). Als primärer Endpunkt diente die echokardiographische Änderung eines Wandbewegungs-Score-Index (WMSI) innerhalb von 5 Tagen nach dem Infarktereignis (16 Segmente; 1 = normal, 2 = Hypokinesie; 3 = Akinesie; 4 = Dyskinesie; Score = Σ Scorepunkte/Segmentzahl). Levosimendan führte zu einem signifikant stärkeren Abfall des WMSI als Placebo (Levosimendan: von $1,94 \pm 0,20$ auf $1,66 \pm 0,31$; Placebo: von $1,99 \pm 0,22$ auf $1,83 \pm 0,26$; $p = 0,031$). Unverändert waren die Infarktgröße, NT-proBNP-Änderungen, Einsatz von Vasopressoren und die Häufigkeit von Vorhofflimmern und Kammerarrhythmien. Hypotone Episoden traten allerdings unter Levosimendan signifikant häufiger als unter Placebo auf (67 % vs. 36 %; $p = 0,029$). Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass Levosimendan die Kontraktilität im post-ischämischen Myokard von PCI-behandelten STEMI-Patienten mit komplizierender Herzinsuffizienz verbessert, bei guter Verträglichkeit und ohne Zunahme von Arrhythmien.

→ **Randomisierte Studie - Einfluss auf die diastolische Funktion:** 22 PCI-behandelte STEMI-Patienten mit kardiogenem Schock erhielten randomisiert Levosimendan (Bolusgabe von $24 \mu\text{g x kg}^{-1}$ für 10 min, anschließend $0,1 \mu\text{g x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}$ für 24 h) bzw. Dobutamin ($5 \mu\text{g x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}$ für 24 h) zusätzlich zur Standardtherapie(317) (siehe auch nächsten Abschnitt). Bei den mit Levosimendan behandelten Patienten zeigte sich im transmitralen Dopplerfluss eine signifikante Reduktion der isovolumetrischen Relaxationszeit (von $116 \pm 15,2 \text{ msec}$ auf $70,4 \pm 10,8 \text{ msec}$; $p < 0,001$) und ein signifikanter Anstieg des E/A-Quotienten (von $0,6 \pm 0,3$ auf $1,4 \pm 0,5$; $p < 0,001$). In der Dobutamin-Gruppe fanden sich keine diesbezüglichen signifikanten Änderungen. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass Levosimendan bei PCI-behandelten IKS-Patienten die Dopplerechokardiographischen Parameter der linksventrikulären diastolischen Funktion bessert.

→ **Randomisierte Studie - Einfluss auf die Herz-Kreislauf-Funktion:** 22 PCI-behandelte STEMI-Patienten mit kardiogenem Schock erhielten randomisiert Levosimendan (Bolusgabe von $24 \mu\text{g x kg}^{-1}$ für 10 min, anschließend $0,1 \mu\text{g x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}$ für 24 h) bzw. Dobutamin ($5 \mu\text{g x kg}^{-1} \text{ x min}^{-1}$ für 24 h) zusätzlich zur Standardtherapie(318). Dabei handelte es sich um dasselbe Kollektiv, mit dem der Einfluss des Levosimendan auf die diastolische Funktion von IKS-Patienten untersucht

wurde(317) (siehe obiger Abschnitt). Die Gabe von Levosimendan führte zu einer signifikant höheren Zunahme der LVEF nach der 24h-Infusion als die Gabe von Dobutamin (Levosimendan: von 29 ± 2 auf 55 ± 8 %; Dobutamin: von 30 ± 3 auf 45 ± 6 %; $p = 0,003$) und des Herzindex ($p < 0,05$) sowie zu einer signifikant stärkeren Abnahme des PAOP ($p < 0,01$). Der prognostisch relevante Parameter „Cardiac Power Output“ lag am Ende der Infusionsbehandlung nach 24 h in der Levosimendan-Gruppe signifikant höher als in der Dobutamin-Gruppe ($p < 0,05$). Die Autoren(318) schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass Levosimendan das bessere Inotropikum sein könnte als Dobutamin, dass jedoch vor einer generellen Empfehlung noch ein RCT erforderlich sei.

→ **Randomisierte Studien - Einfluss auf die Prognose:** In einer kleinen randomisierten Studie mit 22 IKS-Patienten(319), welche sich primär mit dem Einfluss von Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin auf die kardiovaskuläre Funktion(318) einschließlich der diastolischen linksventrikulären Funktion(317) beschäftigt hat und dort auch signifikante Vorteile des Levosimendan berichtete (siehe oben), fand sich kein Unterschied der Einjahres-Überlebensrate der mit Levosimendan im Vergleich zu der mit Dobutamin behandelten Patienten ($p = 0,24$)(319). Eine weitere Prognosestudie (Levosimendan vs. Enoximon)(320) wird im nächsten Abschnitt diskutiert.

→ **Randomisierte Studie - Vergleich Levosimendan vs Enoximon bei Patienten mit Katecholamin-refraktärem Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock:** In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten, monozentrischen Studie(320) war geplant, 88 Patienten mit refraktärem IKS zusätzlich zur Standardtherapie inkl. Inotropika nach erfolgter Revaskularisierung und IABP entweder mit Levosimendan ($12 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ über 10 min, dann $0,1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ für 50 min und anschließend $0,2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ für 23 Std.) oder mit dem PDE-III-Hemmer Enoximon ($0,5 \text{mg} \times \text{kg}^{-1}$ als initiale Dosis, anschließend $2 - 10 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ kontinuierlich) zu behandeln. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission wegen der deutlichen Überlegenheit eines der beiden Therapiekonzepte vorzeitig abgebrochen. Die Auswertung der 32 behandelten Patienten ergab, dass die 30-Tage-Überlebensrate (primärer Endpunkt) in der Levosimendan-Gruppe mit 69 % (11/16) signifikant ($p = 0,023$) höher als in der Enoximon-Gruppe (37 %; 6/16) war. Die invasiven hämodynamischen Parameter innerhalb der ersten 48 h waren in beiden Gruppen vergleichbar, im Trend waren die Werte für HI, CPI, LVSWI und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung in der Levosimendan-Gruppe höher, der Katecholaminverbrauch und Inflamationszeichen in den ersten 72 h geringer. Interessant ist die Beobachtung, dass in der Enoximon-Gruppe vier Patienten nicht am Herz-Kreislauf-Versagen, sondern am Multiorganversagen verstorben sind, wohingegen in der Levosimendan-Gruppe das Herz-Kreislauf-Versagen die ausschließliche Todesursache war. Die Autoren dieser durchaus kontrovers diskutierten Studie (siehe Kommentare in(320)) schlussfolgerten, dass bei schwerem und refraktärem IKS Levosimendan zusätzlich zur Standardtherapie die Überlebenschancen mehr steigern kann als Enoximon.

Levosimendan kann bei nicht ausreichendem hämodynamischem Ansprechen auf Katecholamine versucht werden. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten	↔ / EK
---	--------

Empfehlung 6.3.3.B. Levosimendan vs. PDE-III-Inhibitoren Im Katecholamin-refraktären Infarkt-bedingten kardiogenen Schock sollte initial Levosimendan gegenüber PDE-III-Inhibitoren bevorzugt werden. *(320) Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten	↑ / 1+*
---	---------

*In der zugrunde liegenden Studie(320) war als PDE-III-Inhibitor Enoximon eingesetzt worden.

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 6.1.3.3.A. und 6.1.3.3.B.**

* Basierend auf den Studiendaten von(286, 320) kann laut **Europäischer Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152) bei Patienten mit kardiogenem Schock Levosimendan in Kombination mit einem Vasopressor eingesetzt werden, da Levosimendan - zusätzlich zu Dobutamin und Noradrenalin gegeben - die kardiovaskuläre Hämodynamik verbessert, ohne zur Hypotension zu führen.

* Ein **Expertenteam**(299) empfiehlt bei ACS-Patienten mit Hypotension oder kardiogenem Schock ($RR_{\text{sys.}} < 85 \text{ mm}$, Zeichen der peripheren Vasokonstriktion) das Absetzen einer vorbestehenden Betablocker-Medikation, als initiales Inotropikum Dobutamin, als Vasopressor Noradrenalin und gleichzeitig als Inodilatator Levosimendan.

* Laut **Europäischer STEMI-Leitlinie**(17) kann Levosimendan als Alternative zu Dobutamin / Noradrenalin in Betracht gezogen werden, besonders bei Patienten mit vorbestehender chronischer Betablocker-Therapie.

* Die **IKS-Leitliniengruppe** hält weiterhin aufgrund der Studienlage und eigener Erfahrungen an den ursprünglichen Levosimendan-Empfehlungen – jetzt 6.3.3.A. und 6.3.3.B. - fest.

6.3.4. Phosphodiesterase(PDE)-III-Inhibitoren

- **Wirkung:** Enoximon und Milrinon sind selektive PDE-III-Inhibitoren. Sie führen als Folge einer Hemmung des zyklischen Adenosinmonophosphat(cAMP)-Abbaus über eine Zunahme der Inotropie (geringer als bei Dobutamin) und über eine Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes (stärker als bei Dobutamin) zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens. Enoximon oder Milrinon sollten - falls appliziert - in Kombination mit Dobutamin gegeben werden, da der kombinierte positiv inotrope Effekt von PDE-III-Inhibitoren und Dobutamin grösser ist als jener, welcher mit beiden Substanzen allein erzielt werden kann(287, 321).
- **Dosierung:** Die **Europäische Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152) empfiehlt für **Milrinon** eine Bolusgabe von $25 - 75 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ über 10 – 20 min, gefolgt von einer intravenösen Infusion von $0,375 - 0,75 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ und für **Enoximon** eine Bolusgabe von $0,5 - 1,0 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$ über 5 – 10 min, gefolgt von einer intravenösen Infusion von $5 - 20 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$.
- **Nebenwirkungen:** Der Einsatz der PDE-III-Inhibitoren muss jedoch kritisch gesehen werden, da unter dieser Medikation bei längerfristiger Anwendung über eine deutliche Zunahme von malignen Rhythmusstörungen berichtet worden ist(322). Darüber hinaus ist über eine signifikante Zunahme intrapulmonaler Shunts mit konsekutiver Verschlechterung der Oxygenation und einen vermehrten O_2 -Bedarf unter Gabe von PDE-III-Inhibitoren berichtet worden(78).
- **Studiendaten:**
 - ⇒ In der **OPTIME-CHF-Studie** konnte bei 951 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz durch den Einsatz von Milrinon im Vergleich zu Placebo keine

Senkung der Sterblichkeit erzielt werden(322). Bedenklich speziell für den Einsatz von Milrinon bei IKS erscheint, dass in einer Post-hoc-Analyse der OPTIME-CHF-Studie koronarkranke Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz in der Milrinongruppe sogar eine signifikant höhere Ereignisrate (Tod + Rehospitalisierung: 42 % vs. 36 %, $p = 0,01$) als diejenigen in der Placebogruppe hatten(323).

⇒ **"Bridge to heart transplantation"**: In einer prospektiven randomisierten Studie mit 36 terminal herzinsuffizienten Patienten wurden Dobutamin und Milrinon über 50 ± 46 Tage bis zur Herztransplantation, Implantation eines Herzunterstützungssystems oder Tod verfolgt(324). Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich Rechtsherz-Hämodynamik, Tod, Notwendigkeit zur Vasodilatator- / inotropen Therapie oder der Notwendigkeit für eine mechanische Herzunterstützung vor der Transplantation. Allerdings waren die Gesamt-Kosten der Patienten in der Milrinon-Gruppe mit 16.270 ± 1.334 \$ wesentlich höher als die 380 ± 533 \$ der Dobutamin-Gruppe.

⇒ **Mit β -Blocker vorbehandelte Patienten**: siehe Kap. 6.2.6.

⇒ **Vergleich PDE-III-Inhibitoren vs. Levosimendan**: siehe Kap. 6.3.3. → Vergleich Levosimendan vs Enoximon bei Patienten mit Katecholamin-refraktärem Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock.

Empfehlung 6.3.4.A. PDE-III-Inhibitoren	↔ / EK
PDE-III-Inhibitoren wie Enoximon oder Milrinon können bei unzureichendem Ansprechen auf Katecholamine versucht werden.	
Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten	

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 6.3.4.A.**

* Die **Europäische Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152) stellt – basierend auf den Studiendaten von(322, 323) - PDE-III-Inhibitoren als eine weitere Option anstelle des Levosimendan dar, besonders bei kardiogenem Schock nicht-ischämischer Genese.

* Die **Europäische STEMI-Leitlinie**(17) konstatiert im Abschnitt über den kardiogenen Schock, dass PDE-III-Inhibitoren bei STEMI-Patienten nicht empfohlen werden.

* Die **IKS-Leitliniengruppe** hält weiterhin aufgrund der Studienlage und eigener Erfahrungen an der ursprünglichen Empfehlung – jetzt Empfehlung 6.3.4.A. - fest, favorisiert aber auch weiterhin den bevorzugten Einsatz von Levosimendan vor PDE-III-Inhibitoren (Empfehlung 6.3.3.B.).

6.3.5. Adrenalin („Epinephrine“)

• **Wirkung und Dosierung:**

⇒ In **niedriger Dosierung** ($0,005 - 0,02 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) ist Adrenalin in der Lage, durch überwiegend beta-mimetische Wirkung das Herzzeitvolumen zu steigern.

⇒ In **höheren Dosierungen** ($0,03 - 0,15 - 0,3 - 0,5 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) dominieren zunehmend die alpha-adrenergen vasokonstriktorischen Effekte. Insgesamt kann die hämodynamische Stabilisierung nach Adrenalin durch die Summe seiner positiv inotropen als auch vasokonstriktorischen Wirkung erklärt werden.

⇒ Die **Europäische Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152) empfiehlt eine intravenöse Infusion von $0,05 - 0,5 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$.

• **Nebenwirkungen:**

⇒ Bei **primärer Verwendung anstelle von Dobutamin** ist neben den typischen Katecholamin-Nebenwirkungen - Zunahme myokardialer Ischämien und Tachyarrhythmien - auch eine deutliche Reduktion des Herzzeitvolumens möglich, bedingt durch die auch in geringen Dosierungen bereits nachweisbare Erhöhung der Nachlast.

⇒ Untersuchungen im **septischen Schock** zeigen eine schlechtere Darmperfusion und einen stärkeren systemischen Laktatanstieg unter Adrenalin als unter Noradrenalin / Dobutamin(325) und experimentell einen stärkeren Laktatanstieg im venösen Splanchnikusblut als unter Noradrenalin(326).

• **Studiendaten:**

⇒ **Non-Inferiorität von Adrenalin gegenüber Dobutamin / Noradrenalin bei septischem Schock:** In einer prospektiven Studie zum Vergleich von Adrenalin und der Kombination aus Dobutamin und Noradrenalin(294) konnte keine Überlegenheit für die Therapie mit Noradrenalin und Dobutamin gezeigt werden: die 28-Tage-Letalität lag für die Adrenalingruppe bei 40 % und für die Dobutamin + Noradrenalin-Gruppe bei 34 % (RR 0,86, KI 0,65-1,14, p = 0,31); die mit Adrenalin behandelten Patienten hatten allerdings an einigen Tagen signifikant häufiger pathologisch niedrige Blut-pH- und pathologisch erhöhte –Laktatwerte.

⇒ Bei **herzchirurgischen Patienten mit „Low-output-Syndrom“** kann Adrenalin erfolgreich zur Steigerung des HZV eingesetzt werden(327, 328); allerdings auf Kosten einer Verschlechterung der Magenmucosa-Perfusion(328).

⇒ **Erhöhte Sterblichkeit von Adrenalin-behandelten Patienten mit STEMI bzw. kardiogenem Schock in Kohortenstudien:**

→ Katecholaminpflichtige Patienten **nach Myokardinfarkt** wiesen eine deutlich schlechtere Prognose auf, wenn sie Adrenalin erhalten hatten(329).

→ In einer multizentrischen Kohorten-Beobachtungsstudie mit 1.058 **Katecholamin-behandelten Schockpatienten** hatten die mit Adrenalin therapierten Patienten eine um mehr als 20% signifikant höhere Sterblichkeit als die nicht mit Adrenalin behandelten Patienten(292). Dies dürfte allerdings nicht allein auf substanzspezifische Effekte zurückzuführen sein, sondern auch auf die Tatsache, dass Adrenalin als „Rescue-Katecholamin“ erst in einer späten ungünstigen Phase des Schocks zum Einsatz gekommen war, nachdem die anderen Katecholamine keine ausreichende Wirkung gezeigt haben. Dafür spricht auch, dass sich für Adrenalin lediglich in der univariaten Analyse ein erhöhtes Risiko ergab, nicht jedoch in der multivariaten Auswertung.

→ In der prospektiven multinationalen **CardShock-Beobachtungs-Studie**(280) wurden 216 Patienten mit kardiogenem Schock – 81 % mit ACS – eingeschlossen, von denen 28 % zuvor reanimiert worden waren. Der mittlere systolische Blutdruck lag initial bei 78 ± 14 mm Hg und der arterielle Mitteldruck bei 57 ± 11 mm Hg. Die 90-Tage-Letalität betrug 41 %. 94 % erhielten Vasopressoren und / oder Inotropika (Noradrenalin: 75 %; Adrenalin: 21 %; mehrere Vasopressoren: 30 %; Dobutamin 49 %; Levosimendan 24 %). Von den eingesetzten Substanzen zeigte nur Adrenalin eine Übersterblichkeit (OR 5,2 [95%KI 1,88 – 14,7]; p = 0,002), sowohl bei zuvor reanimierten als auch bei nicht zuvor reanimierten Patienten und auch in der Propensity-Score-adjustierten Analyse (OR 3,0 [95%KI 1,3 – 7,2]; p = 0,013). Darüber hinaus war die Gabe von Adrenalin mit beträchtlichen Anstiegen kardialer (Troponin, NT-proBNP) und renaler (Kreatinin) Biomarker assoziiert. Kein Letalitäts-Unterschied fand sich bei der Kombination von Noradrenalin und Dobutamin sowie von Noradrenalin und Levosimendan. Leserbriefe zu dieser Studie stufen allerdings die Evidenz der gefundenen Korrelation von Adrenalingabe und erhöhtem Letalitätsrisiko als gering bis sehr gering ein(280).

⇒ **Noradrenalin vs. Adrenalin bei Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock:** Zur randomisierten „*Study Comparing the Efficacy and Tolerability of Epinephrine and Norepinephrine in Cardiogenic Shock*“ [OptimaCC](295) siehe Kap. 6.3.2. und Abb.

6.3.II. In dieser Studie mit IKS-Patienten war das Adrenalin dem Noradrenalin hinsichtlich des Endpunktes „Auftreten eines refraktären Schocks“ eindeutig unterlegen.

⇒ **Meta-Analyse: Höhere Sterblichkeit von Adrenalin-behandelten Patienten mit kardiogenem Schock:** Diese Meta-Analyse(330, 331) umfasst 16 Kohorten (12 Beobachtungsstudien, 4 RCTs, davon nur eine mit direktem Vergleich von Adrenalin mit Noradrenalin) mit insgesamt 2.583 Patienten mit kardiogenem Schock. Die Kurzzeit-Letalität (28-Tage- oder 30-Tage-, ITS- und Krankenhaus-Letalität) der mit Adrenalin behandelten Schock-Patienten lag signifikant höher als die der mit anderen Inotropika/Vasopressoren behandelten Schock-Patienten (OR 3,3 [95%KI 2,8 – 3,9; aOR 4,7 [95%KI 3,4 – 6,4], auch nach Propensity-Matching der 2 x 338 Patienten (OR 4,2 [95%KI 3,0 – 6,0]). Diese erhöhte „Adrenalin-Sterblichkeit“ fand sich sowohl bei Patienten mit ACS – „IKS-Patienten“ - (n = 1.563; OR 3,65 [95%KI 2,93 – 4,56]) als auch bei Patienten mit kardiogenem Schock ohne ACS (n = 779; OR 2,91 [95%KI 2,4 – 3,95]).

<p>Empfehlung 6.3.5.A. Adrenalin Adrenalin kann zum Einsatz kommen, wenn unter Dobutamin und Noradrenalin keine ausreichende hämodynamische Stabilisierung zu erreichen ist. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↔ / EK</p>
--	---------------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 6.3.5.A.**

** Die IKS-Leitliniengruppe hält weiterhin an der ursprünglichen Empfehlung – jetzt 6.3.5.A. – fest. Sie sieht das Adrenalin dem Noradrenalin unterlegen, wie dies nun auch die erste randomisierte Studie im direkten Vergleich von Noradrenalin und Adrenalin bei IKS-Patienten(295) und eine große Meta-Analyse von – überwiegend - Beobachtungsstudien(330, 331) aufgezeigt haben. Noradrenalin ist deshalb nach Ansicht der IKS-Leitliniengruppe dem Adrenalin eindeutig vorzuziehen.*

6.3.6. Dopamin

Dopamin ist ein endogener zentraler Neurotransmitter und die unmittelbare Vorstufe von Noradrenalin in der Biosynthese. Bei therapeutischem Einsatz bindet Dopamin in niedriger Dosis an dopaminerge D1- und D2-Rezeptoren, bei mittlerer Dosis auch an β_1 -adrenerge Rezeptoren und bei hoher Konzentration schließlich auch noch an α_1 -adrenerge Rezeptoren(290).

• Dosisabhängige Wirkungen:

⇒ Bei Patienten ohne akutes Nierenversagen und ohne IKS werden in **Dosierungen von 2 - 4 - 5 $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$** („Dopamin in Nierendosis“) dopaminerge Effekte wie Vasodilatation mit Steigerung der glomerulären Filtrationsrate hervorgerufen. Eine präventive oder therapeutische Wirkung beim akuten Nierenversagen resultiert daraus jedoch nicht. Es muss sogar bei Patienten mit akutem Nierenversagen - vor allem bei denjenigen mit einem Alter über 55 Jahre und denen ohne begleitende Noradrenalingabe - mit einer ungünstigen renalen Vasokonstriktion gerechnet werden(332). Der propagierte nephroprotektive Effekt(333) von Dopamin ließ sich somit trotz einer Steigerung der Harnmenge nicht bestätigen. Demzufolge gibt es derzeit keine Rationale für den routinemäßigen Einsatz von „Low-dose-Dopamin“ bei kritisch kranken Patienten(332).

⇒ Bei **höheren Dopamin-Dosierungen von 5 - 10 $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$** lassen sich dann β -mimetische Effekte beobachten („inotrope Wirkung“).

⇒ Bei **Dosierungen über $10 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$** kommt es schließlich überwiegend zu einer Vasokonstriktion („vasopressorische Wirkung“).

⇒ Die **Europäische Herzinsuffizienz-Leitlinie** (152) beschreibt für eine Dosierung von **$3 - 5 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$** eine beta-sympathomimetische Wirkung, für eine Dosierung von **$> 5 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$** zusätzlich zur beta-sympathomimetischen eine vasopressorische Alpha-Adrenozeptor-Wirkung.

• **Nebenwirkungen:** Der Einsatz von Dopamin kann zu zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen führen(290, 334), welche zum einen ausgeprägter als beim Einsatz von Dobutamin bzw. Noradrenalin sind und zum anderen auch als Dopamin-spezifisch angesehen werden müssen: Induktion von Tachyarrhythmien, ausgeprägtere Verminderung der Splanchnikusperfusion und stärkere Senkung der gemischtvenösen hepatischen Sauerstoffsättigung, Einschränkung der Nierendurchblutung, Hemmung der Hormonfreisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen einschließlich des immunaktiven Prolactins sowie Störungen der T-Zell-Aktivität, der Chemoreflex-Sensitivität und der Atemaktivität.

• **Studiendaten**

⇒ **Ergebnisse aus Kohortenstudien und Meta-Analysen mit Fokus „septischer Schock“**

→ In der prospektiven multizentrischen SOAP(„*Sepsis Occurrence in Critically Ill Patients*“)-Kohorten-Beobachtungstudie(292) mit 1.058 Katecholamin-behandelten Schockpatienten – die Hälfte mit septischem Schock – hatten die mit Dopamin therapierten Patienten eine signifikant höhere Intensivstations-Sterblichkeit (Gesamtkollektiv: OR 1,67 [95%KI 1,19-2,35]; $p = 0,003$; Patienten mit septischem Schock: OR 2,05 [95%KI 1,25 – 3,37]; $p = 0,005$). Bei den Patienten mit nicht-septischem Schock waren Intensivstations- und Krankenhaus-Letalität in der Dopamingruppe zwar höher, aber nicht signifikant höher als in der Nicht-Dopamingruppe (34 % vs. 30 %; $p = 0,303$ und 42 vs. 35 %; $p = 0,117$).

→ In einer retrospektiven Kohortenstudie(335) aus den USA (2010 – 2013; 502 Krankenhäuser) mit 61.122 Patienten im septischem Schock zeigten die in den ersten beiden Tagen mit Dopamin im Vergleich zu den mit Noradrenalin behandelten Patienten eine signifikant höhere Krankenhaussterblichkeit (Propensity-gematchte Kohorte mit $n = 38.788$: Letalität 25 % vs. 23,7 %; OR 1,08 [95%KI 1,02 – 1,14]; $p = 0,001$).

→ In einer Meta-Analyse(336) mit 2.768 Patienten mit septischem Schock aus 5 Beobachtungsstudien und 6 RCTs zeigten die mit Dopamin behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Noradrenalin behandelten Patienten eine signifikant höhere Sterblichkeit (RR 1,23 [95%KI 1,05 – 1,43]; $p < 0,01$). Bei Auswertung nur der RCTs bestätigte sich die Übersterblichkeit mit Dopamin (RR 1,12 [95%KI 1,01 – 1,20]; $p = 0,035$). Arrhythmien wurden häufiger mit Dopamin als mit Noradrenalin beobachtet (2 Studien; RR 2,34 [95%KI 1,46 – 3,77]; $p = 0,001$). Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass Dopamin bei der Behandlung von Patienten mit septischem Schock im Vergleich zur Behandlung mit Noradrenalin mit einer höheren Letalität und einer höheren Arrhythmiehäufigkeit assoziiert ist.

⇒ **Ergebnisse der randomisierten SOAP II Studie:** In der SOAP(„*Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*“) II-Studie(293) wurde der Einfluss von Noradrenalin im Vergleich zu Dopamin auf die 28-Tage-Letalität von Patienten mit Schock jedweder Genese untersucht. In der prospektiv validierten Untergruppe der 280 Patienten mit kardiogenem Schock zeigte Noradrenalin eine signifikant ($p = 0,03$) geringere 28-

Tage-Letalität als Dopamin (siehe dazu – einschließlich Studienkritik - Kap. 6.3.2. und Abb. 6.3.1.a. und b.).

<p>Empfehlung 6.3.6.A. Dopamin Dopamin soll zur Therapie des kardiogenen Schocks nicht angewendet werden. *(293, 336) Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↓↓↓ / 1+*</p>
--	------------------

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 6.3.6.A.**

* Laut **Europäischer Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152) kann der Einsatz eines Vasopressors bei Patienten mit kardiogenem Schock in Betracht gezogen werden, falls die Notwendigkeit besteht, den systolischen Blutdruck bei persistierender Hypotension aufrechtzuerhalten; dabei wird Noradrenalin bevorzugt vor Dopamin empfohlen (**IIb/B**).

* Laut **Europäischer NSTEMI-Leitlinie**(16) sollte bei IKS Noradrenalin bevorzugt vor Dopamin (**IIb/B**) in Betracht gezogen werden. Die **Europäische STEMI-Leitlinie**(17) stellt aufgrund der Studie von De Backer et al (293) fest, dass bei IKS-Patienten Noradrenalin sicherer und effektiver als Dopamin sein dürfte. Auch die **Amerikanische STEMI-Leitlinie**(176) konstatiert, dass der Einsatz von Dopamin mit einem Zusatzrisiko assoziiert sein kann(293).

* Und schließlich merkt auch das **AHA-Statement zum kardiogenen Schock**(58)an, dass in der SOAP II-Studie(293) Dopamin mit einer höheren Arrhythmierate sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subgruppe der Patienten mit kardiogenem Schock und in letzterer auch mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert gewesen ist.

* Die **IKS-Leitliniengruppe** hält weiterhin an der Empfehlung – jetzt 6.3.6.A. - fest, als Vasopressor Noradrenalin und nicht Dopamin einzusetzen. Die fehlende Nephroprotektion des Dopamins, seine zahlreichen möglichen Nebenwirkungen und vor allem die um 20 % höhere Sterblichkeit der mit Dopamin behandelten Schockpatienten in der beschriebenen Kohortenstudie (SOAP)(292) sowie der SOAP II–Studie(293) haben zu unserer Expertenempfehlung geführt, auf die Dopamingabe bei Patienten mit IKS zu verzichten. Diese bereits in der Erstversion gegebene Empfehlung wurde in der IABP-SHOCK II Studie (4) ganz überwiegend umgesetzt: 74 % der IKS-Patienten erhielten Noradrenalin und nur 4 % Dopamin.

• **Dopexamin:** Das Dopamin-Analog Dopexamin(337, 338) stimuliert Dopamin-1- und Dopamin-2-Rezeptoren sowie β -Adrenozeptoren ($\beta_1 : \beta_2 = 1:10$). Für die Therapie des IKS wird Dopexamin nicht mehr eingesetzt.

6.3.7. Vasopressin

Vasopressin – das natürlich vorkommende antidiuretische Hormon (ADH) – ist in hohen Dosen ein starker Vasokonstriktor via Stimulation der V1-Rezeptoren der glatten Gefäßmuskeln. Vasopressin hat weder chronotrope noch inotrope Eigenschaften, so dass die Nachlast-erhöhende Vasopressinwirkung nicht - wie bei Noradrenalin – durch eine zusätzliche positiv inotrope Wirkung kompensiert werden kann. Vasopressin wurde vor allem bei vasodilatatorischem Schock – z.B. bei septischem Schock und bei SIRS - und nach Herz-Kreislauf-Stillstand studienmäßig untersucht und eingesetzt. Hinsichtlich möglicher unerwünschter Wirkungen ist anzumerken, dass tierexperimentell neben der zu erwartenden Koronarkonstriktion auch eine Beeinträchtigung der Herzfunktion vor allem bei bestehender Myokardischämie beschrieben worden ist(339).

• **Studiendaten**

⇒ **Herz-Kreislauf-Stillstand:** Mehrere RCTs zeigten vergleichbare Ergebnisse von Adrenalin und Vasopressin, wobei auch die Kombination von Adrenalin und Vasopressin keinen Zusatznutzen brachte(340, 341). Die ERC-Reanimations-Leitlinie(340, 341) empfiehlt, Vasopressin nicht anstelle von Adrenalin einzusetzen; wird allerdings Vasopressin bereits eingesetzt, so kann es auch weiter eingesetzt werden, da es keinen Hinweis auf einen Nachteil von Vasopressin im Vergleich zu Adrenalin gibt.

⇒ **Septischer Schock:** Die VASST-Studie(342) hatte für das Gesamtkollektiv der Patienten mit septischem Schock keine Letalitätssenkung beim Einsatz von Vasopressin (bis zu 0,03 U/min) zusätzlich zu Noradrenalin gefunden. Auch die nachfolgende VANISH-Studie(343) fand bei 409 Patienten mit septischem Schock keinen Unterschied in der 28-Tage-Letalität bei den mit Vasopressin bzw. Noradrenalin behandelten Patienten (30,9 % vs. 27,5 %; absolute Differenz 3,4 % [95%KI -5,4 bis 22,3 %]).

⇒ In einer prospektiven randomisierten Studie(344) mit 48 Patienten mit **Katecholamin-refraktärem vasodilatatorischen Schock** - je ein Drittel der Patienten mit septischem Schock, mit SIRS, mit Postkardiotomie-Schock - zeigte die Kombination von Noradrenalin und Vasopressin (4 U / h) einen besseren Erfolg als Noradrenalin allein - niedrigere Herzfrequenz, geringerer Noradrenalin-Bedarf, weniger Tachyarrhythmien, bessere gastrointestinale Perfusion, niedrigere Laktat-Konzentrationen - aber andererseits auch höhere Bilirubin-Spiegel und niedrigere Thrombozytenwerte. Die ITS-Letalität betrug in beiden Gruppen 70,8 %. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Kombination von Vasopressin und Noradrenalin der alleinigen Gabe von Noradrenalin bei der Behandlung des kardiozirkulatorischen Versagens im Katecholamin-refraktären vasodilatatorischen Schock überlegen sei.

⇒ **Vasoplegischer Schock nach Herzchirurgie:** In der prospektiven, randomisierten, doppelblinden VANCS-Studie(345) wurden 330 Patienten mit postoperativem vasoplegischem Schock randomisiert und entweder mit Vasopressin oder Noradrenalin behandelt. Der primäre Endpunkt (Schlaganfall, Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung > 48 h, tiefe Sternuminfektionen, Re-Operation oder akutes Nierenversagen) trat in der Vasopressin-Gruppe in 32 % und in der Noradrenalin-Gruppe in 49 % auf (HR 0,55 [95%KI 0,38 – 0,80]; p = 0,0014; NNT = 6), wobei der Unterschied vor allem auf die geringere Rate an akutem Nierenversagen in der Vasopressin-Gruppe zurückgeführt worden ist (10,3 % vs 35,8 %; HR 0,26 [0,15 – 0,46]; p < 0,0001). Vorhofflimmern trat in der Vasopressin-Gruppe seltener als in der Noradrenalingruppe auf (63,8 % vs. 82,1 %; p = 0,0004).

⇒ **Infarkt-bedingter kardiogener Schock:**

→ bei 36 Patienten mit refraktärem kardiogenen Schock nach Herzinfarkt und unzureichender inotroper/vasopressorischer Therapie zeigte in einer **retrospektiven Krankenaktenanalyse**(346) sowohl der zusätzliche Einsatz von Vasopressin als auch der zusätzliche Einsatz von Noradrenalin einen signifikanten Anstieg des arteriellen Mitteldrucks (Vasopressin: von 54 auf 72 mm Hg nach einer Stunde, p = 0,03; der Effekt blieb stabil über 24 h; Noradrenalin: von 55±9 auf 67±11 mm Hg nach einer Stunde und 71 ±11 mm Hg nach 24 h; p=0,001). Vasopressin hatte dabei keinen Einfluss auf andere hämodynamische Parameter wie HI und PAOP sowie die Diurese, wohingegen Noradrenalin die Diurese im Trend verminderte und den PAOP vorübergehend erhöhte. Im Gegensatz zu Noradrenalin konnte allerdings Vasopressin

den prognoserelevanten Cardiac Power Index 24 Stunden nach Infusionsbeginn nicht signifikant, sondern nur im Trend verbessern.

→ Es fehlen **Prognose-orientierte kontrollierte Studien** zum Einsatz von Vasopressin bei Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock.

• Nach Ansicht der **IKS-Leitliniengruppe** gibt es aufgrund der derzeitigen Datenlage für den Einsatz von Vasopressin bei IKS keine ausreichende Evidenz.

6.3.8. Herzglykoside

• **Kein Einsatz bei Sinusrhythmus:** Klinische Studien mit dieser Indikation liegen nicht vor.

⇒ Die **IKS-Leitliniengruppe** sieht aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils und der nur geringen, erst langsam einsetzenden Kontraktionskraft-steigernden Wirkung der Herzglykoside (Digoxin und -derivate, Digitoxin) bei Patienten mit IKS und Sinusrhythmus keine Indikation für den Einsatz von Herzglykosiden.

⇒ Diese Einschätzung der IKS-Leitliniengruppe ist im Einklang mit der **ESC-Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152), welche bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und inadäquater peripherer Durchblutung auf Herzglykoside keinen Bezug nimmt.

• **Herzglykoside bei Patienten mit IKS und Vorhofflimmern/Vorhofflattern:** siehe Kap. 8.2.5. und 8.2.6..

• **Vorbestehende Digoxin-Medikation bei ACS-Patienten**

Im ARIAM-Andalucia-Register(347) mit 20.331 ACS-Patienten fanden sich 244 Patienten, welche eine vorbestehende Digoxin-Medikation hatten. In der retrospektiven Analyse fand sich ein kardiogener Schock bei 9,8 % der Patienten der Digoxin-Gruppe und bei 5,7 % der Patienten der Nicht-Digoxin-Gruppe ($p=0,006$); die Sterberate im Krankenhaus lag bei 13,5 % bzw. 5,3 % ($p < 0,001$). In der Propensity-Analyse waren diese Unterschiede nicht signifikant (9,9 % vs. 11,6 % $p = 0,549$) sowie 13,4 % vs. 13,4 %; $p = 1,000$). In der Multivarianzanalyse war Digoxin bezüglich der Krankenhaus-Sterblichkeit kein signifikanter Risikofaktor mehr (OR 1,21 [95%KI 0,7886-1,8598]; $p = 0,381$).

6.3.9. Vasodilatoren

• **Vasodilatoren** (Nitrate, Nitroprussidnatrium, Natriuretische Peptide) werden bei akuter Herzinsuffizienz primär zur Behandlung der Lungenstauung und damit der Dyspnoe eingesetzt. Diese Wirkung erzielen Vasodilatoren, ohne dabei das Schlagvolumen zu vermindern oder den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu steigern, was besonders bei Patienten mit ACS relevant ist. Bei Patienten mit IKS kann durch den Einsatz von Vasodilatoren die Nachlast sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels gesenkt und damit das Herz entlastet werden. Bei den niedrigen Blutdruckwerten im IKS ist dies allerdings – wenn überhaupt - nur unter optimalem invasiven hämodynamischen Monitoring gerechtfertigt (Kap. 3.5).

Kritisch anzumerken ist auch, dass es weder für Nitrate noch Nitroprussid oder die Abkömmlinge der Natriuretischen Peptide überzeugende Evidenz dafür gibt, dass Vasodilatoren die Prognose der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz verbessern; erwartet werden kann vielleicht eine Besserung früher Symptome(348). Mehrere neuere Vasodilatoren (u.a. Serelaxin) befinden sich mit der Indikationsstellung „Akute Herzinsuffizienz“ in klinischer Erprobung(348). Studien mit der Indikation „Infarktbedingter kardiogener Schock“ liegen für Vasodilatoren allerdings nicht vor.

• **Nitrate:**

⇒ **Wirkungen:** In niedriger Dosierung bewirken Nitrate überwiegend eine Venodilatation, in höheren Dosen auch eine Dilatation der Arterien. Hinsichtlich der Nachlastsenkung besitzen Nitrate eine geringere Wirkung als Nitroprussid-Natrium. Die Toleranzentwicklung macht sich bei intravenöser Gabe nach 16 - 24 h mit einem Wirkungsverlust bemerkbar.

⇒ **Dosierung:** Die intravenöse Gabe von Nitraten beläuft sich bei **Nitroglyzerin** auf $10 - 20 \mu\text{g} \times \text{min}^{-1}$ initial mit Steigerung bis zu $200 \mu\text{g} \times \text{min}^{-1}$ bzw. $0,3 - 0,5 - 4 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ und bei **Isosorbiddinitrat** (ISDN) auf $1 \text{ mg} / \text{h}$ initial bis zu $10 \text{ mg} \times \text{h}^{-1}$ (152).

⇒ **Indikationen und Studiendaten bei akuter Herzinsuffizienz:** Bei Lungenstauung und insbesondere Lungenödem besitzen Nitrate eine gute klinische Wirkung infolge der zur Vorlastsenkung des linken Ventrikels führenden Venodilatation. Dabei zeigte bei Lungenödem die Hochdosis-Nitratgabe - 3 mg ISDN i.v. alle 5 min, insgesamt $11,4 \pm 6,8 \text{ mg}$ - plus 40 mg Furosemid i.v. - ggfs. weitere 40 mg , insgesamt im Mittel $56 \pm 28 \text{ mg}$ - günstigere Wirkungen (signifikant geringere Beatmungsrate) als die Hochdosis-Furosemidgabe - je 80 mg i.v. $\times 15 \text{ min}^{-1}$, insgesamt $200 \pm 65 \text{ mg}$ - plus ISDN $1 \text{ mg} \times \text{h}^{-1}$ i.v., mit Steigerung alle 10 min um $1 \text{ mg} \times \text{h}^{-1}$ (insgesamt $1,4 \pm 0,6 \text{ mg}$)(349).

Entsprechend der **ESC-Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152) sollte bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz der Einsatz von Vasodilatoren – und damit auch von Nitraten - zur symptomatischen Erleichterung bei einem systolischen Blutdruck $> 90 \text{ mm Hg}$ (und ohne symptomatische Hypotension) in Erwägung gezogen werden (**IIa/B**). Eine Cochrane-Analyse(350) sieht jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit von Nitraten im Vergleich zu alternativen Interventionen im Hinblick auf Symptomenerleichterung und Hämodynamik.

⇒ **Studien zum Einsatz von Nitraten bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock** liegen nicht vor.

• Nitroprussidnatrium (NPN)

⇒ **Wirkung:** NPN ist ein balancierter Vasodilatator mit Dilatation sowohl der Arterien als auch der Venen, sehr raschem Wirkungseintritt, kurzer Halbwertszeit und ohne Einfluss auf die Myokardkontraktilität. Unter adäquatem invasiven hämodynamischen Monitoring (!) lässt sich mit NPN die erhöhte Nachlast gezielt senken und damit das Herz entlasten.

⇒ **Dosierung:** Mittels NPN-Infusion - Startdosis $0,3 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$, Steigerung der Dosis, z.B. alle 2 – 3 - 5 min, bis $5 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ (152) unter Kontrolle von MAP und SVR - kann die Nachlastsenkung titriert und so über eine Senkung des erhöhten SVR das Herzzeitvolumen sukzessiv gesteigert werden; NPN kann mit positiv inotropen Substanzen kombiniert werden(351).

⇒ **Studiendaten bei akuter / terminaler Herzinsuffizienz:**

→ 78 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, die mit NPN behandelt worden waren, zeigten im Vergleich zur Kontrolle (97 Patienten ohne NPN) eine deutlichere Verbesserung der Hämodynamik und eine geringere Sterblichkeit (29% vs. 44%)(352).

→ Bei 113 Patienten auf der Transplantationswarteliste mit terminaler Herzinsuffizienz war bei intermittierender NPN-Infusion der kombinierte Einjahres-Endpunkt "Herztransplantation + Tod" signifikant seltener als bei intermittierender Dobutamin-Infusion (51 % vs 84 %)(353).

⇒ **Studien zum Einsatz von Nitroprussidnatrium bei Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock** liegen nicht vor.

⇒ **Nebenwirkungen:**

→ Bei „prolongierter“ Anwendung muss das Auftreten toxischer Metabolite – Gefahr der Zyanidintoxikation - berücksichtigt und mit Natriumthiosulfat antagonisiert werden. Bei einmaliger Anwendung wird eine Kombination mit Na⁺-Thiosulfat nicht empfohlen. Zur Vermeidung von Rebound-Phänomenen sollte die Behandlung ausschleichend beendet werden.

→ Bei ACS kann NPN koronare Steal-Phänomene verursachen(354), die klinisch jedoch nicht relevant zu sein scheinen(355).

• **Natriuretische Peptide**

Das endogene B-Typ-Natriuretische Peptid Nesiritide und das Ularitide – ein synthetisch hergestelltes Urodilatin – wurden zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz studienmäßig eingesetzt. Nesiritide ist in manchen europäischen Ländern zugelassen (nicht in Deutschland).

⇒ **Nesiritide:**

→ **Wirkungen und Studiendaten:** Nesiritide senkt bei dekompensierter Herzinsuffizienz den Pulmonalkapillardruck rascher und effektiver als Nitroglyzerin(356). Im Vergleich zur Behandlung mit Dobutamin scheint Nesiritide bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz rascher eine stabilere Rekompensation zu bewirken und möglicherweise sogar die Prognose zu verbessern(357). Allerdings hat die retrospektive Auswertung dreier Nesiritide-Studien Hinweise für eine substanzspezifische Erhöhung des Letalitätsrisikos durch Nesiritide bei Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz erbracht(358). In einer kontrollierten Studie mit 255 Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz wurde über eine antiarrhythmische Wirkung des Nesiritide im Vergleich zur proarrhythmischen Dobutaminwirkung bei diesem Patientenkollektiv(359) berichtet. In der ASCEND-HF-Studie(360) wurden 7.141 Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardbehandlung entweder mit Nesiritide oder Placebo behandelt. Mit Nesiritide behandelte Patienten berichteten zwar über eine beträchtliche oder moderate Besserung der Dyspnoe – einer der beiden primären Endpunkte - nach 6 Stunden (44,5 % vs. 42,1 %; p = 0,03) und nach 24 Stunden (68,2% vs. 66,1%, p = 0,007), diese Besserungen erreichten aber nicht die prospektiv festgelegten Signifikanzniveaus von $p \leq 0,005$ für beide Zeitpunkte oder $p \leq 0,0025$ für einen Zeitpunkt. Hinsichtlich des zweiten primären Endpunktes – Kombination von Rehospitalisation wegen Herzinsuffizienz und Tod innerhalb von 30 Tagen – ergab sich kein Unterschied: er lag bei 9,4 % in der Nesiritide-Gruppe und bei 10,1 % in der Placebo-Gruppe (absolute Differenz -0,7 % [95%KI -2,1 bis 0,7]; p = 0,31). Keine Unterschiede fanden sich bei der 30-Tage-Letalität (3,6 % vs. 4,0 %; absolute Differenz -0,4 % [95%KI -1,3 bis 0,5]) und in der Rate der Verschlechterung der Nierenfunktion, gemessen als 25%ige Abnahme der GFR (31,4 % vs. 29,5 %; OR 1,09 [95%KI 0,98 bis 1,21]; p = 0,11). Die Hypotensionsrate war in der Nesiritide-Gruppe höher. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Nesiritide nicht für den Routineeinsatz bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz empfohlen werden kann.

→ **Dosierung:** i.v.-Bolus $2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$, anschließend Infusion mit $0,01 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ (152).

⇒ **Ularitide:**

→ **TRUE-AHF-Studie bei akuter Herzinsuffizienz:** Mit Ularitide(361), dem chemisch synthetisierten Urodilatin, wurde die TRUE-AHF-Studie durchgeführt(362): 2.157 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz aus 156 Zentren in 23 Ländern wurden zusätzlich zur Standardtherapie entweder mit Ularitide oder Placebo behandelt. Ularitide führte zu einem Abfall des Wandspannungsmarkers NT-proBNP, zu einer

geringeren Rate an Herzinsuffizienz-Verschlechterungen während des Krankenhausaufenthaltes und zu einem Rückgang der intravaskulären Stauung („Decongestion“) nach 48 h, mit Anstieg des Hb und des Serum-Kreatinins und mit Abfall der hepatischen Transaminasen. Primärer Endpunkt war die kardiovaskuläre Letalität in Kombination mit klinischen Zeichen der Besserung der Herzinsuffizienz. Nach 15 Monaten (Median) fand sich weder ein Unterschied in der kardiovaskulären Letalität (236 Todesfälle in der Ularitide-Gruppe und 225 Todesfälle in der Placebo-Gruppe; HR 1,03 [95%KI 0,85 – 1,25]; p = 0,75), noch in der Besserung der Herzinsuffizienzsymptomatik (p = 0,82), nicht in der kardialen Schädigung (p = 0,7) und auch nicht in der Rate der Rehospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Tagen. Hypotensionen traten unter Ularitide häufiger als unter Placebo auf (22,4 % vs. 10,1 %).

⇒ **Studien zum Einsatz von Nesiritide bzw. Ularitide bei Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock** liegen nicht vor.

⇒ Die **ESC-Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152) gibt für den Einsatz von intravenös zu applizierenden Vasodilatoren (Nitroglyzerin, Isosorbiddinitrat, Nitroprussid-Natrium, Nesiritide) eine **Ia/B**-Empfehlung bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz mit einem systolischen Blutdruck > 90 mm Hg (und ohne symptomatische Hypotension) zur Erleichterung der Symptomatik und ebenso bei Patienten mit hypertensiver akuter Herzinsuffizienz. Symptome und Blutdruck sollten dabei häufig mittels Monitoring überwacht werden. Für die Behandlung des kardiogenen Schocks sieht die ESC-Leitlinie keinen Einsatz von i.v. Vasodilatoren vor.

• Die **IKS-Leitliniengruppe** sieht bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock im Gegensatz zum klassischen Lungenödem keine Indikation zum Einsatz von Vasodilatoren. Diese Einschätzung basiert zum einen auf den neutralen Ergebnissen aktueller Studien und zum anderen auf Expertenmeinung.

6.4. Diuretika, Ultrafiltration und Nierenersatztherapie

• Diuretika bei akuter Herzinsuffizienz

⇒ **Wirkungen:**

→ Diuretika steigern die **Diurese** durch verstärkte Wasser- und Ionen-, insbesondere Na⁺- und Cl⁻-Ionen-Exkretion. Über eine Abnahme des Plasma- und des Extrazellulär-Volumens sowie des Gesamtkörper-Wassers und -Na⁺ kommt es zu einer Reduktion der rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke sowie zu einer Abnahme der Flüssigkeitsretention und des Lungenödems.

→ Die intravenöse Gabe von Schleifendiuretika ruft auch einen, vermutlich durch Prostaglandine vermittelten(363), **vasodilatierenden Effekt** hervor, welcher sich rasch (innerhalb von 3 – 5 min) als Abnahme des rechtsatrialen und des pulmonalkapillaren Druckes sowie des pulmonalen Widerstandes manifestiert. Bei hohen Furosemid-Bolusgaben (1 mg x kg⁻¹) besteht allerdings das Risiko einer Reflex-Vasokonstriktion. Im Gegensatz zur chronischen Diuretika-Anwendung bewirken Diuretika bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz eine vorübergehenden Abschwächung der überschießenden neurohumoralen Aktivierung(364). Insbesondere bei Lungenödem im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms sollten Diuretika nur in niedrigen Dosen appliziert und Vasodilatoren (Nitrat) der Vorzug gegeben werden (siehe Kap. 6.3.9.)(349).

⇒ **Symptomatische Therapie ohne prognostisch nachgewiesene Wirkung:** Die Diuretika-Therapie ist ein Meilenstein in der symptomatischen Behandlung der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und Zeichen der Flüssigkeitsüberladung(152).

Die augenscheinliche Symptombesserung und Wirksamkeit sowie die universelle klinische Akzeptanz der Diuretika hat dazu geführt, dass weder bei akuter Herzinsuffizienz noch bei (Infarkt-bedingtem) kardiogenen Schock Effizienz und Sicherheit in kontrollierten Studien mit dem Endpunkt Letalitätssenkung in ausreichendem Maße untersucht worden sind.

⇒ **Prognoserelevanz der frühzeitigen Furosemidgabe bei akuter Herzinsuffizienz**

Im prospektiven REALITY-AHF-Register („Registry Focused on Very Early Presentation and Treatment in Emergency Department of Acute Heart Failure“)(365) wurden 1.291 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz innerhalb von 24 h nach Aufnahme in die Notaufnahme mit einem Diuretikum behandelt, mit einem Median der „Tür-bis-Furosemidgabe“ von 90 min (IQR 36 bis 186 min). 481 der Patienten (37,3 %) erhielten Furosemid innerhalb von < 60 Minuten („frühe Behandlungsgruppe“) und hatten eine signifikant geringere Krankenhausletalität als die später behandelten (2,3 % vs. 6,0 %; p = 0,002). Diese Daten sprechen für eine Prognoserelevanz der frühen Furosemidgabe bei akuter Herzinsuffizienz. Entsprechende Studien für den Infarkt-bedingten kardiogenen Schock fehlen.

<p>Empfehlung 6.4.A. Diuretika Diuretika sollten bei Zeichen der Flüssigkeitsüberladung im Rahmen der symptomatischen Therapie eingesetzt werden. Konsentiert: 8/9, 5/6 der Delegierten#</p>	<p>↑ / EK</p>
<p>#Die ÖKG gibt keine spezielle Empfehlung zur Diuretika-Gabe. Sie sieht dies als Basismaßnahme bei Flüssigkeitsüberladung, die keiner speziellen Empfehlung bedarf.</p> <p>* KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 6.4.A.</p> <p>* Die Europäische Herzinsuffizienzleitlinie(152) sieht bei akuter Herzinsuffizienz für Diuretika folgende Empfehlungen vor:</p> <p>⇒ Intravenöse Schleifendiuretika werden für Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und Zeichen / Symptomen der Flüssigkeitsüberladung zur Verbesserung der Symptomatik empfohlen. Während der i.v.-Diuretika-Gabe wird regelmäßiges Monitoring von Symptomen, Diurese und Nierenfunktion sowie der Elektrolyte empfohlen (I/C);</p> <p>⇒ Bei Patienten mit neu aufgetretener akuter Herzinsuffizienz oder denjenigen mit chronischer dekompensierter Herzinsuffizienz ohne orale Diuretikagabe ist die initiale empfohlene Dosis 20 – 40 mg Furosemid (oder Äquivalent); für diejenigen Patienten unter chronischer Diuretika-Therapie sollte die initiale Dosis wenigstens das Äquivalent der oralen Dosis sein(273, 366) (I/B).</p> <p>⇒ Empfohlen wird die Diuretikagabe entweder als intermittierende Bolusgaben oder als kontinuierliche Infusion; Dosis und Dauer sollte den Patientensymptomen und dem klinischen Status angepasst werden(366) (I/B).</p> <p>⇒ In Betracht gezogen werden kann bei Patienten mit refraktären Ödemen oder unzureichender Besserung der Symptomatik die Kombination von Schleifendiuretika mit entweder Thiazid-Typ- Diuretika(367) oder Spironolacton (I/b/C).</p> <p>⇒ Bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und Zeichen der Hypoperfusion sollten Diuretika solange vermieden werden, bis eine adäquate Perfusion erzielt worden ist.</p> <p>* Die IKS-Leitliniengruppe rät bei gegebener Indikation zu einer Furosemid-Bolus-Applikation von 40 – 100 mg. Die Kombination von Diuretika mit Dobutamin und / oder Nitraten ist der Applikation sehr hoher Diuretika-Dosen vorzuziehen.</p>	

● **Ultrafiltration bei akuter Herzinsuffizienz**

⇒ Es gibt keine Evidenz dafür, dass bei akuter Herzinsuffizienz die Ultrafiltration der Schleifendiuretika-Behandlung als Therapie der ersten Wahl überlegen ist(368, 369).

→ Derzeit empfiehlt die **Europäische Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152) bei akuter Herzinsuffizienz keinen routinemäßigen Einsatz der Ultrafiltration. Die Ultrafiltration kann in Betracht gezogen werden bei Diuretika-Nonresponder-Patienten mit refraktärer Stauung (**IIa/B**).

- **Nierenersatztherapie bei akuter Herzinsuffizienz**

⇒ **Akute Herzinsuffizienz:** Laut **Europäischer Herzinsuffizienz-Leitlinie**(152) sollte die Nierenersatztherapie (RRT) bei AHF-Patienten mit refraktärer Flüssigkeitsüberladung und akutem Nierenversagen in Betracht gezogen werden (**IIa/C**). An Indikationskriterien nennt sie: gegenüber einer Flüssigkeitsbehandlung refraktäre Oligurie, schwere Hyperkaliämie ($K^+ > 6,5 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$), schwere Azidose ($\text{pH} < 7,2$), Serum-Harnstoffspiegel $> 25 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ ($> 150 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$) und Serum-Kreatinin $> 300 \text{ } \mu\text{mol} \times \text{l}^{-1}$ ($> 3,4 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$).

⇒ **Infarkt-bedingter kardiogener Schock:** Die Nierenersatztherapie bei IKS wird in Kapitel 9.2. beschrieben.

6.5. Während der Schockphase zu vermeidende Medikamente: **Beta-Blocker und Renin-Angiotensin-Aldosteron(RAAS)-Blocker**

- **Vorbestehende Herzinsuffizienz-Medikation:** Viele Patienten, die einen akuten kardiogenen Schock im Rahmen eines Herzinfarkts erleiden, haben eine vorbestehende Herzinsuffizienz- und KHK-Therapie.

⇒ **Daten der TRIUMPH-Studie:** Jeder vierte (27,5 %) der 240 IKS-Patienten der TRIUMPH-Studie(3) hatte innerhalb der ersten 24 h nach Diagnosestellung des Schocks noch einen **Beta-Blocker** oder einen **Blocker des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems** bekommen (Beta-Blocker: 18,8 %; ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptor-Blocker 10,6 %, Aldosteron-Antagonisten 5,0 %)(370). Die so behandelten Schockpatienten hatten eine 2,4-fach höhere 30-Tage-Sterblichkeit als diejenigen Schockpatienten, welche diese Medikation während der Schock-Phase nicht erhalten hatten (27,3 % vs. 16,9 %; aHR 2,36 [95%KI 1,06 – 5,23]; $p = 0,035$); allerdings war die erhöhte Letalität nur für die Patienten mit Beta-Blockern während der Schockphase signifikant (33,3 % vs. 16,9 %; $p = 0,017$), nicht jedoch im Falle der Patienten mit ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptor-Blockern (18,2 % vs. 16,9 %; $p = 1,000$)(370). Die Autoren der Studie(370) empfehlen, eine vorbestehende Medikation mit Beta-Blockern und/oder einem RAAS-Blocker während der Schockphase zu pausieren.

⇒ Die **IKS-Expertengruppe** rät aufgrund der retrospektiven Datenanalyse der TRIUMPH-Studie(370) dazu, eine vorbestehende Betablockertherapie in der initialen Schockphase zu pausieren.

- **Wiedereinsetzen nach Schock-Rekompensation:** Nach der Schock-Rekompensation folgt die weitere medikamentöse Therapie - u.a. aus prognostischer Sicht mit ACE-Hemmern / Angiotensinrezeptor-Antagonisten, Beta-Blockern, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten - den in nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz(152) und der koronaren Herzkrankheit (siehe auch Kapitel 11). So erhielten die IKS-Patienten der IABP-SHOCK II Studie (4) nach hämodynamischer Stabilisierung Statine (75 %), Beta-

Blocker (63 %), ACE-Hemmer/AT-1-Antagonisten (61 %) und Aldosteron-Antagonisten (26 %).

6.6. Komplettierende Infarkt-Therapie

Die in dieser Leitlinie beschriebenen medikamentösen Therapiemaßnahmen fokussieren auf die Schockbehandlung des Infarktpatienten. Die weitere STEMI- / NSTEMI-Therapie ist in den entsprechenden Europäischen Leitlinien aufgeführt(16, 17) (siehe auch Kapitel 11).

6.7 Neuere Therapie-Ansätze

6.7.1. Hydrocortison

Siehe Kapitel 9.5.3.

6.7.2. Anti-Inflammation: NOS- und IL-1 β -Inhibition

• Rolle der systemischen Inflammation bei Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock

⇒ **Inflammation bei IKS:** Der IKS setzt eine **exzessive Inflammationsreaktion** in Gang, welche wohl entscheidend zur ungünstigen Prognose beiträgt(7, 371–373). Belegt ist die Inflammationsreaktion als Folge einer überschießenden Induktion der induzierbaren Stickoxidsynthetase (iNOS) mit massiver Produktion des vasodilatierenden Stickoxids (Kap. 8.5.2.; Abb. 8.5.II). Prognostische Erfolge hat die anti-inflammatorische Therapie aktuell bei Herzinfarktpatienten mit Inflammationslast (C-reaktives Protein \geq 2 mg/dl): die zweijährige Behandlung nach Herzinfarkt mit dem Interleukin-1 β -Antikörper Canakinumab in der CANTOS-Studie führte nach im Mittel 3.7 Jahren zu einer 20%igen Reduktion des kombinierten Endpunktes „nicht-letaler Herzinfarkt, nicht-letaler Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod“(374).

⇒ **Hemmung der Stickoxid-Synthese**

→ In einer prospektiven randomisierten Studie an 30 IKS-Patienten(375) führte die zusätzliche Gabe des NOS-Hemmers N-Nitro-L-Arginine-Methyl-Ester (L-NAME) zur hämodynamischen und klinischen Besserung sowie zu einer signifikanten Senkung der Ein-Monat-Letalität (27 % vs. 67 %, p = 0,008).

→ Die darauf aufbauende multizentrische **TRIUMPH-Studie**(3) überprüfte an 130 Zentren die Wirksamkeit des NOS-Inhibitors Tilarginin (N^G-Monomethyl-Arginin-Azetat) bei diesem Patientenkollektiv. Die Studie wurde im August 2006 - nach Einschluss von 398 der geplanten 658 Patienten - wegen Nichtüberlegenheit des Studienpräparates abgebrochen.

6.7.3. Senkung einer inadäquat hohen Herzfrequenz mit dem Beta-Blocker Esmolol bzw. dem Schrittmacherkanal-Blocker Ivabradin

Siehe Kapitel 9.6.3.

7 Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützungs-Systeme

Für die Behandlung des IKS sind folgende Herz-Kreislauf-Unterstützungs-Systeme von Interesse(130, 141, 376–380): a) perkutan implantierbare Herz-Kreislauf-Unterstützungs-Systeme (IABP, TandemHeart, Impella), b) perkutan implantierbare biventrikuläre Unterstützungssysteme mit Membranoxygenierung (ECLS, VA-ECMO, pCLS) und c) permanente Herzunterstützungssysteme (Heart Mate, HVAD u.a.).

7.1. Klassifikation mechanischer Herz-Kreislauf-Unterstützungs-Systeme

7.1.1. Kurz- und längerfristige Herz-Kreislauf-Unterstützung

Prinzipiell gibt es für schwer herzinsuffiziente Patienten bzw. Patienten mit kardiogenem Schock zum einen die kurzfristige Herz-Kreislauf-Unterstützung von wenigen Tagen bis zu einigen Wochen und zum anderen die längerfristigen Unterstützungstherapien, welche über Monate bis hin zu Jahren eingesetzt werden.

7.1.2. Perkutane Kurzzeitsysteme

Innerhalb der Kurzzeitsysteme können dabei v.a. die intraaortale Ballonpumpe (IABP), perkutane Herzunterstützungssysteme (VAD = „*Ventricular Assist Device*“, v.a. das TandemHeart und die Impella-Pumpen) sowie Systeme mit integriertem Membranoxygenator („*Extracorporeal Life Support*“ = ECLS-Systeme, früher v.a. als veno-arterielle ECMO, VA-ECMO bezeichnet) unterschieden werden. Einen Überblick über aktuell klinisch eingesetzte Systeme gibt Tabelle 7.1.I.(siehe Anhang). Eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Systeme erfolgt in den entsprechenden Kapiteln.

7.1.3. Längerfristig angelegte Herzunterstützungssysteme

Während im Bereich der längerfristigen Kreislaufunterstützung die Explantation des eigenen Herzens und ein kompletter Ersatz dessen Funktion mit Implantation eines sog. „*Total Artificial Heart*“ die Ausnahme darstellt (27 Implantationen in Deutschland im Jahr 2015), werden Patienten in der Regel mit Herzunterstützungssystemen (VAD, „*Ventricular Assist Device*“) versorgt: Diese Pumpen werden zusätzlich zum eigenen Herzen implantiert. Dabei werden Systeme zur reinen Linksherz-(LVAD = „*Left Ventricular Assist Device*“), zur Rechtsherz- (RVAD = „*Right Ventricular Assist Device*“) sowie zur biventrikulären Unterstützung (BVAD = „*BiVentricular Assist Device*“) unterschieden. Die Zahl der Implantationen solcher Systeme ist dabei über einige Jahre stark ansteigend, mit 915 LVAD-Implantationen im Jahr 2015 im Vergleich zu 260 Implantationen im Jahr 2006, wobei die Implantationszahlen in den letzten drei Jahren stagnieren(381).

7.2. Indikationsstellung zur mechanischen Kreislaufunterstützung

7.2.1. Therapieziel

Da es sich bei der mechanischen Kreislaufunterstützung um eine invasive und im Falle der Kurzzeit-Unterstützungs-Systeme nicht um eine dauerhafte Therapieoption, sondern um eine Überbrückungsmaßnahme handelt, sollte bereits vor Implantation das Therapieziel festgelegt sein. Dabei kann die Zielsetzung wie folgt klassifiziert werden:

- **„Bridge To Recovery“ (BTR):** Überbrückung bis zur Erholung der myokardialen Funktion, v. a. bei Myokarditis-Patienten.
- **„Bridge To Decision“ (BTD):** In der Akutsituation ist die Entscheidung für eine weiterführende, eskalierende Therapie oft schwierig, z. B. bei unklarer neurologischer Situation nach kardiopulmonaler Reanimation. Die mechanische Kreislaufunterstützung bietet die Möglichkeit der Stabilisierung in der Akutphase, um Zeit für die weitere Therapieplanung (z. B. Evaluation zur Transplantation oder LVAD-Implantation] zu gewinnen.
- **„Bridge To Bridge“ (BTB):** Die Überbrückung mittels temporärem Herzunterstützungssystem bis zur Implantation eines kardialen Assist Device (LVAD, RVAD, BVAD), um dann ggfs. eine Herztransplantation anzustreben.
- **„Bridge to transplantation“ (BTT):** Überbrückung zur Herztransplantation.
- **„Bridge to intervention“ (BTI):** Überbrückung zur Therapie, z.B. PCI.

7.2.2. Implantations-Kriterien

Im Allgemeinen wird die Indikation zur akuten Implantation eines mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützungs-Systems bei akutem Myokardinfarkt mit konservativ nicht zu beherrschender Schocksymptomatik trotz Gabe positiv inotroper Substanzen, Frequenzkontrolle, Optimierung des Volumenhaushaltes und Nachlastsenkung gestellt.

• **Hämodynamische Parameter** zur Implantation eines Herzunterstützungssystems können daher u.a. sein:

⇒ **Linksatrialer Druck über 20 mm Hg** und entweder

⇒ **Herzindex unter $1,8 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$** (in einigen Studien wurden Werte bis $2,2 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ angegeben) oder **systolischer arterieller Druck unter 90 mm Hg** trotz adäquater konventioneller Therapie mit Inotropika und ggfs. Vasodilatoren. Es muss betont werden, dass es sich hier nur um Richtwerte handeln kann und insbesondere Art und Dosierung der Inotropikatherapie (Kap. 6.3.) nicht strikt definiert werden können.

7.2.3. Implantations-Zeitpunkt

Nach Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung sind Laktat als globaler Marker der Mikrozirkulationsstörung und das Ausmaß der Organdysfunktionen (z.B. Serum-Kreatinin, Bilirubin) die stärksten unabhängigen Prognose-Prädiktoren. Demzufolge erscheint eine eher frühzeitige als eine eher abwartende Implantation in sorgfältig selektionierten Patienten vorteilhafter und am ehesten geeignet, ein konsekutives protrahiertes Multiorganversagen sowie andere Nebenwirkungen einer hochdosierten pharmakologischen Inotropie- / Vasopressortherapie zu vermeiden und die hohe Mortalität senken zu können(382).

7.2.4. INTERMACS-Klassifikation

Da die international gebräuchliche New York Heart Association-Klassifikation (NYHA-Klassifikation) zur Stadien-Einteilung der chronischen Herzinsuffizienz für das Patientenkollektiv im Endstadium, d.h. im NYHA-Stadium IV, nicht ausreichend differenziert, wurde von der „Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support“ (INTERMACS) ein erweitertes Schema für eine genauere Bestimmung des Schweregrades der fortgeschrittenen Erkrankung publiziert (Tab. 7.2.1.). Bei der Indikationsstellung zur Implantation eines mechanischen Herzunterstützungssystems sollte dieses sog. INTERMACS-Profil berücksichtigt

werden, das Notwendigkeit und den zeitlichen Rahmen zur Implantation eines Systems beschreibt(383).

Tabelle 7.2.I. Die INTERMACS-Klassifizierung

Profil	Definition	Beschreibung
INTERMACS 1	<i>“Crash and burn”</i>	Kardiogener Schock trotz Katecholaminen und IABP; sofortige Assist-Device-Implantation indiziert.
INTERMACS 2	<i>“Sliding on inotropes”</i>	Hämodynamische Stabilität mit Katecholaminen / IABP; beginnendes Nierenversagen; Assist-Device-Implantation innerhalb von Tagen indiziert.
INTERMACS 3	<i>“Dependent stability”</i>	Klinisch stabil unter moderaten Katecholamindosen, Weaning jedoch nicht möglich; Assist-Device-Implantation innerhalb von Tagen indiziert.
INTERMACS 4	<i>“Frequent flyer”</i>	Wiederholt katecholaminpflichtig, Weaning jedoch immer möglich; Assist-Device-Implantation innerhalb von Wochen / Monaten
INTERMACS 5	<i>“Housebound”</i>	Zu Hause mit Beschwerden bei leichter Belastung; Zeitpunkt zur Assist-Device-Implantation variabel.
INTERMACS 6	<i>“Walking wounded”</i>	Kann das Haus verlassen, eingeschränkte Belastbarkeit; Zeitpunkt zur Assist-Device-Implantation variabel.
INTERMACS 7	<i>“Placeholder”</i>	Ejektionsfraktion reduziert, klinisch stabil; keine Assist-Device-Indikation.

Legende zu Tabelle 7.2.I.: Erläuterungen siehe Text.

7.3. Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)

7.3.1. Konzept

- Wirkungsweise:** Die intraaortale Ballonpumpe oder auch intraaortale Gegenpulsation hat sich seit ihrer klinischen Einführung vor 50 Jahren durch Kantrowitz(384) zu dem technisch einfachsten und über Dekaden hinweg weltweit am häufigsten eingesetzten mechanischen Kreislaufunterstützungssystem für die linksventrikuläre Dysfunktion, weniger bei biventrikulärer Dysfunktion(385) entwickelt. Der Zugang erfolgt über 7 F- oder 8 F-Schleusen via A. femoralis. Nach Einbringen eines Ballonkatheters (Polyurethan) in die Aorta descendens distal des Abganges der linksseitigen A. subclavia wird dieser synchron zum Herzzyklus – getriggert durch EKG oder arterielle Druckkurve - über eine externe Pumpe mit ca. 30 - 50 cm³ Helium gefüllt. Der Ballon wird unmittelbar nach Schluss der Aortenklappe zu Beginn der Diastole (Dikrot'sche Inzisur in der arteriellen Druckkurve) insuffliert. Dabei wird eine Pulswelle sowohl antegrad als auch retrograd - herzwärtsgerichtet - in Richtung Aortenklappe ausgelöst. Der diastolische Mitteldruck und damit der koronare Perfusionsdruck werden erhöht, die Koronarperfusion wird jedoch nicht verbessert, insbesondere nicht nach Stentimplantation. Während im kardiogenen Schock in manchen, vor allem Register-Studien eine messbare Veränderung der peripheren Mikrozirkulation während des IABP-Einsatzes feststellbar war, hat die IABP keinen Einfluss auf die Koronarperfusion(386, 387). In der randomisierten IABP-SHOCK II-Studie hatte die IABP im Vergleich zur Kontrolle keinen Einfluss auf die Mikrozirkulation(118).

Das prä systolische Leersaugen des Ballons bewirkt eine Senkung der linksventrikulären Nachlast mit konsekutiver Reduktion der linksventrikulären Wandspannung und des linksventrikulären enddiastolischen Druckes. Es resultiert daraus eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauches.

• **Wirkungen:** In zahlreichen tierexperimentellen Studien sowie Beobachtungsstudien ohne den Vergleich mit einer Kontrollgruppe wurden positive Effekte der aortalen Gegenpulsation auf die Hämodynamik beschrieben: Steigerung der Perfusion in beiden Koronararterien, sowie von myokardialem Sauerstoffangebot und Herzminutenvolumen (akut: $0,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$ (388)) sowie Senkung von linksventrikulärem Füllungsdruck und systemischem Gefäßwiderstand (SVR). Im Gegensatz dazu konnten in randomisierten Studien (IABP-SHOCK; IABP-SHOCK II) beim Einsatz der IABP im infarktbedingten kardiogenen Schock weder relevante Effekte der IABP auf HZV / HI, MAP noch auf den SVR beobachtet werden (389, 390) und auch nicht auf die Letalität (4). In der randomisierten ISAR-SHOCK-Studie (391) (siehe Abschnitt 7.4.2.) bewirkte die IABP 30 min. nach Implantation einen Anstieg des HI von $+0,11 \pm 0,31 \text{ L} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$, verbunden mit einem Abfall des mittleren Blutdrucks um $-1,2 \pm 16,2 \text{ mm Hg}$. Technische Vorteile der IABP-Behandlung sind die im Vergleich zu anderen Herz-Kreislauf-Unterstützungs-Systemen einfache Anlage und Entfernung aufgrund des geringen Ballonprofils und der Positionierung in der Aorta descendens. Der wesentliche Nachteil ist die nur geringe Auswirkung auf das Herzzeitvolumen.

• **Zeitpunkt der IABP-Implementierung bei IKS:** Im Rahmen eines IKS stellt sich häufig die Frage, ob die IABP vor oder unmittelbar nach der pPCI implantiert werden soll. Die vorliegenden retrospektiven Analysen erlauben aber derzeit keine schlüssige Einschätzung, wie sie gelegentlich in Publikationen zu finden ist (392). In der IABP-SHOCK-II-Studie (4) wurde diese Entscheidung dem behandelnden Arzt überlassen: bei 12 % der 275 auswertbaren IKS-Patienten war die IABP vor der pPCI implantiert worden und bei 88 % danach; hinsichtlich der Kurz- und Langzeit-Letalität ergab sich diesbezüglich kein Unterschied: 30-Tage-Letalität 36 % vs. 36 % ($p = 0,99$); Ein-Jahres-Letalität 52 % vs. 48 % ($p = 0,73$) (393).

• **„Real life“ Einsatz der IABP:** Trotz schwacher Evidenzlage in Bezug auf eine Prognosebesserung findet sich entsprechend Benchmark-Registern für die IABP ein breites Indikationsspektrum (394) :

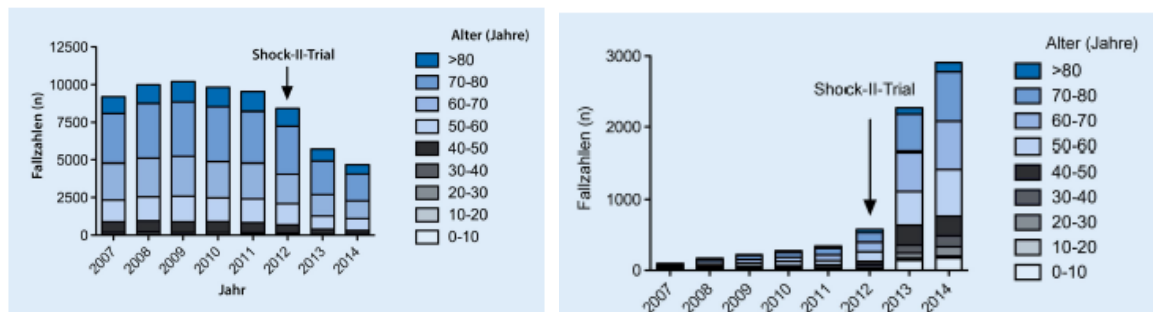
- 4 % bei instabiler refraktärer Angina;
- 24,5 % nach Herzinfarkt (395): in 27,3 % wegen kardiogenen Schocks; in 27,2 % zur hämodynamischen Unterstützung während der Herzkatheteruntersuchung und / oder Koronarintervention;
- 10,5 % bei Hochrisiko-PCI;
- 4,5 % bei Ischämie wegen intractablem Kammerflimmern;
- 14 % bei „Low cardiac output syndrome“ vor Herzchirurgie;
- 34 % zur Unterstützung beim Abgehen von der Herz-ungen-Maschine;
- 1,2 % bei mechanischen Infarkt-Komplikationen;
- 7 % bei refraktärem Pumpversagen / als „bridge to heart transplantation“;
- 0,3 % bei anderen Indikationen.

7.3.2. Paradigmenwechsel

Bis vor wenigen Jahren gehörte die IABP zum Standardrepertoire bei der Behandlung des infarkt-bedingten kardiogenen Schocks, mit einer Klasse I Empfehlung in den europäischen und amerikanischen Leitlinien für die Behandlung des IKS infolge Pumpversagens und mit ca. 10.000 IABP-Einsätzen pro Jahr in Deutschland (Abb. 7.3.1.) (396, 397).

Abbildung 7.3.I.

Entwicklung der Fallzahlen der IABP (links) und der VA-ECMO (rechts) in Deutschland im Zeitraum von 2007-2014.



Legende zu Abbildung 7.3.I.: **Abb. 7.3.I. links:** Fallzahlen des Einsatzes der IABP in Abhängigkeit vom Lebensalter; **Abb. 7.3.I. rechts:** Fallzahlen des Einsatzes der VA-ECMO in Abhängigkeit vom Lebensalter. IABP = intraaortale Ballonpumpe; „Shock-II-Trial“ = IABP-SHOCK II Trial(4); VA-ECMO = venoarterielle extrakorporale Membran-Oxygenierung. Die Autoren (397) der Abbildung führen in der Legende der Originalabbildung an, dass ein Einfluss des IABP-SHOCK II Trial auf die Änderung der Einsatzzahlen von IABP und VA-ECMO anzunehmen ist. Aus(397).

Lediglich die Originalversion aus dem Jahre 2010 unserer jetzt aktualisierten vorliegenden deutsch-österreichischen S3-Leitlinie zum Infarkt-bedingten kardiogenen Schock gab bereits damals nur eine „Kann-Empfehlung“ für IKS-Patienten infolge Pumpversagens und primärer PCI. Zumindest im zeitlichen Zusammenhang mit der Publikation der neutralen Ergebnisse – keine Letalitätssenkung - der IABP-SHOCK II Studie(4) (siehe unten) kam es zu einer Down-Graduierung der IABP in den europäischen Leitlinien von I auf III(16, 17, 152) bzw. von I auf IIa in der amerikanischen Leitlinie(176)) und einer Halbierung der IABP-Implementierungen in Deutschland (Abb. 7.1.links).

Dieser Paradigmenwechsel spricht dafür, den Einsatz der IABP bei IKS-Patienten differenziert in Abhängigkeit vom therapeutischen Vorgehen zu betrachten.

7.3.3. IABP bei IKS-Patienten mit myokardialem Pumpversagen und primärer perkutaner Koronarintervention (pPCI)

Die frühe Koronar-Reperfusion mittels notfallmäßiger, primärer perkutaner Koronarintervention (pPCI) stellt bei IKS-Patienten mit Pumpversagen heutzutage die Vorgehensweise der Wahl dar, wohingegen die systemische Fibrinolyse lediglich bei Nichtverfügbarkeit der pPCI zum Einsatz kommen sollte (Kapitel 5). Insofern muss auch hinsichtlich der Wirksamkeit der IABP dahingehend differenziert werden, ob sie additiv bei mittels pPCI oder mittels systemischer Fibrinolyse behandelten IKS-Patienten zum Einsatz kommt.

7.3.4. Meta-Analysen zur IABP bei mittels pPCI behandelter IKS-Patienten

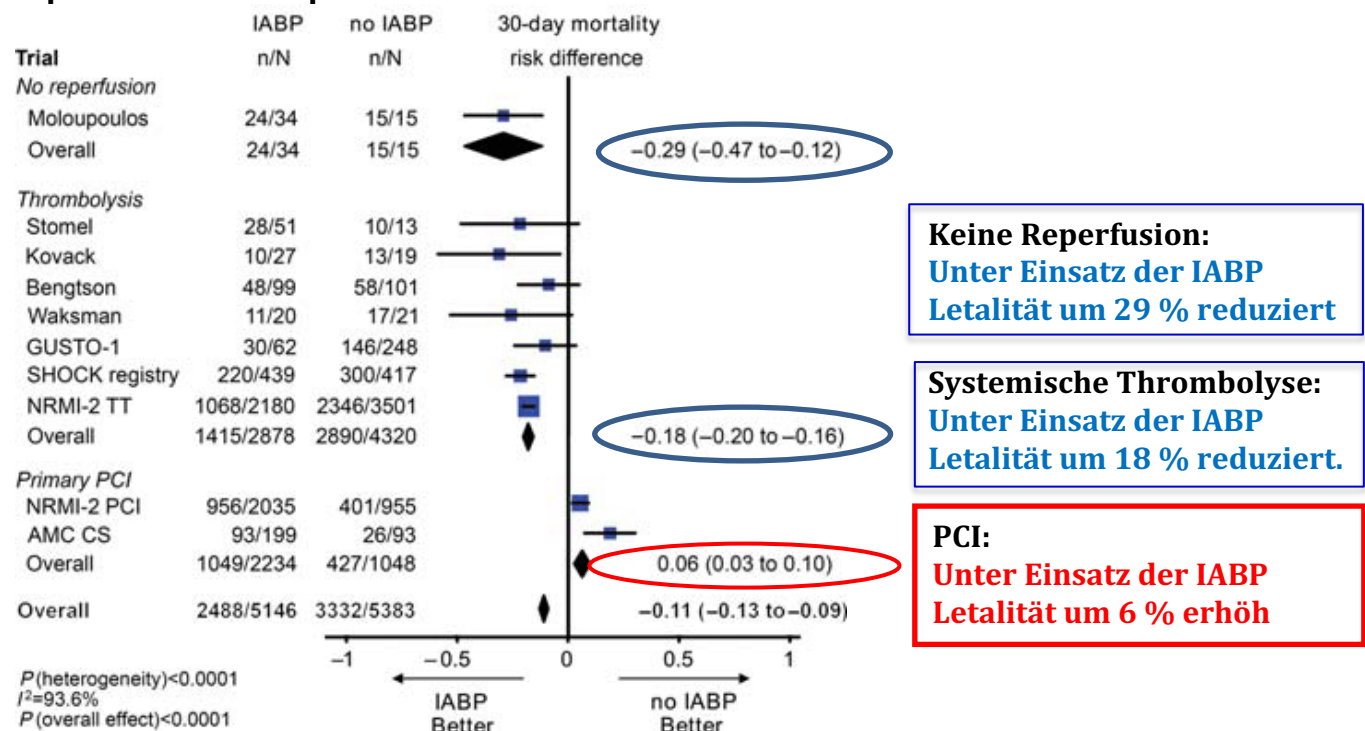
- **Meta-Analyse von Sjauw et al(398):** Diese 2009 publizierte Meta-Analyse wies erstmals kritisch auf die nicht überzeugenden IABP-Daten hin: Insgesamt wurden 1.009 Patienten mit STEMI ohne kardiogenen Schock aus 7 randomisierten Studien sowie 10.529 Patienten mit STEMI und kardiogenem Schock aus 6 Kohortenstudien untersucht. Beim akuten STEMI ohne kardiogenen Schock zeigte sich kein Nutzen der IABP bzgl. der 30-Tage-Letalität oder der Hämodynamik, jedoch eine erhöhte Rate an

Schlaganfällen und Blutungskomplikationen. Im Gegensatz dazu konnte im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock in den Register-Studien ein Überlebensvorteil der IABP nachgewiesen werden, allerdings abhängig von der Art der primären Reperfusionstherapie (Abb. 7.3.II.): Während sich im Falle einer primären Lyse in den Register-Studien ein Überlebensvorteil von 18% nach 30 Tagen zeigte (95% CI: 16–20%; $p=0.0001$), war bei primärer PCI nach Register-Daten sogar eine um 6% erhöhte Letalität in der IABP-Gruppe zu beobachten ([95% KI 3–10%]; $p=0.0008$) (siehe auch Kap. 7.3.9.).

- **Meta-Analyse von Fan et al(392):** In dieser Meta-Analyse mit 33 Studien und 18.889 Patienten mit akutem Herzinfarkt wurden sowohl randomisierte Studien (z.B. IABP-SHOCK II) als auch zahlreiche nicht-randomisierte Studien berücksichtigt. In Übereinstimmung mit der Meta-Analyse von(398) zeigt auch diese Meta-Analyse nur bei der Thrombolyse-Behandlung, nicht jedoch bei früher Revaskularisation eine niedrigere Letalität in der IABP-Gruppe (Abb. 7.3.III.).
- **Meta-Analyse von Bahekar(399):** In dieser Meta-Analyse wurden 16 Studien – 13 prospektive und 3 retrospektive – mit insgesamt 11.778 Patienten eingeschlossen. Für das Gesamtkollektiv der Hochrisiko-AMI-Patienten mit oder ohne kardiogenen Schock fand sich zwischen der IABP-Gruppe und der Non-IABP-Gruppe kein Unterschied in der Krankenhaus-Letalität, weder im Gesamtkollektiv (RR 1,11 [95%KI 0,69-1,78]; $p = 0,67$), noch in der Gruppe randomisierter kontrollierter Studien (RR 0,96 [95%KI 0,70 – 1,33]; $p = 0,82$). In der Untergruppe der Hochrisiko-AMI-Patienten mit kardiogenem Schock (6 Studien aus den Jahren 1993 - 2001, 5.272 Patienten) (Abb. 7.3.IV.) hatten die IABP-Patienten eine signifikant geringere Krankenhaus-Letalität als die Non-IABP-Patienten (RR 0,72 [95%KI 0,60 – 0,86]; $p < 0,004$). In der Reinfarktrate zeigte sich kein Unterschied (RR 0,81 [95%KI 0,30 – 2,17]; $p = 0,67$), wohl aber für die IABP-Gruppe eine höhere Rate gravierender Blutungen (RR 4,01 [95%KI 2,66 – 6,06]; $p < 0,001$). Anzumerken ist, dass es sich weitgehend um dieselben Studien handelt, welche in der Meta-Analyse von Sjauw et al(398) in der Thrombolyse-Gruppe aufgeführt sind, mit einem erwartungsgemäß ähnlichen Ergebnis in beiden Meta-Analysen (vgl. Abb. 7.3.I.).
- **Meta-Analyse von Ahmad(400):** In diese Meta-Analyse mit STEMI-Patienten flossen die Ergebnisse von 12 RCTs (2.123 STEMI-Patienten; 8 Studien mit PCI, 2 Studien mit Fibrinolyse, 2 Studien ohne Reperfusionstherapie) und von 15 Beobachtungsstudien (15.530 STEMI-Patienten; 5 Studien mit PCI, 8 Studien mit Fibrinolyse, 1 Studie mit PCI oder Fibrinolyse, 1 Studie ohne Fibrinolysetherapie) ein. Die Gesamtauswertung der RCTs zeigte keinen Zusatznutzen der IABP, weder bei den STEMI-Patienten ohne kardiogenen Schock (OR 0,98 [95%KI 0,57-1,69]; $p = 0,95$) noch bei denen mit kardiogenem Schock (OR 0,94 [95%KI 0,69-1,28]; $p = 0,69$). Bei den Beobachtungsstudien mit signifikanter Heterogenität fand sich bei den PCI-STEMI-Studien eine höhere Letalität in der IABP-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (OR 1,96 [95%KI 1,01-3,83]; $p=0,05$), in der Fibrinolyse-STEMI-Gruppe dagegen eine nicht-signifikant geringere Letalität (OR 0,64 [95%KI 0,34-1,21]; $p=0,17$).

Abbildung 7.3.II.

Meta-Analyse: Einfluss der IABP auf die 30-Tage-Letalität bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock in Abhängigkeit von der Art der Reperfusionstherapie.



Keine Reperfusion:
 Unter Einsatz der IABP
 Letalität um 29 % reduziert

Systemische Thrombolysse:
 Unter Einsatz der IABP
 Letalität um 18 % reduziert.

PCI:
 Unter Einsatz der IABP
 Letalität um 6 % erhöht

Legende zu Abb. 7.3.II.: Modifiziert nach(398).

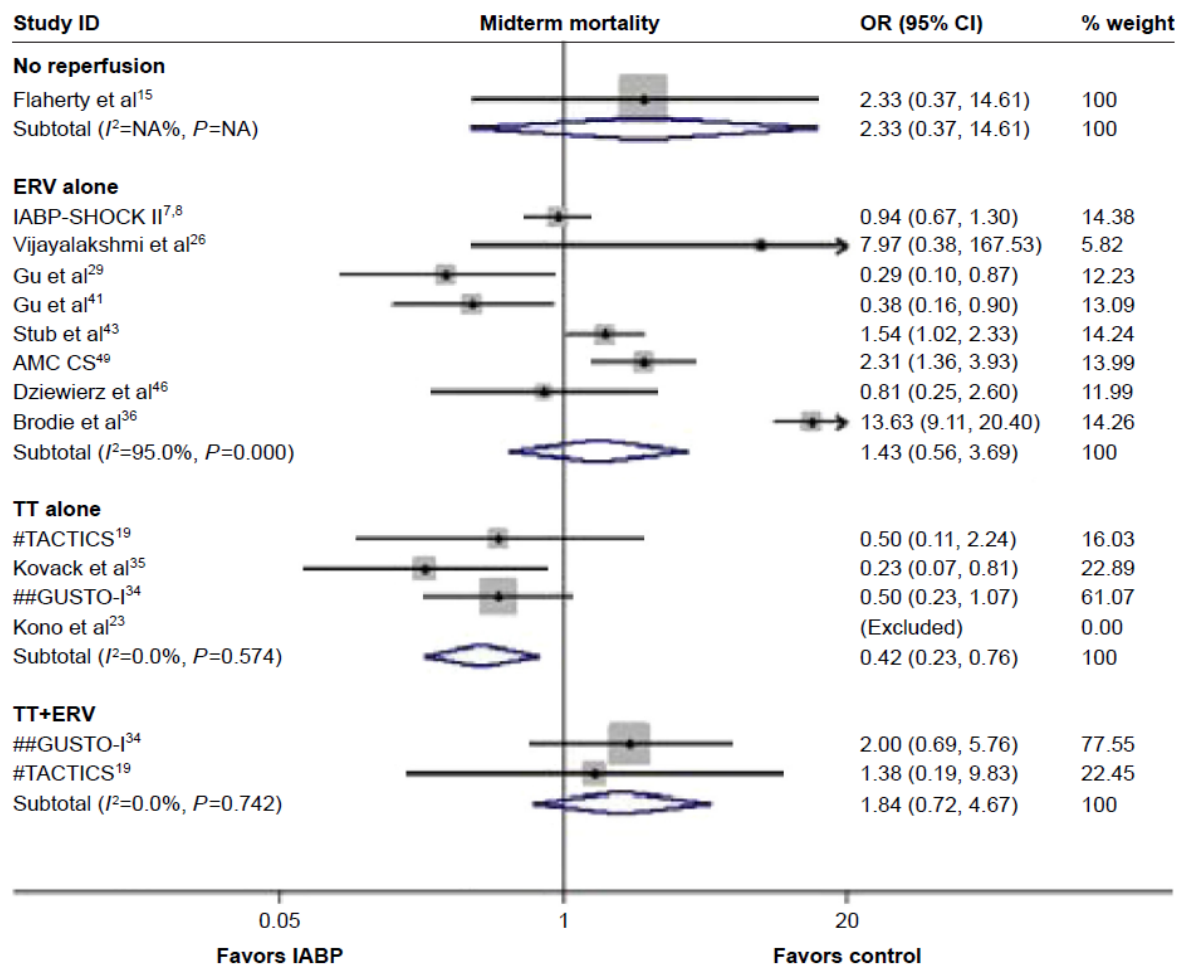
Während in der Meta-Analyse von Bahekar et al(399) die IKS-Patienten des „National Registry of Myocardial Infarction 2“(401) als Gesamtgruppe analysiert worden sind, unabhängig davon, ob sie mittels systemischer Thrombolysse oder mittels primärer PCI behandelt worden waren, wurde diese Population in der Meta-Analyse von Sjauw et al(398) differenziert nach systemischer Thrombolysse bzw. primärer PCI analysiert („NRMI-2 TT“ bzw. „NRMI-2 PCI“ in Abb. 7.3.II.). Auch im NRMI 2 Register(401) bestätigt sich demzufolge, dass die IABP bei IKS-Patienten mit systemischer Thrombolysse mit einer niedrigeren Letalität assoziiert ist (49 % vs. 67 %; Multivarianzanalyse: OR 0,82 [95%KI 0,72 – 0,93]), nicht jedoch bei IKS-Patienten mit primärer PCI (47 % vs. 45 %).

• **Cochrane Review „Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock“(402)**

Der aktualisierte Review identifizierte 7 Studien und bezog auch die Ergebnisse der IABP-SHOCK II Studie (siehe unten) (4) mit ein. Vier Studien verglichen den IABP-Einsatz mit der Standard-Behandlung und drei mit anderen perkutanen LVADs. Insgesamt wurden die Daten von 790 IKS-Patienten, ganz überwiegend mit primärer PCI als intendierter Therapieoption, in die aktualisierte Meta-Analyse eingeschlossen (IABP: 406 Patienten; Kontrolle: 384, davon 339 Patienten ohne LVAD und 45 Patienten mit LVAD). Es fand sich kein Hinweis für einen Überlebensvorteil (30-Tage-Gesamt-Letalität) der IABP-Behandlung (HR 0,95 [95%KI 0,76 – 1,19]) (Abb. 7.3.V.). Die Autoren(402)sehen keine überzeugenden Ergebnisse randomisierter Studien, welche den Einsatz der IABP bei IKS-Patienten unterstützen würden.

Abbildung 7.3.III.

Meta-Analyse: Einfluss der IABP auf die 30-Tage- bis Zwei-Monate-Letalität („midterm mortality“) bei Herzinfarkt-Patienten in Abhängigkeit von der Art der Reperfusionstherapie.



Legende zu Abbildung 7.3.III.: CI = Konfidenz-Intervall („confidence interval“); ERV = Notfall-Revaskularisierung („emergency revascularization“); IABP = intraaortale Ballonpumpe; OR = Odds Ratio; TT = Thrombolyse-Therapie. Aus(392).

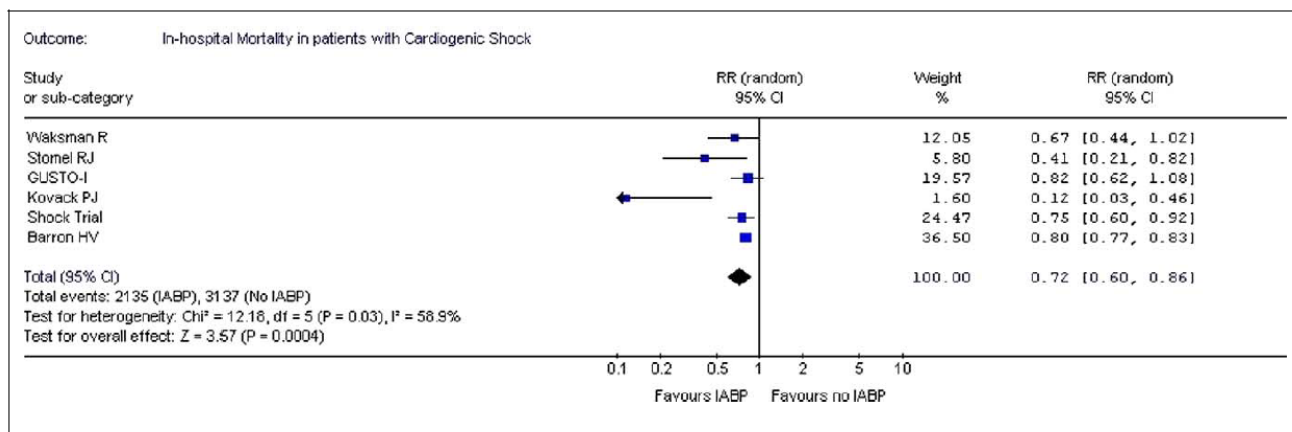
7.3.5. Einfluss der IABP auf den Schweregrad der Erkrankung und die Hämodynamik bei IKS-Patienten mit primärer PCI – Die randomisierte IABP-SHOCK-Studie

- In der **IABP-SHOCK-Studie**(389, 390) wurden im Zeitraum 2003 / 2004 40 Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock und interventioneller Revaskularisation (90% PCI, in 85% zusätzlich Stentimplantation) in zwei Gruppen randomisiert: Während 22 Patienten neben der PCI nur eine medikamentöse Therapie erhielten, wurde bei 23 Patienten unmittelbar nach PCI im Herzkatheterlabor zusätzlich eine mechanische Kreislaufunterstützung mittels IABP etabliert.

⇒ Weder die Schwere des Multiorganversagens noch das Ausmaß der systemischen Inflammation (gemessen als IL-6-Serumspiegel) konnten durch die IABP-Behandlung reduziert werden: Der **APACHE-II-Score als primärer Studienendpunkt** und Surrogatmarker eines Multiorganversagens fiel in beiden

Abbildung 7.3.IV.

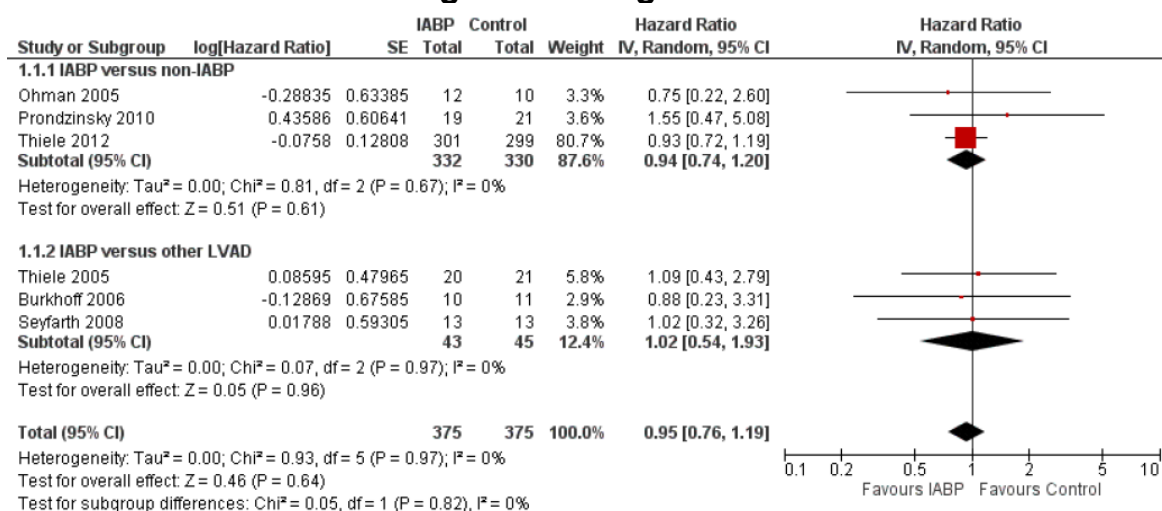
Meta-Analyse: Einfluss der IABP auf die Krankenhaus-Letalität bei Hochrisiko-Herzinfarktpatienten mit kardiogenem Schock.



Legende zu Abbildung 7.3.IV.: Aus(399).

Abbildung 7.3.V.

Meta-Analyse: Einfluss der IABP auf die 30-Tage-Gesamtletalität von Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock.



Legende zu Abbildung 7.3.V.: Analysiert wurden 3 Studien mit dem Vergleich von IABP vs. Non-IABP(4, 389, 403) und drei Studien mit dem Vergleich von IABP vs. andere LVADs (391, 404, 405). Aufgetragen sind die Ergebnisse der Subgruppe „IABP versus Non-IABP“ (1.1.1.), der Subgruppe „IABP versus andere LVADs“ (1.1.2.) und der Gesamtpopulation („Total“). In der Subgruppe „IABP versus non-IABP“ handelte es sich ausschließlich um AMI-Patienten mit kardiogenem Schock bzw. bei (403) um Infarktpatienten mit Hypotension und vermutetem kardiogenen Schock oder Herzinsuffizienz. Die Revaskularisationstherapie bestand bei(389) in der primären PCI in 90 %, bei(4) in 95,8 % in der primären PCI und in 3,5 % in der CABG mit oder ohne vorausgegangene PCI, und bei(403) in der systemischen Fibrinolyse. In der Subgruppe „IABP versus andere LVAD“ 1.1.2.) handelte es sich bei(404) und bei(391) um IKS-Patienten, und in der Studie von(405)in 70% um IKS-Patienten. Aus(402).

Studiengruppen in gleicher Weise bis zum 4. Tag ab (Kontrollgruppe: Abfall um 2.4 Punkte von 22.4 ± 2.0 auf 20.0 ± 2.4, IABP-Gruppe: Abfall um 2.8 Punkte von 21.0 ± 2.8 auf 18.2 ± 3.7, p = n.s.).

⇒ In beiden Studiengruppen kam es nach Revaskularisierung zu einer verbesserten **hämodynamischen Situation** ohne signifikanten Gruppenunterschied

(Herzindex [$l \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$] initial 2.3 [95%KI 1.7-3.0] in der IABP-Gruppe vs. 1.7 [95%KI 1.4-2.1] in der Kontroll-Gruppe, Herzindex nach 4 Tagen [$l / \text{min} / \text{m}^2$] 3.3 [95%KI 2.6-4.0] in der IABP-Gruppe vs. 3.4 [CI 2.6-4.2] in der Kontrollgruppe). Weitere hämodynamische Parameter - Herzzeitvolumen (Abb. 7.3.VI. links oben), linksventrikulärer Schlagarbeits-Index (Abb. 7.3.VI. rechts oben), pulmonalarterieller Okklusionsdruck (Abb. 7.3.VI. links unten) und Cardiac Power Output (Abb. 7.3.VI. rechts unten) - wiesen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf.

⇒ In dieser - nicht auf Letalität als Studienendpunkt ausgerichteten - Studie war die Krankenhaus-Letalität in der IABP-Gruppe (7 / 19 = 37%) und in der Kontrollgruppe (6 / 21 = 29%) nicht signifikant unterschiedlich.

7.3.6. Einfluss der IABP auf die Letalität bei IKS-Patienten mit primärer PCI – die randomisierte multizentrische IABP-SHOCK II-Studie

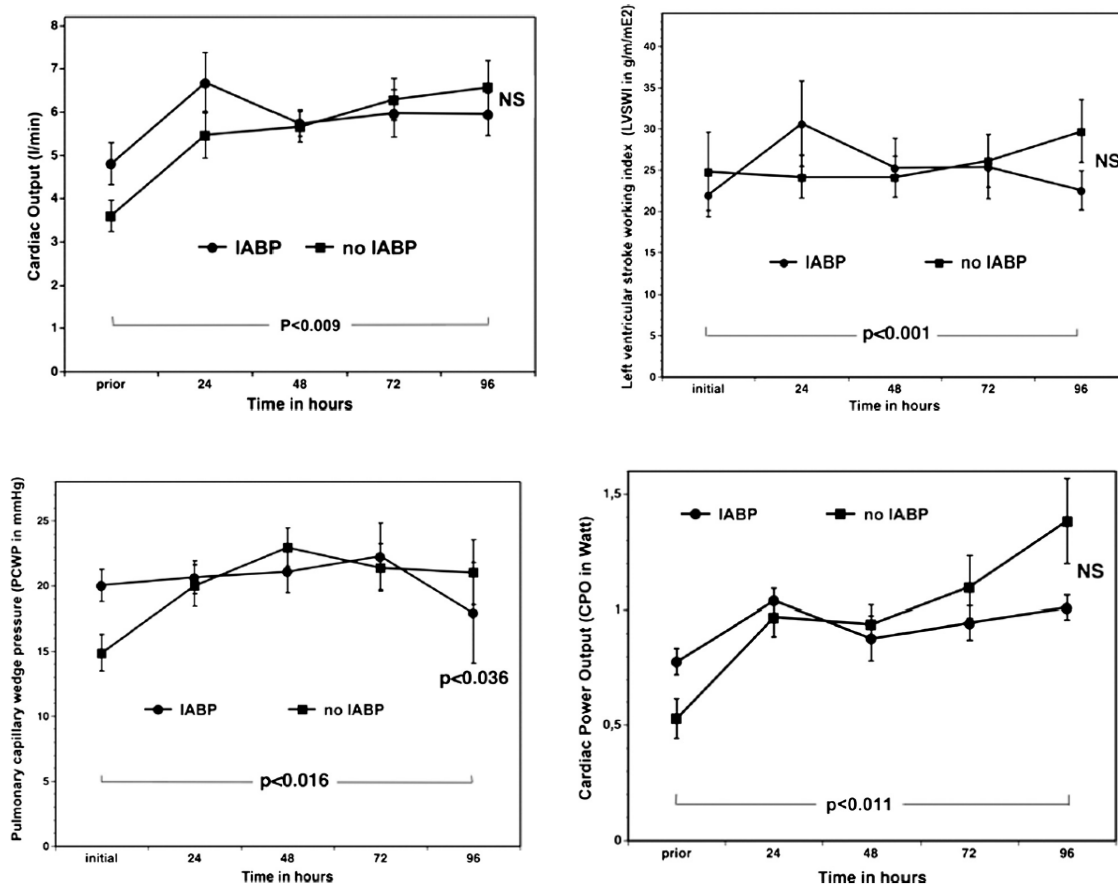
• **Konzept:** Nachdem sich die IABP-SHOCK-Studie (389)(siehe Kap. 7.3.5.) mit nur 40 IKS-Patienten auf den Einfluss der IABP auf den Krankheitsverlauf und die Hämodynamik beschränken musste, war die IABP-SHOCK-II-Studie mit 600 IKS-Patienten darauf angelegt, den Nachweis einer möglichen Letalitätssenkung bei Einsatz der IABP zu belegen(4). In dieser randomisierten, prospektiven, offenen, multizentrischen Studie wurden in 37 deutschen Zentren 600 IKS-Patienten mit früher Revaskularisation (95,8 % primäre PCI; 3,5 % ACB) eingeschlossen (301 Patienten: IABG-Gruppe; 299 Patienten Non-IABP-Gruppe).

• **30 Tage-Letalität:** 598 der 600 eingeschlossenen Patienten (300 IABP; 298 Non-IABP) erlaubten die Auswertung des primären Endpunktes „30-Tage-Letalität“. Nach 30 Tagen waren 119 Patienten in der IABP-Gruppe verstorben (39,7 %) und 123 Patienten in der Kontroll-Gruppe (41,3 %) (relatives Risiko mit IABP 0,96 [95%KI 0,79 – 1,17]; $p = 0,69$) (Abb. 7.3.VII.). Weiterhin fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Dauer bis zur hämodynamischen Stabilisierung, die Dauer des ITS-Aufenthaltes, die Serum-Laktat Spiegel, Dosierung und Dauer der Katecholaminbehandlung und die Nierenfunktion. Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der IABP- und der Kontroll-Gruppe hinsichtlich gravierender Blutungen (3,3 % und 4,4 %; $p = 0,53$), peripherer ischämischer Komplikationen (4,3 % und 3,4 %; $p = 0,53$), Sepsis (15,7 % und 20,5 %; $p = 0,15$) und Schlaganfällen (0,7 % und 1,7 %; $p = 0,28$). Die 30-Tage-Letalität war auch in allen prospektiv definierten Subgruppen und den untersuchten Post-hoc-Subgruppen in sich konsistent. Lediglich der Simplified Acute Physiology Score-II (SAPS-II) zeigte an Tag 2 und 3 in der IABP-Gruppe signifikant niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe, nicht aber zu Beginn, an Tag 1 und an Tag 4.

• **12 Monate- und 6-Jahres-Ergebnisse:** Die 12-Monats-Analyse war bei 595 IKS-Patienten der IABP-SHOCK II Studie möglich(157). Die 12-Monate-Letalität (Abb. 7.3.VIII.) war in der IABP- und in der Kontroll-Gruppe nicht unterschiedlich: 155 (52 %) der 299 Patienten der IABP-Gruppe und 152 (51 %) der 296 Patienten der Kontroll-Gruppe starben in dieser Zeit (RR 1,01 [95%KI 0,86-1,18]; $p = 0,91$). Kein signifikanter Unterschied fand sich in der Häufigkeit von Re-Infarkten (RR 2,60 [95%KI 0,95-7,10] $p = 0,05$), von neuerlichen Revaskularisationen (RR 0,91 [95%KI 0,58-1,41]; $p = 0,77$) und von Schlaganfällen (RR 1,5 [95%KI 0,25-8,84]; $p = 1,00$). Die Lebensqualität der Überlebenden (Mobilität, Autonomie, Alltagsaktivitäten, Schmerz oder Missempfindungen, Angst oder Depression) unterschieden sich in den

Abbildung 7.3.VI.

IABP-SHOCK-Studie: Einfluss der intraaortalen Gegenpulsation über 96 Stunden auf die Hämodynamik von mittels primärer perkutaner Koronarintervention behandelten Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock.



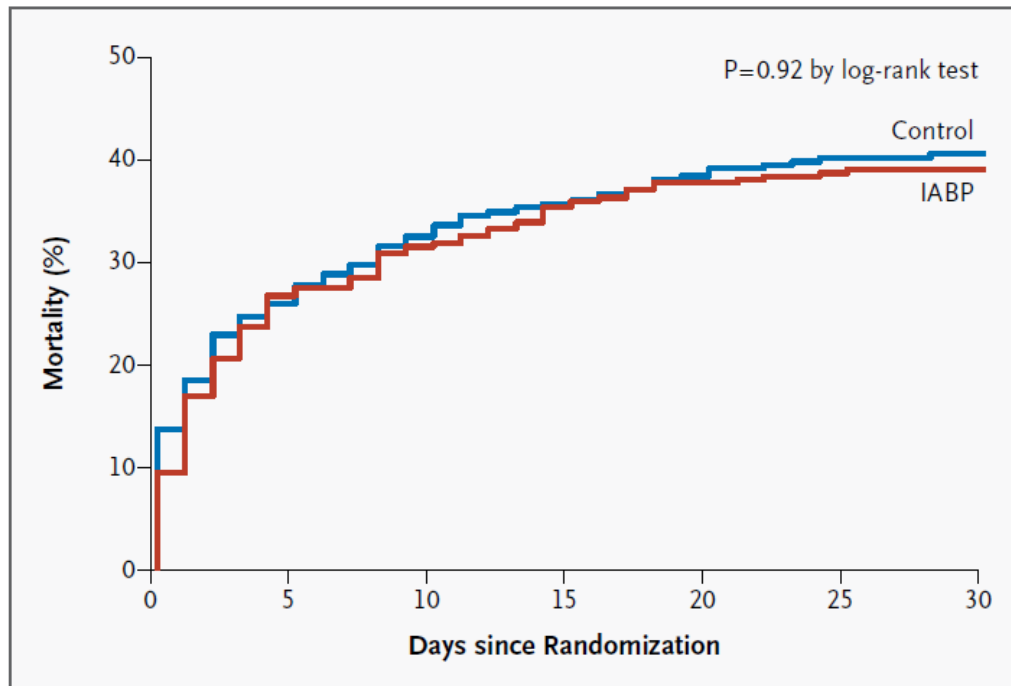
Legende zu Abbildung 7.3.VI.: Ergebnisse der randomisierten IABP-SHOCK-Studie (19 Patienten mit IABP-Behandlung; 21 Patienten ohne IABP-Behandlung). Ordinaten: links oben: Herzindex („Cardiac Output“), in $l \times min^{-1}$; rechts oben: linksventrikulärer Schlagarbeits-Index, in $g \times m^{-1} \times m^{-2}$; links unten: pulmonalarterieller Okklusionsdruck („pulmonary capillary wedge pressure“), in mm Hg; rechts unten: Cardiac Power Output, in Watt. Zusammenstellung von Abbildungen aus(390).

beiden Gruppen nicht signifikant (Kap. 5.1.3., Abb. 5.1.III). Auch das Follow-up der 591 von 600 Studienpatienten nach im Mittel 6.2 Jahren(406) zeigte in der IABP-Gruppe und in der Kontroll-Gruppe keinen Unterschied in der Letalität (66,3 % vs. 67,0 %; RR 0,99 [95%KI 0,88-1,11]; $p=0,98$). Ebenfalls fand sich kein Unterschied in den Raten für Reinfarkte, Schlaganfall, Revaskularisationen oder Rehospitalisationen aus kardialen Gründen. Auch die gute Lebensqualität und der geringe Angina-Beschwerdestatus nach 6 Jahren war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

⇒ **Keine Letalitätssenkung:** Demzufolge konnte die IABP-SHOCK II Studie weder in der Akutphase (30 Tage) noch in der Langzeitbeobachtung nach 12 Monaten und nach 6 Jahren einen Einfluss der IABP-Behandlung bei IKS-Patienten auf die Letalität nachweisen.

Abbildung 7.3.VII.

IABP-SHOCK-II-Studie: 30-Tage-Letalität der IABP- und der Kontrollgruppe.



Legende zur Abbildung 7.3.VII.: Aus(4).

⇒ Die Einschränkung der sublingual gemessenen **Mikrozirkulation** korreliert bei IKS-Patienten mit der 30-Tage-Letalität(118). In einer prospektiven Subgruppen-Studie der IABP-SHOCK II Studie(4) wurde bei 24 IKS-Patienten der IABP-Gruppe und bei 17 Patienten der Non-IABP-Gruppe der Einfluss der IABP-Behandlung nach 24 h, 48 h und 96 h untersucht(118). Zu keinem Zeitpunkt fand sich ein positiver Effekt der IABP auf die gestörte Mikrozirkulation.

7.3.7. Stellenwert der IABP bei mittels pPCI-behandeltem Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock infolge Pumpversagens

- **Keine günstige Wirkung:** Weder die Ergebnisse der Meta-Analysen (Kap. 7.3.4.), noch der IABP-SHOCK-Studie (Kap. 7.3.5.) oder der IABP-SHOCK II-Studie (Kap. 7.3.6.) lassen einen günstigen Effekt des Einsatzes der IABP bei denjenigen Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock infolge Pumpversagens erkennen, die mittels pPCI behandelt worden sind: weder wird das Pumpversagen gemindert noch die die Kurzzeit- und Langzeit-Letalität reduziert.

<p>Empfehlung 7.3.7.A. IABP bei pPCI</p> <p>Bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock infolge Pumpversagens sollte bei primärer PCI die IABP nicht implantiert werden.</p> <p>*(4, 157, 402, 406)</p> <p>Konsentiert: 12/12; 5/5 der Delegierten</p>	<p>↓ / 1+++*</p>
---	------------------

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 7.3.7.A.**

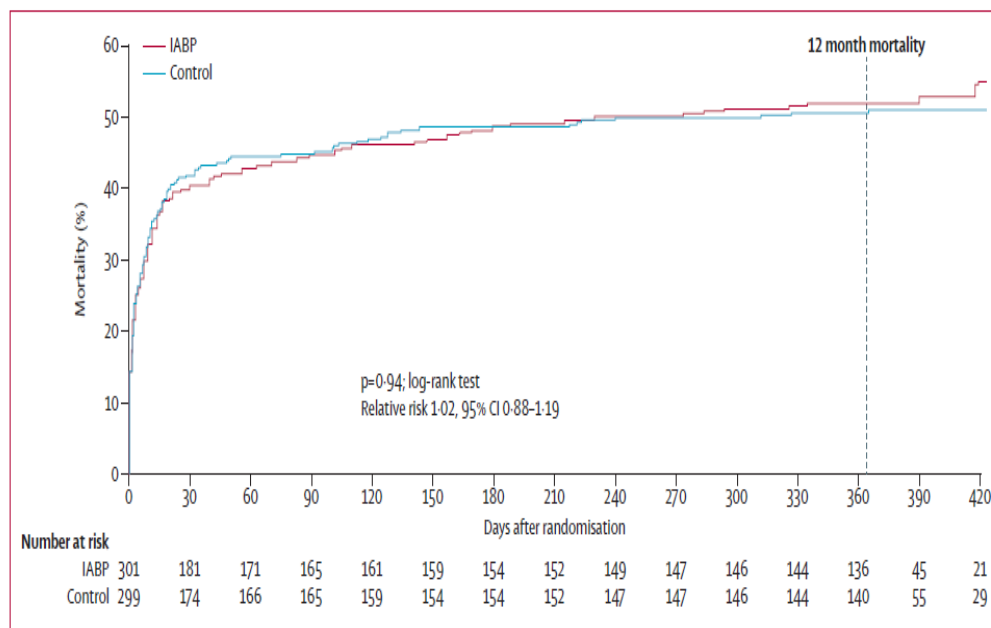
* **Aktuelle Leitlinienempfehlungen:** Die Europäischen Leitlinien für Herzinsuffizienz (152), STEMI(17) und NSTEMI-ACS(16) konstatieren, dass der routinemäßige Einsatz der IABP im kardiogenen Schock nicht indiziert sei (III/B). Die aktuelle amerikanische

Stellungnahme zum kardiogenen Schock(58) stellt fest, dass der Einsatz der IABP selektiv bei denjenigen IKS-Patienten mit profundem Schock dann in Betracht gezogen werden kann, wenn andere Herunterstützungssysteme entweder nicht verfügbar, kontraindiziert oder nicht platzierbar sind.

* Die einstimmige Empfehlung der IKS-Leitliniengruppe - „sollte nicht“ - fußt sowohl auf der randomisierten kontrollierten IABP-SHOCK II Studie(4, 157, 402) mit geringem Bias-Risiko des Evidenzgrades, als auch auf einer gut durchgeführten systematischen Cochrane-Analyse randomisierter kontrollierter Studien(402).

Abbildung 7.3.VIII.

IABP-SHOCK-II-Studie: 30-Tage-Letalität der IABP- und der Kontrollgruppe.



Legende zur Abbildung 7.3.VIII.: Aus(4)

7.3.8. IABP bei Herzinfarkt-Patienten mit mechanischen Infarkt-Komplikationen (siehe auch Kap. 8.4.)

- **„Real life“-Implantationsfrequenz:** Aktuelle Studien belegen, dass die IABP-Implantation bei Patienten mit Infarkt-VSD auch ohne hohe Evidenz weit verbreitet ist: Von 51 Patienten mit Infarkt-VSD, die zwischen 05 / 1995 und 11 / 2008 entweder chirurgisch (n = 39) oder perkutan (n = 12) behandelt worden waren, erhielten 88 % (n = 45) zur hämodynamischen Stabilisierung eine IABP(407). Andere Arbeitsgruppen berichten bei Fehlen von Kontraindikationen über eine routinemäßige IABP-Implantation in diesem Patientenkollektiv (408).

- **„Nur“ retrospektive Registerdaten und monozentrische Beobachtungsstudien:** Aufgrund der Seltenheit mechanischer Infarkt-Komplikationen fehlen RCTs zu dieser Fragestellung, und es ist davon auszugehen, dass es auch in Zukunft keine randomisierten oder prospektiven Studien mit großen Patientenzahlen zu dieser Thematik geben wird.

Auch wenn keine prospektiv-vergleichenden Untersuchungen zur IABP im Infarkt-VSD oder der Mitralklappeninsuffizienz vorliegen, so gibt es doch viele Arbeitsgruppen, die über eine signifikante Stabilisierung bzw. Verbesserung der hämodynamischen

Situation unter IABP-Behandlung berichtet haben. Während einige Arbeitsgruppen nur einen kurz anhaltenden stabilisierenden Effekt der IABP und eine signifikante hämodynamische Verschlechterung nach 24h gesehen haben(409–411), haben andere Arbeitsgruppen einen längerfristigen stabilisierenden Effekt der IABP geschildert(412–414)

⇒ Eine **monozentrische retrospektive Studie**(415) untersuchte insgesamt 81 Patienten mit mechanischen Infarkt-Komplikationen (55 Patienten mit Ventrikelseptumruptur und 26 Patienten mit akuter Mitralinsuffizienz). 46 dieser Patienten entwickelten im Rahmen dieser mechanischen Infarkt-Komplikationen einen kardiogenen Schock und 35 Patienten eine hämodynamische Instabilität ohne Schock. Eine IABP wurde bei 83 % der Schockpatienten und bei 57 % der Patienten mit hämodynamischer Instabilität ohne Schock eingesetzt. 76 % der Schockpatienten und alle Patienten mit hämodynamischer Instabilität überlebten bis zum kardiochirurgischen Eingriff, der im Median nach einem Tag (Interquartilenbereich 1 – 2) bzw. nach 9 Tagen (2 – 18) durchgeführt worden war. Alle Patienten ohne herzchirurgische Operation verstarben innerhalb von 3 Tagen. Der IABP-Einsatz korrelierte nur bei den Schock-Patienten mit einer niedrigeren 30-Tage-Letalität (11 % vs. 88 %; $p < 0,001$), nicht aber in den Patienten mit hämodynamischer Instabilität ohne Schock (20 % vs. 27 %; $p = 0,7$). Der wesentliche Unterschied der Gruppen mit und ohne IABP bestand in der geringeren präoperativen Letalität der IABP-Patienten (11 % vs. 88 %; $p < 0,001$). Die beiden einzigen Prädiktoren der 30-Tage-Letalität waren die rasche Schockprogression (HR 3,4 [95%KI 1,5 – 8]) sowie die nicht durchgeführte Operation (HR 5,1 [95% KI 2,2 – 11]).

- **Operatives vs. interventionelle Behandlung:** Bei der Betrachtung aller Studien zum Thema IABP bei Patienten mit Infarkt-VSD / -Mitralinsuffizienz muss berücksichtigt werden, dass sich das Procedere – operativ versus interventionell sowie Zeitpunkt der operativen Versorgung - in den letzten Dekaden z.T. grundlegend geändert hat und somit einzelne Studien nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar sind.

Empfehlung 7.3.8.A. IABP bei mechanischen Infarkt-Komplikationen Beim Auftreten mechanischer Infarkt-Komplikationen – Ventrikelseptumdefekt und Mitralklappeninsuffizienz – kann die IABP zur Verbesserung der Hämodynamik eingesetzt werden. Konsentiert: 12/12; 5/5 der Delegierten	⇔ / EK
---	--------

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 7.3.8.A**

*** Aktuelle Leitlinienempfehlungen:**

⇒ Die **Europäische STEMI-Leitlinie**(17) kommentiert – ohne Leitlinienempfehlungs-Charakter - dass bei Ventrikelseptumruptur und bei Papillarmuskelruptur mit konsekutiver akuter Mitralinsuffizienz der Einsatz der IABP den Patienten bis zur Angiographie und Chirurgie stabilisieren kann. Die **Europäische NSTEMI-ACS-Leitlinie**(16) stellt fest, dass die IABP bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität/kardiogenem Schock aufgrund mechanischer Infarkt-Komplikationen in Betracht gezogen werden sollte (**Ila/C**).

⇒ Die aktuelle **Amerikanische Stellungnahme zum kardiogenen Schock**(58) konstatiert, dass der Einsatz der IABP bei Patienten mit akuter Mitralinsuffizienz oder Ventrikelseptumdefekt in Betracht gezogen werden kann.

⇒ Die **S3-Leitlinie zum Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie**(416) empfiehlt den Einsatz der IABP bei Patienten mit mechanischen Infarkt-Komplikationen wie VSD oder MI mit einem Evidenzlevel IV (basierend auf Fallserien,

sowie Kohortenstudien und Kontroll-Studien niedriger Qualität) und einem Empfehlungsgrad B (↑).

*** Die IKS-Leitliniengruppe spricht in Anbetracht der beschriebenen hämodynamischen Effekte der IABP sowie einer Vielzahl positiver Fallserien - übereinstimmend mit den internationalen Leitlinien – eine „Kann“-Empfehlung für den Einsatz der IABP bei Patienten mit mechanischen Infarkt-Komplikationen wie Ventrikelseptumdefekt oder Mitralsuffizienz aus, wohl wissend um das Fehlen prospektiv-randomisierter Studien.**

7.3.9. Weitere praktizierte IABP-Indikationen bei IKS-Patienten: CABG, systemische Fibrinolyse, Interhospitaltransfer

• **Einsatz der IABP bei IKS-Patienten vor geplanter aortokoronarer Bypass-Operation:** Aktuell liegen keine Daten aus randomisierten Studien zum Einsatz der IABP im IKS vor geplanter aortokoronarer Bypass-Operation vor. Der Anteil der Patienten, die heutzutage primär einer chirurgischen Koronar-Revaskularisation zugeführt werden, ist gering; in der IABP-Shock II-Studie lag der Anteil bei 3 %. Demzufolge liegen auch keine validen Studiendaten zur Wertigkeit des IABP-Einsatzes bei IKS-Patienten vor geplanter CABG-Operation vor. Zum generellen Einsatz der IABP bei herzchirurgischen Patienten siehe die **S3-Leitlinie zum Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie**(416).

⇒ **Studiendaten:** In einer monozentrischen Studie (417) wurden 181 Hochrisiko-CABG-Patienten randomisiert vor dem Hautschnitt mit oder ohne IABP-Implementierung zusätzlich zum Standardvorgehen behandelt. Kein Unterschied fand sich bezüglich des kombinierten Endpunktes (30-Tage-Letalität und gravierende Morbidität wie kardiogener Schock); dagegen waren die Behandlungsdauer mit Inotropika und die Dauer der ITS-Behandlung in der IABP-Gruppe signifikant länger. Die in derselben Publikation(417) durchgeführte Meta-Analyse (11 randomisierte kontrollierte Studien) zeigte in dem beschriebenen kombinierten Endpunkt ebenfalls keinen Unterschied in den beiden Gruppen.

• **Einsatz der IABP bei IKS-Patienten mit systemischer Fibrinolyse-Therapie**

⇒ **Fibrinolyse: „Zweitbeste Option“:** Die systemische Fibrinolyse ist der primären perkutanen Koronarintervention (pPCI) mit Stentimplantation unterlegen und wird in Deutschland und Österreich in der Regel nur noch selten - bei aktueller Nichtverfügbarkeit der pPCI - eingesetzt. Die Datenlage niedriger Evidenz weist auf einen möglichen positiven Effekt der IABP bei systemischer Fibrinolyse hin.

⇒ **Registerdaten vor 20 Jahren:** Im Register der SHOCK Studie(261) hatten von den untersuchten 856 Patienten immerhin noch 292 Patienten eine systemische Fibrinolyse (34,1 %) erhalten, 132 ohne zusätzliche IABP und 160 mit zusätzlicher IABP nach Entscheidung des behandelnden Arztes (zum Studiendesign siehe Kap. 5.1.2. • SHOCK Studie). Die Patienten mit systemischer Fibrinolyse hatten eine geringere Krankenhaus-Letalität als diejenigen ohne (54 % vs. 64 %; p = 0,005). Bei Einteilung der Patienten in die folgenden vier Gruppen ergab sich bei der Krankenhaus-Letalität ein signifikanter (p < 0,0001) Gruppen-Unterschied: Fibrinolyse + IABP (47 %), nur IABP (52 %), nur Fibrinolyse (63 %) und weder Fibrinolyse noch IABP (77 %). Die Autoren(261) schlussfolgern, dass für Krankenhäuser ohne Herzkatheterabteilung eine Kombination von früher systemischer Fibrinolyse und IABP angemessen sei, gefolgt von dem unmittelbaren Transfer zur PTCA oder CABG.

⇒ **Randomisierte Studie:** Ohman publizierte 2005 das prospektiv-randomisierte, multizentrische TACTICS-Trial („Thrombolysis And Counterpulsation To Improve Cardiogenic Shock Survival“) mit insgesamt 57 Patienten zum Einsatz der IABP im akuten Myokardinfarkt bei primärer Fibrinolyse-Therapie(403). Die Studie wurde

wegen langsamer Rekrutierung vorzeitig abgebrochen. 30 Patienten erhielten zwischen 1996 und 1999 zusätzlich zur Standardtherapie eine IABP (davon hatten 12 einen kardiogenen Schock), 27 Patienten bildeten die Kontrollgruppe (10 Patienten mit kardiogenem Schock). Zusätzlich zur in allen Patienten durchgeführten Lyse-Therapie wurden 23% einer PCI – davon zwei Drittel (14 % aller Patienten) mit Stent-Implantation - und 18% einer CABG zugeführt. Während es im Gesamtkollektiv keinen Unterschied in der 30-Tage-Letalität gab (33% in der Kontrollgruppe vs. 27% in der IABP-Gruppe, $p=0.30$), zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit Killip III/IV ein möglicher Nutzen der IABP-Therapie (30-Tage-Letalität: 80% in der Kontrolle vs. 39% in der IABP-Gruppe, $p = 0.05$). Eine weitere Differenzierung der Patienten hinsichtlich der Definition „kardiogener Schock“ wurde nicht berichtet. Intensiv- oder Krankenhausverweildauer oder hämodynamische Parameter wurden nicht angegeben.

⇒ **Meta-Analyse von(398)** (Kap. 7.3.4.): In der Metaanalyse von Sjauw aus dem Jahr 2009 wurden 1.009 Patienten mit STEMI ohne kardiogenen Schock aus 7 randomisierten Studien sowie 10.529 Patienten mit STEMI und kardiogenem Schock aus 6 Kohortenstudien untersucht. Beim akuten STEMI ohne kardiogenen Schock zeigte sich kein Vorteil der IABP bzgl. 30-Tage-Letalität oder Hämodynamik, jedoch eine erhöhte Rate an Schlaganfällen und Blutungskomplikationen. Im Gegensatz dazu konnte im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock in den Register-Studien ein Überlebensvorteil der IABP nachgewiesen werden, allerdings abhängig von der Art der primären Reperfusionstherapie (Abb. 7.3.II.):

→ Sowohl bei **fehlender Reperfusion** – weder Fibrinolyse noch perkutane Koronarintervention (allerdings nur eine eingeschlossene Studie) als auch bei **systemischer fibrinolytischer Therapie** führte die IABP-Unterstützung zu einer signifikanten 29%-igen [95%KI -0,47 bis -0,12] bzw. 18%igen Reduktion [95%KI -0,20 bis -0,16] der 30-Tage-Letalität.

→ Wurde dagegen eine **primäre PCI** – die Methode der Wahl bei IKS– durchgeführt, zeigten die mit einer IABP zusätzlich behandelten Schockpatienten eine signifikante 6 %-ige [95%KI 0,03 bis 0.10] Übersterblichkeit.

⇒ Auch die **Meta-Analysen** von Fan et al(392) und von Bahekar et al(399) (siehe Kapitel 7.3.4.) zeigen – in Übereinstimmung mit der Meta-Analyse von (Sjauw et al(398) - nur bei der Thrombolysebehandlung, nicht jedoch bei früher Revaskularisation mittels PCI eine niedrigere Letalität in der IABP-Gruppe.

⇒ **Möglicher Nutzen der IABP:** Die Erklärungsansätze für den möglichen Vorteil der IABP im Rahmen der Fibrinolysetherapie im Vergleich zu den Ergebnissen bei primärer PCI sind vielfältig: Zum einen erscheint es zwar pathophysiologisch nachvollziehbar, dass eine durch die IABP gesteigerte Koronarperfusion v.a. bei nicht vollkommen rekanalisiertem Gefäß – wie es bei der Fibrinolyse häufig der Fall ist - einen positiven Effekt auf die hämodynamische Situation und die Prognose hat. Ein weiterer möglicher Aspekt ist die stetige Weiterentwicklung der interventionellen Kardiologie: Während zur Zeit der Lysetherapie als primäres Revaskularisationsinstrument die Infarktletalität noch sehr hoch war, konnten später durch die Ballondilatation, Stentimplantation und vor allem durch die adjunktive medikamentöse Therapie mit Acetylsalicylsäure, P2Y₁₂-Plättchen-Inhibitoren und Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren durchschlagende Erfolge in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit kardiogenem Schock erzielt werden. So ist es durchaus möglich, dass der beobachtete Nutzen der IABP bei Fibrinolyse von der verbesserten multimodalen Infarkttherapie überlagert wird. Bedeutender scheint

jedoch zu sein, dass zum Einsatz der IABP im Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock und systemischer Fibrinolyse keine RCTs existieren und die durchgeführten Kohortenstudien erhebliche Bias- und Confounder-Konflikte in sich bergen: Die Patienten in der IABP-Gruppe hatten ein geringeres Risikoprofil (niedrigeres Alter, günstigere Geschlechterverteilung), und in der IABP-Gruppe wurde signifikant häufiger zusätzlich zur initialen Lysetherapie eine perkutane Koronarintervention durchgeführt. Zudem kann spekuliert werden, dass besonders kranke Patienten ohne Prognose nicht einer invasiven Therapie wie der IABP-Implantation zugeführt wurden.

• **Einsatz der IABP bei Interhospital-Transfer:**

⇒ Ein Interhospital-Transport eines hämodynamisch instabilen Patienten mit laufender IABP kann sicher sowohl auf der Straße als auch auf dem Luftweg durchgeführt werden(418–420).

⇒ Sowohl für den **Transport** im kardiogenen Schock zur **operativen Revaskularisation**(421), als auch nach systemischer Fibrinolyse und nachfolgendem **Transport** zur Durchführung einer **Rescue-Koronarintervention**(422) ergeben sich in kleinen Fallserien – oft mit historischen Vergleichen - Hinweise für einen möglichen günstigen Effekt des Patiententransports mittels IABP.

⇒ In einer **retrospektiven Analyse**(422) mit 46 Patienten, welche zwischen 1985 und 1995 bei akutem Herzinfarkt mit kardiogenem Schock mit IABP (27 Pat.) bzw. ohne IABP (19 Pat.) zur Rescue-Koronarintervention transportiert worden sind, betrug die Einjahresletalität in der Gruppe ohne IABP 67 % und in der Gruppe mit IABP 32% (p = 0.019).

Statement 7.3.9.A.	Statement
IABP und CABG, Fibrinolyse, Patienten-Transfer	
Für andere als die unter 7.3.7.A. und 7.3.8.A. genannten klinischen Szenarien - bei CABG, bei Fibrinolyse und zum Transport - ist die Datenlage für eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz der IABP nicht ausreichend.	
Konsentiert: 10/12; 5/5 der Delegierten	

* **KOMMENTARE ZUR STELLUNGNAHME 7.3.5.A. (IABP und ACBG, Fibrinolyse, Patienten-Transfer)**

* Die **deutsche S3-Leitlinie „Einsatz der intraortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie“**(423) empfiehlt, bei Patienten mit kardialer Dekompensation vor kardiochirurgischem Eingriff die Implantation einer IABP zu erwägen (Empfehlungsgrad B, Empfehlung ↑; Evidenzniveau IV = Fallserien, sowie Kohortenstudien und Kontroll-Studien niedriger Qualität). Dabei wird die Genese der kardialen Dekompensation nicht näher definiert und ausführlich die geringe Evidenz aufgrund fehlender prospektiver Studien diskutiert.

* Die **entsprechenden europäischen und amerikanischen Leitlinien** nehmen zu diesen Themen nicht konkret in Form von Empfehlungen Stellung.

* Die **Einschätzung der IKS-Leitliniengruppe** – „aufgrund der mangelhaften Datenlage keine Empfehlung möglich“ - spiegelt primär die unbefriedigende Datenlage zur Implantation der IABP vor kardiochirurgischer Intervention, bei systemischer Fibrinolyse sowie im Rahmen des Interhospitaltransportes wider. Zudem hat die Bedeutung der systemischen Fibrinolyse im Vergleich zur primären PCI doch erheblich abgenommen, dank der zunehmenden Herzinfarkt-(40, 153) und Herzinsuffizienz- (424) Netzwerkbildung in den jeweiligen Regionen, welche

durch eine entsprechende Logistik und der Möglichkeit des Interhospitaltransfers für die meisten Herzinfarkt-Patienten in Deutschland eine zeitgerechte Primär-PCI-Behandlung möglich macht. Auf internationaler / amerikanischer Ebene gibt es ähnliche Konzepte mit „Shock Centers“ und „Cardiac Intensive Care Units“(58). Auch der Interhospitaltransfer mittels IABP hat an Attraktivität verloren, da die aktuellen strukturierten Konzepte sich der aktiven Systeme wie der ECLS bedienen(425–427).

7.4. Temporäre mechanische Unterstützungssysteme (TMU): perkutane linksventrikuläre Unterstützungssysteme (pLVADs) und „Extracorporeal Life Support“ (ECLS)

In diesem Kapitel werden die linksventrikulären Unterstützungssysteme diskutiert. Informationen zu rechts- und biventrikulären Unterstützungssystemen finden sich in Tabelle 7.1.I und in Abschn. 8.1.3. • Mechanische Unterstützung bei RVI.

7.4.1. TandemHeart™

- **Prinzip:** Beim TandemHeart™(141, 380) wird die venöse Ansaugkanüle transseptal in den linken Vorhof vorgeschoben. Das arterialisierte Blut wird einer extrakorporalen Pumpe zugeleitet und von dort über die A. femoralis in den Körperkreislauf zurückgepumpt. Die Funktion dieses Device ist unabhängig von der residualen Pumpleistung des linken Ventrikels, sie wird durch Herzrhythmusstörungen nicht wesentlich beeinflusst; das Device kann bis zu $4 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$ fördern. Limitierende Faktoren sind die transseptale Punktion, die Dislokationsgefahr der Kanüle im linken Vorhof und die Notwendigkeit zur Antikoagulation, die nach einigen Tagen zunehmende Blutungskomplikationen verursacht. Ferner übernimmt es nur die Funktion des linken Ventrikels.

- Die **hämodynamischen Effekte** des TandemHeart™ sind ausgeprägter als die der IABP(380, 404, 428, 429) mit einer stärkeren Zunahme des HZV und des MAP sowie einer deutlicheren Abnahme des PCWP, des ZVD und des PAP, mit der Konsequenz reduzierter Füllungsdrucke im linken und rechten Ventrikel, einem verminderten Workload sowie Sauerstoffbedarf des Herzens und einer Zunahme des Herzindex(404, 405).

- **Klinische Studien mit IKS-Patienten: TandemHeart™ vs. IABP:**

⇒ In der monozentrischen Studie von(404) wurden 41 IKS-Patienten mit primärer PCI zusätzlich randomisiert entweder mit TandemHeart™ (n = 21) oder mit IABP (n = 20) behandelt. Der primäre Endpunkt „Cardiac Power Index“ konnte mit dem TandemHeart™ stärker gesteigert werden (von 0,22 [IQR 0,19 – 0,30] auf 0,37 [IQR 0,30 – 0,47] W/m^2 ; $p < 0,001$) als mit der IABP (von 0,22 [IQR 0,18 – 0,30] auf 0,28 [IQR 0,24 – 0,36] $\text{W} \times \text{m}^{-2}$; $p = 0,02$; Zwischengruppen-Vergleich $p = 0,004$). Die 30-Tage-Letalität war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich (43 % vs. 45 %; $p = 0,86$). Dem Nutzen des Tandem-Heart™ hinsichtlich der hämodynamischen Stabilisierung steht jedoch die Invasivität des Verfahrens gegenüber: Unter TandemHeart™-Therapie kam es signifikant häufiger zu ischämischen- als auch Blutungskomplikationen (n = 7 vs. n = 0; $p = 0,009$; n = 19 vs. n = 8; $p = 0,002$).

⇒ In der komplexen multizentrischen (12 Zentren) Studie von Burkhoff et al(405) mit 42 Patienten in der Frühphase eines kardiogenen Schocks (davon 26 Patienten mit IKS, 22 davon mit primärer PCI) wurden die Patienten entweder in einer Roll-in-Phase (n=9) mit IABP oder randomisiert entweder mit IABP (n=14) oder mit TandemHeart™ (n = 19) behandelt. Primärer Endpunkt war die hämodynamische

Besserung, sekundärer Endpunkt war das 30-Tage-Überleben. Herzindex und Blutdruck lagen in der TandemHeart™-Gruppe höher und der PCWP niedriger als in der IABP-Gruppe. Das 30-Tage-Überleben und unerwünschte Ereignisse waren in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

- In einem **Register** mit 117 Patienten(428) fanden sich bei der TandemHeart™-Behandlung folgende Komplikationen: Blutungen im Bereich der Kanülierungsstelle (29,1 %), gastrointestinale Blutungen (19,7 %), Koagulopathien (11 %), Schlaganfall (6,8 %), Leistenhämatome (5,1 %), Dissektionen der Leistenarterie (0,85 %), Tod (0,85 %); Bluttransfusionen erfolgen bei 71 % der Patienten.
- **Meta-Analyse:** siehe Kap. 7.4.3.

7.4.2. Impella-Pumpen

- **Prinzip:** Beim Impella-Konzept handelt es sich mittlerweile um eine Reihe von Unterstützungssystemen mit demselben Wirkprinzip, sowohl zur Links- als auch zur Rechtsherzunterstützung(141, 380, 430–432). Im Bereich der Linksherzunterstützung existieren vier Varianten, die sich in ihrer Größe und Pumpleistung unterscheiden: Impella 2.5, 5.0, CP und LD (Tab. 7.4.1.). Zur Rechtsherzunterstützung gibt es die Impella-RP-Pumpe, die perkutan transvenös implantiert wird und Blut aus dem rechten Vorhof mit einer maximalen Pumpleistung von $4 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$ in die Pulmonalarterie fördert. Es handelt sich um eine mikroaxiale Pumpe, die entweder mittels Führungsdraht perkutan über die Arteria femoralis oder offen chirurgisch thorakal eingeführt und via Aorta und Aortenklappe im linken Ventrikel platziert wird. Über den Bluteinlass im linken Ventrikel werden je nach System bis zu 5 Liter Blut pro Minute antegrad über den Auslass distal der Aortenklappe in der A. ascendens gepumpt.

- Die **hämodynamischen Effekte** beim Einsatz im linken Ventrikel(432) bestehen in einer Entlastung des Ventrikels mit Abnahme der enddiastolischen Wandspannung und einer sofortigen Reduktion des PAOP, in einer Zunahme des koronaren Perfusionsdrucks und Koronarflusses sowie in einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

- **Studiendaten mit Impella 2.5™:**

⇒ In einer ersten Studie mit 6 Patienten mit schwerem kardiogenem Schock unter maximaler inotroper Therapie inkl. IABP wurde die Machbarkeit und Sicherheit der Impella 2.5™ getestet(433). Diese Studie zeigte eine Steigerung des HZV und des Blutdrucks und eine Senkung sowohl des PCWP als auch der Blutlaktatspiegel. Eine Studie(434) berichtet über die Ergebnisse der Impella 2,5 bei 22 konsekutiven IKS-Patienten mit pPCI- und Impella 2,5-Behandlung. Zwei Studien mit der Impella Recover LP® 2,5-Pumpe mussten wegen mangelhafter Patientenrekrutierung bzw. nicht mehr fortgesetzter Finanzierung vorzeitig abgebrochen werden(432): die **IMPRESS-Studie** mit STEMI-Patienten im Prä-Schock(435) und die **RECOVER II Studie** mit hämodynamisch instabilen STEMI-Patienten. Eine Meta-Analyse mit drei Studien mit IKS-Patienten (explorative Analyse einer RCT mit 24 Patienten; ein Register mit 287 Patienten; ein monozentrischer Bericht mit 68 Patienten) verglich die Wirksamkeit einer frühen („early“) Impella-Implantation vor oder während der Koronardiagnostik / Revaskularisation mit einer späten („late“) in der Post-Revaskularisationsphase(436). Diese Analyse mit erheblichen Limitationen beschreibt eine deutlich geringere Krankenhaus- / 30-Tage-Letalität in der Gruppe mit früher Impella-Implantation (RR 0,52 [95%KI 0,31 – 0,88]).

⇒ Das multizentrische **EUROSHOCK-Register**(430, 431) berichtet über den Einsatz der Impella 2.5™-Pumpe bei 120 IKS-Patienten. Die 30-Tage-Letalität betrug

64,2 %. 24 h bzw. 48 h nach der Pumpenimplantation fiel der Laktatspiegel von $5,8 \pm 5,0$ auf $4,7 \pm 5,4$ ($p=0,28$) bzw. auf $2,5 \pm 2,6$ $\text{mmol} \times \text{l}^{-1}$ ($p=0,023$).

⇒ Im **USpella-Register**(437) hatten diejenigen IKS-Patienten, die eine Impella 2,5TM-Pumpe vor PCI erhalten hatten, eine bessere Prognose als diejenigen mit Implantation nach PCI.

⇒ Die **ISAR-SHOCK-Studie**(391) randomisierte 26 Patienten mit kardiogenem Schock zur Behandlung entweder mit der IABP oder der IMPELLA 2.5TM. Der HI war nach 30 Minuten im Vergleich zum Zeitpunkt vor Einsatz bei der Impella LP 2.5 signifikant höher, als bei den Patienten mit der IABP (Impella: $\Delta \text{HI} = +0.49 \pm +0.46 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$; IABP $\Delta \text{HI} = +0.11 \pm 0.31 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$; $p = 0.02$). Der mittlere arterielle Blutdruck stieg bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 um 9 mm Hg an und fiel bei denen mit IABP um 1 mm Hg ab (Impella: $\Delta +9 \pm 14$ mm Hg; IABP: $\Delta -1,2 \pm 16,2$ mm Hg; $p = 0.09$). Die Serumlaktat-Spiegel waren in der Impella-Gruppe niedriger. Jedoch wurden in der Impella-Gruppe eine ausgeprägtere Hämolyse sowie ein erhöhter Transfusions-Bedarf beobachtet. Kein Unterschied ergab sich bezüglich der Letalität, gravierender Blutungen, peripherer Extremitäten-Ischämien, Arrhythmien und Infektionen.

• **IMPRESS in Severe Shock-Studie (Impella CP® vs. IABP): Kein Unterschied in der Letalität!** In der „IMPRESS in Severe Shock“-Studie („*IMPella versus IABP Reduces mortality in STEMI patients treated with primary PCI in Severe cardiogenic SHOCK*“)(438) wurden insgesamt 48 beatmete IKS-Patienten mit primärer PCI supportiv zusätzlich randomisiert entweder mit der Impella CP® oder der IABP behandelt. Der primäre Endpunkt – 30-Tage-Letalität – war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich (46 % vs. 50 %; HR 0,96 [95%KI 0,42 - 2,18]; $p = 0,92$) eben so wenig wie die 6-Monate-Letalität (50 % vs. 50 %; HR 1,04 [95%KI 0,47 - 2,32]; $p = 0,923$). Es zeigte sich auch kein Unterschied im Laktat zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das freie Hämoglobin als Parameter der Hämolyse war bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 in den ersten 12h signifikant erhöht.

• **Studiendaten mit Impella 5.0TM / Impella Recover LD/LP 5.0:**

⇒ Beim direkten Vergleich in einer Register-Studie der Impella 2,5TM (maximaler Blutfluss $2,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$) mit der Impella 5,0TM (maximaler Blutfluss $5,0 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$) bei 34 IKS-Patienten hatten die Autoren(439) den Eindruck eines besseren Überlebens der mit der perkutanen Impella 5,0TM behandelten Patienten.

⇒ Auch bei kardiochirurgischem links- bzw. biventrikulärem Low-output-Syndrom lässt sich die Hämodynamik mit einer Impella-Pumpe mit hohem Blutfluss von $3 - 5 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$ (IMPELLA Recover LVAD („left ventricular assist device“) / RVAD („right ventricular assist device“) verbessern, wie zwei Registerstudien mit 6 Patienten(440) bzw. 24 Patienten(441) gezeigt haben.

• **Retrospektive „Matched-Pair“-Analyse IMPELLA-Register vs. IABP-SHOCK II Studie: Kein Unterschied in der Letalität!** 237 mit der IMPELLA-Pumpe (Impella 2.5: $n = 74$; Impella CP: $n = 154$) behandelte IKS-Patienten wurden im Sinne einer „Matched-Pair“-Analyse in Bezug auf die 30-Tage-Letalität (primärer Endpunkt) mit 237 IKS-Patienten der IABP-SHOCK II Studie verglichen (442). Hinsichtlich der 30-Tage-Letalität ergab sich kein signifikanter Unterschied (48,5 % vs. 46,4 %; $p = 0,64$), wohl aber hinsichtlich der peripher-vaskulären Komplikationen (9,8 % vs. 3,0 %). Auch der Vergleich der Impella-Patienten nur mit den IABP-behandelten IKS-Patienten der IABP-SHOCK II Studie führte zu keiner Änderung des Ergebnisses.

• **Meta-Analyse: Impella vs. IABP bei IKS-Patienten: Kein Unterschied in der Letalität!** Die Meta-Analyse dreier kleiner Studien mit insgesamt 95 Patienten(442a)

– zwei Studien mit Impella 2,5 ($2,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$) vs. IABP und eine Studie mit Impella CP ($3,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$) vs. IABP – zeigte keinen Letalitäts-Unterschied, weder in der 30-Tage- noch in der 6-Monate-Letalität. Bemerkenswert war, dass auch kein Unterschied gefunden wurde in der linksventrikulären Auswurffraktion der überlebenden Patienten.

- **Registerdaten: IMPELLA-Einsatz bei Schock nach Herz-Kreislauf-Stillstand („Post-Cardiac Arrest Shock“, Post-CA-Schock)**

Zwei Studien berichten über den Einsatz der Impella-Pumpe bei Patienten mit PCAS, bedingt ganz überwiegend durch ein ACS:

⇒ In einer retrospektiven monozentrischen Studie mit 90 Post-CA-Schock-Patienten mit AMI(443) wurden 27 Patienten mittels pPCI, medikamentöser Standardtherapie und einer Impella-Pumpe (Impella 2.5, Impella CP) behandelt und 63 Patienten ohne Impella-Pumpe. Im Vergleich hatten die mit einer Impella-Pumpe behandelten Patienten eine längere Niedrig-Fluss-Zeit ($29,54 \pm 10,21$ vs. $17,57 \pm 8,3$ min; $p < 0,001$), höhere Laktat-Spiegel ($4,75$ [IQR $3,8 - 11$] vs $3,6$ [IQR $2,6 - 3,9$] mmol $\times \text{l}^{-1}$; $p = 0,03$, und eine niedrigere initiale systolische LVEF (25% [IQR $25 - 25$] vs. 45% [IQR $35 - 51,25$]; $p < 0,01$). Nach Propensity-Score-Matching hatten die mit Impella behandelten Patienten eine signifikant höhere Überlebensrate bei Krankenhausentlassung (65% vs. 20% ; $p = 0,01$) und Sechs-Monate-Überlebensrate (60% vs. 20% ; $p = 0,02$).

⇒ In einer retrospektiven monozentrischen Studie(444) mit 78 Post-CA-Schock-Patienten – überwiegend ACS-Patienten - wurden 35 Patienten mit einer Impella Recover LP2,5 und 43 mit einer IABP zusätzlich zur Standardtherapie versorgt. Bei 21 bzw. 34 Patienten wurde eine PCI versucht und bei 19 bzw. 33 erfolgreich abgeschlossen. Die Machbarkeit der Impella-Implantation war gut (97%). Die 28-Tage-Überlebensrate ohne Folgeschäden lag in der Impella-Gruppe bei $23,0 \%$ und in der IABP-Gruppe bei $29,5 \%$ ($p = 0,61$). Gefäßkomplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar (3 vs. 2 ; $p = 0,9$). Ernste Blutungskomplikationen traten bei 26% vs. 9% auf ($p = 0,06$).

- **cVAD-Register und „Danish Cardiogenic Shock Trial“ (DanShock):**

⇒ Das **cVAD-Register**(445) erfasst prospektiv den Impella-Einsatz bei der Hochrisiko-PCI, bei kardiogenem Schock und bei dekompensierter Herzinsuffizienz.

⇒ In der „**Danish Cardiogenic Shock Trial**“ (DanShock) (Clinical Trials.gov Identifier: NCT01633502) werden 360 Patienten mit Infarkt-bedingtem (STEMI) kardiogenen Schock randomisiert, die entweder zusätzlich zur Standardtherapie mit der Impella CP (Pumpvolumen $3,5 \text{ l pro min}$) behandelt werden oder nur mit Standardtherapie. Primärer Studienendpunkt ist die 30-Tage-Letalität. Die Studie soll wegen Rekrutierungsproblemen in Dänemark zeitnah auf einige deutsche Zentren ausgeweitet werden, mit dem dann erweiterten Studien-Akronym DanGerShock trial für „*Danish German Shock trial*“. Das Studienende ist mit 2022 angegeben worden.

7.4.3. Meta-Analyse: TandemHeart™ / IMPELLA® versus IABP bei – überwiegend Infarkt-bedingtem – kardiogenem Schock: Kein Unterschied in der Letalität!

- **Rationale:** Eine Meta-Analyse(446) fasst die Ergebnisse der derzeit verfügbaren kontrollierten Studien zusammen – zwei Studien mit TandemHeart™(404, 405), eine Studie mit Impella 2,5™(391) und eine Studie mit Impella CP® (438) - und vergleicht sie mit den in den Studien als Kontrolle dienenden IABP-Behandlungen.

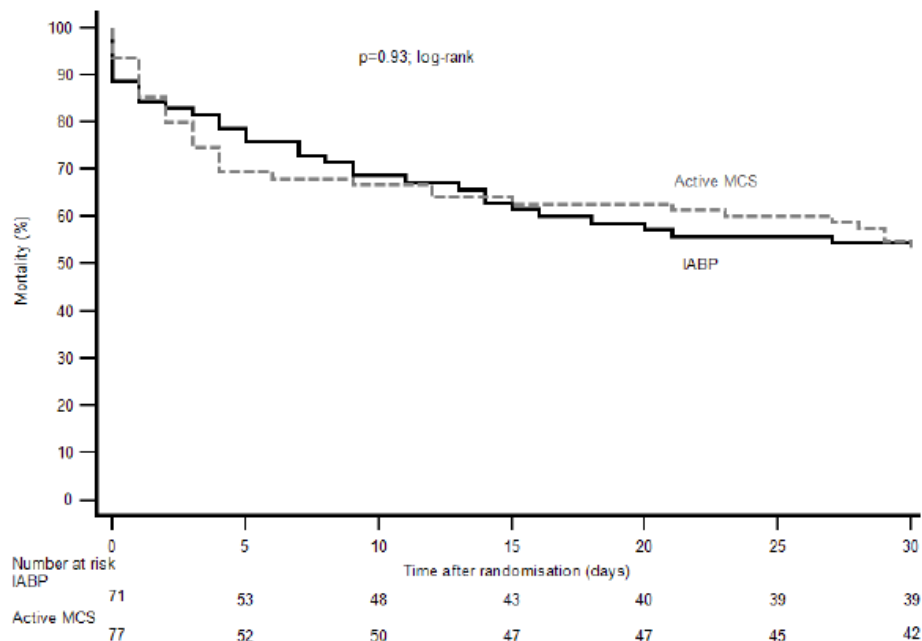
- **Durchführung:** Insgesamt wurden 148 Patienten mit kardiogenem Schock - überwiegend als Folge eines akuten Herzinfarktes - eingeschlossen. Die Studien hatten

unterschiedliche primäre Studienendpunkte: Die Studie von Thiele et al(404) mit 41 Patienten den Cardiac Power Index, die Studie von Burkhoff et al(405) mit 33 Patienten die Verbesserung des hämodynamischen Profils, die Studie von Seyfarth et al(391) mit 26 Patienten den Herzindex und die Studie von Ouweneel et al(438) mit 48 Patienten die 30-Tage-Letalität.

- **Ergebnis:** Zwischen der TandemHeart- / Impella-Gruppe und der IABP-Gruppe gab es keinen Unterschied in der 30-Tage-Letalität (RR 1,01 [95%KI 0,70 – 1,44]; $p = 0,98$) (Abb. 7.4.I. und 7.4.II.), obwohl die Hämodynamik sich in der TandemHeart- / Impella-Gruppe signifikant besser darstellte und auch die Laktatspiegel niedriger lagen als in der IABP-Gruppe (Tab. 7.4.I.). Hinsichtlich der Nebenwirkungen fand sich kein Unterschied bezüglich der Inzidenz von Beinischämien (RR +2,64 [95%KI +0,83 bis +8,39]; $p = 0,10$), wohl jedoch bei der Blutungsinzidenz (RR +2,50 [95%KI +1,55 bis +4,04]; $p < 0,001$).

Abbildung 7.4.I.

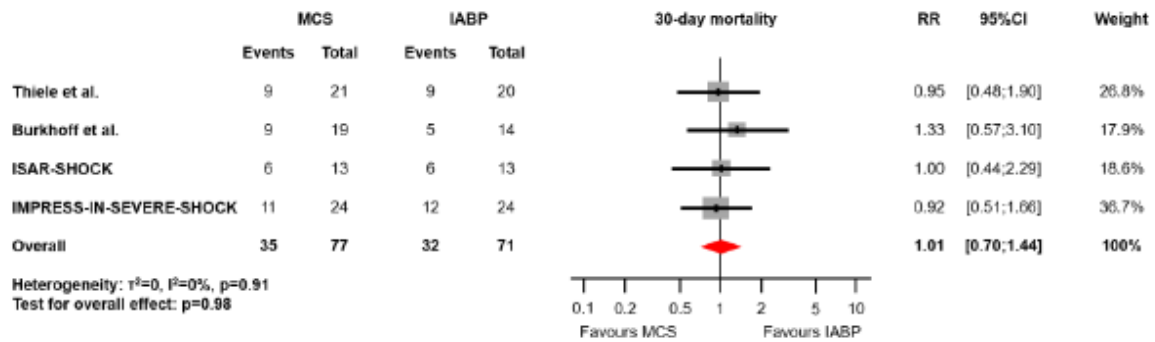
Kaplan-Maier-Kurve der 30-Tage-Letalität in der TandemHeart / Impella-Gruppe („Active MCS“) und in der IABP-Gruppe („IABP“) der Meta-Analyse von Thiele et al(446):



Legende zur Abbildung 7.4.1.: IABP = Intraaortale Ballonpumpe („Intraaortic Balloon Pump“); MCS = Mechanisches Herzunterstützungssystem („Mechanical Cardiac Support Device“). Aus(446).

Abbildung 7.4.II.

Forest Plot der 30-Tage-Letalität in der TandemHeart- / Impella-Gruppe und der IABP-Gruppe der Meta-Analyse von Thiele et al(446).



Legende zu Abbildung 7.4.II.: IABP = Intraaortale Ballonpumpe („Intraaortic Balloon Pump“); MCS = Mechanisches Herzunterstützungssystem („Mechanical Cardiac Support Device“). Aus(446).

Tabelle 7.4.I.

Vergleich hämodynamisch-metabolischer Parameter in der TandemHeart / Impella-Gruppe im Vergleich zur IABP-Gruppe der Meta-Analyse vonThiele et al (446).

Parameter	TandemHeart/Impella vs. IABP	
	Mittlere Differenz	95%KI
HI ($l \times min^{-1} \times m^{-2}$)	+ 0,32 0,59	+ 0,04 bis +
MAP (mm Hg)	+11,85 +16,94	+ 6,76 bis
PCWP (mm Hg)	- 5,59 1,06	-10,13 bis -
Arterielltes Laktat ($mmol \times l^{-1}$)	- 1,36 0,19	- 2,52 bis -

Legende zur Tabelle 7.4.I.: HI = Herzindex; MAP = mittlerer arterieller Druck; PCWP = pulmonalkapillärer Wedge-Druck (pulmonalarterieller Occlusionsdruck, PAOP); 95%KI = 95%iges Konfidenzintervall. Zusammenstellung nach Daten von(446).

• **Schlussfolgerung:** Die Autoren der Meta-Analyse(446) kommen zu dem Schluss, dass die perkutane LVAD-Implantation bei kardiogenem Schock zwar hämodynamisch der IABP-Therapie überlegen ist, dass sie jedoch keine positiven Auswirkungen auf das 30-Tage-Überleben hat. Die Daten dieser Meta-Analyse unterstützen daher nicht den Einsatz der perkutan zu implantierenden LVADs bei Patienten mit kardiogenem Schock als Methode der ersten Wahl der mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung. Damit bestätigt diese Übersichtsarbeit die Metaanalyse von Cheng aus dem Jahr 2009, in der drei der diskutierten Studien mit insgesamt 100 Patienten eingeschlossen worden waren(447): Mittels perkutaner LVAD-Implantation konnten der Herz-Index und der mittlere Blutdruck signifikant stärker erhöht und der PAOP wesentlich ausgeprägter gesenkt werden als mit der IABP. Die bessere hämodynamische Stabilisierung ging aber auf Kosten einer 2,35-fach erhöhten Rate an Blutungskomplikationen. Die 30-Tage-Mortalität liess sich durch den Einsatz der LVAD-Systeme jedoch nicht signifikant im Vergleich zur IABP senken werden und war in beiden Gruppen vergleichbar (RR 1,06 [95%KI 0,68–1,66]).

7.4.4. Mechanische Kreislauf-Unterstützung bei akuter Rechtsherzinsuffizienz

Siehe Kap. 8.1.3. • Mechanische Unterstützung bei RVI.

7.4.5. „Extracorporeal Life Support“ (ECLS; veno-arterielle extrakorporale Membran-Oxygenierung, VA-ECMO)

• Terminologie, Prädiktoren:

⇒ **VV-ECMO und VA-ECMO:** Die extrakorporale Membranoxygenierung ermöglicht sowohl die Behandlung des Lungenversagens (veno-venöse ECMO = VV-ECMO) als auch des Herzkreislaufversagens (veno-arterielle ECMO = VA-ECMO, ECLS)(127, 448–450), wie auch mehrere Register-Analysen zum Einsatz der VA-ECMO zeigen(451–455).

Die Hybridform der venoarteriovenösen ECMO (VAV-ECMO) wird zur Therapie des kombinierten Herz-Lungen-Versagens eingesetzt(449). Vorschläge für die Organisation eines VA-ECMO-Programms finden sich in Positionspapieren für die Behandlung der akuten Herzinsuffizienz(456) und für die extrakorporale Reanimation (457). Die S3-Leitlinie „Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen wird voraussichtlich 2019 fertiggestellt werden (AWMF Registrierungsnummer: 011-021. Entwicklungsstatus: S3). Offen ist allerdings immer noch, wie viele Patienten vom Einsatz der VA-ECMO profitieren(458).

⇒ **ECLS:** Da es viele verschiedene Begriffe rund um das Thema „temporäre Lungen- und Herz-Kreislauf-Ersatzverfahren“ gibt und diese häufig irreführend sowie uneinheitlich sind, hat die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI) sich auf die im Folgenden ausgeführten Empfehlungen geeinigt: Als „extracorporeal life support“ (ECLS) – früher u. a. als „veno-arterielle ECMO“ bezeichnet – wird ein venoarteriell angeschlossenes pumpenbetriebenes Herz-Kreislauf-Unterstützungssystem bezeichnet, das nicht nur den Gasaustausch gewährleistet, sondern nahezu das gesamte HZV des Patienten übernehmen kann.

⇒ **Letalitäts-Prädiktoren** (siehe auch: Abschnitt 4.7.3. Patienten mit kardiogenem Schock und VA-ECMO) von VA-ECMO-behandelten Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock sind u.a. gravierende EEG-Veränderungen(459) sowie Alter ≥ 65 Jahre (OR 14,55 [95%KI 2,52-84,01]; $p = 0,003$), BMI ≥ 32 kg \times m⁻² (OR 5,50 [95%KI 1,19-25,36]; $p = 0,029$), Laktat ≥ 3 mmol \times l⁻¹ (OR 4,40 [95%KI 0,59-32,60]; $p = 0,147$) und INR ≥ 2 (OR 7,33 [95%KI 1,34-40,10]; $p = 0,022$). Die Zusammenfassung dieser Parameter lieferte im Rahmen der externen Validierung des ENCOURAGE-Score(126) einen ROC-AUC-Wert von 0,74(127).

• **Prinzip:** Prinzipiell besteht ein ECLS-System aus folgenden Komponente(450):

- extrakorporaler Blutkreislauf mit Entnahme- und Rückgabekanülen und einem in der Regel Heparin-beschichteten Schlauchsystem,
- Pumpe (in der Regel Zentrifugalpumpe) mit Steuereinheit sowie
- Oxygenator mit Wärmetauscher.

Der Aufbau eines „Extracorporeal Life Support“ (ECLS) entspricht prinzipiell dem der veno-venösen ECMO zur reinen Lungenunterstützung; lediglich die Kanülierung unterscheidet sich: Bei einer ECLS als Herz- oder Herz-Lungen-Ersatz wird venöses Blut aus der V. cava inferior entnommen und arteriell zurückgeführt. Die ECLS kann dabei sowohl peripher im Bereich der A. femoralis (regelmäßig der präferierte Zugang) oder - eher selten - via A. subclavia angeschlossen werden als auch - v.a. im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe - zentral, d. h. im Bereich der thorakalen Aorta und des rechten Vorhofs. Somit existieren verschiedene Kanülierungskonfigurationen, die

durch spezifische hämodynamische Verhältnisse und Komplikationen charakterisiert sind. Demzufolge kann es je nach Art der Kanülierung zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Mischung von sauerstoffreichem und -armem Blut in der oberen Körperhälfte kommen.

- **Vor- und Nachteile:** Die ECLS-Therapie bietet den Vorteil der im Vergleich zu allen anderen Systemen ausgeprägteren hämodynamischen Unterstützung, ist jedoch ein sehr invasives System(450): So berichtet eine aktuelle Meta-Analyse mit 20 Studien und 1.866 Patienten(460) über folgende Komplikationen: Extremitäten-Ischämie 17%, Amputation der unteren Extremität 5% Schlaganfall 6%, akutes Nierenversagen 56 %, Nierenersatztherapie 46 %, Blutungen 41 %. Bezüglich der frühen enteralen Ernährung des ECMO-behandelten Patienten siehe Kap. 10.1.1. Die kognitive Funktion scheint bei mit ECMO behandelten Patienten auch mehrere Jahre nach ITS-Entlassung nicht beeinträchtigt zu sein(461). Andererseits kommt es zu in der Krankenhausphase zu ernstesten neurologischen Komplikationen(262), in einer Meta-Analyse(463) in 13 % der Patienten (intrakranielle Blutungen, Schlaganfälle, Krampfanfälle).

- **Hämodynamik:** Die ECLS kann eine substantielle hämodynamische Unterstützung leisten - mit einem Blutfluss von bis zu $7 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$ (Tab. 7.1.1.) – und auch die linksventrikuläre Vorlast reduzieren. Allerdings erhöht die VA-ECMO die linksventrikuläre Nachlast und führt so zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch des Herzens mit Behinderung der Myokardprotektion(464). Beobachtungsstudien und Kasuistiken sprechen für eine Verbesserung der Mikrozirkulation(465, 466). Auffallend ist die deutliche Zunahme der VA-ECMO-Einsätze in Deutschland seit 2013 (Abb. 7.3.1. rechts).

- **Transportable Systeme(467)** sind:

- ⇒ Cardiohelp® mit kontinuierlichem Fluss (Maquet AG)

- ⇒ iCOR® mit gepulstem Fluss (Xenios AG)

- ⇒ Lifebridge® mit kontinuierlichem Fluss (Zoll Lifebridge GmbH)(468).

- **RCTs:**

- ⇒ **VV-ECMO bei ARDS:** Mit dem Einsatz der VV-ECMO bei 249 Patienten mit schwerem ARDS konnte die 60-Tage-Letalität in der multizentrischen EOLIA-Studie(469) nicht gesenkt werden.

- ⇒ **VA-ECMO bei IKS:** Bei der IKS-Leitlinie steht die VA-ECMO bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock im Vordergrund. Bei dieser Indikation existiert bisher keine ausreichend große RCT, wie ein Cochrane-Review 2015 berichtete(470). Zwei RCTs – die eine als „EURO-SHOCK“-, die andere als „ECLS SHOCK“-Studie betitelt – stehen kurz vor dem Start: einerseits die von der EU geförderte „Clinical Study of Extra-Corporal Life Support in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction“ (EURO-SHOCK) - NCT02544594; Studienleiter T. Gershlick, UK) - und andererseits die von H. Thiele, Leipzig, geleitete ECLS-SHOCK-Studie mit mehr als 40 Studienzentren in Deutschland(471). In beiden Studien ist die 30-Tage-Letalität der primäre Studienendpunkt.

- **Nicht-randomisierte Studien:**

- ⇒ **Publikationen zur ECLS(472)** betreffen den Einsatz bei Herz-Kreislauf-Stillstand(472-474) (siehe unten), bei IKS(474), bei postkardiologischem Herzversagen(475), bei Interhospital-Transfer(425–427, 476), bei fulminanter Myokarditis(477) und bei Hochrisikokonstellationen im Herzkatheterlabor(478).

- ⇒ Eine **monozentrische retrospektive Analyse(479)** verglich 219 Patienten mit IKS und primärer PCI sowie adjunktiver VA-ECMO aus den Jahren 2002 – 2009 mit

einer historischen Kontrollgruppe von 115 IKS-Patienten, welche zwischen 1993 und 2002 ohne VA-ECMO behandelt worden waren. Das 30-Tage-Überleben der ECMO-Gruppe lag bei 60 % und die der historischen Kontrollgruppe bei 35 % ($p = 0,003$).

• **Kombination von ECLS und IABP/Impella^R**: Der Nachteil einer Nachlasterhöhung durch die ECLS – „Wasserscheide“(449) - kann theoretisch durch die Kombination mit einer Nachlast-senkenden IABP- oder Impella-Behandlung bzw. durch Vorhofseptostomie oder andere Nachlast-senkende Maßnahmen vermindert oder sogar ausgeglichen werden(58, 449, 480). In einem nationalen japanischen Register(481) wurden 1.064 Patienten mit kardiogenem Schock und VA-ECMO-Behandlung mit 604 Patienten mit kombinierter VA-ECMO- und IABP-Behandlung in Form eines Propensity-Scoring verglichen. 28-Tage- und Krankenhaus-Letalität lagen in der VA-ECMO + IABP-Gruppe signifikant niedriger als in der VA-ECMO-Gruppe (48,4 % vs. 58,2 %; $p = 0,001$ und 55,9 % vs. 64,5 %; $p = 0,004$), mit einem signifikanten Überlebensvorteil (HR 0,74 [95%KI 0,63 – 0,86]; $p < 0,001$). Auch der Anteil der Patienten mit erfolgreichem Device-Weaning war in der VA-ECMO+IABP-Gruppe höher als in der VA-ECMO-Gruppe (86,2 % vs. 73,4 %; $p < 0,001$). Diese Registerdaten können allerdings allenfalls als Hypothesengenerierung für weiterführende kontrollierte Studien dienen(482). In einer Meta-Analyse mit insgesamt 1.517 Patienten aus Register-Studien zeigte sich beim Vergleich der ECMO-Gruppe gegenüber der ECMO + IABP-Gruppe kein Überlebensvorteil für die ECMO+IABP-Gruppe (483).

7.4.6. Meta-Analyse: ECLS bei Herz-Kreislauf-Stillstand und bei kardiogenem Schock

• **Rationale**: Eine systematische Übersicht und Meta-Analyse untersuchte den Einfluss eines ECLS-Systems bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand und bei mittels primärer PCI behandelten IKS-Patienten(472).

• **Ergebnisse**:

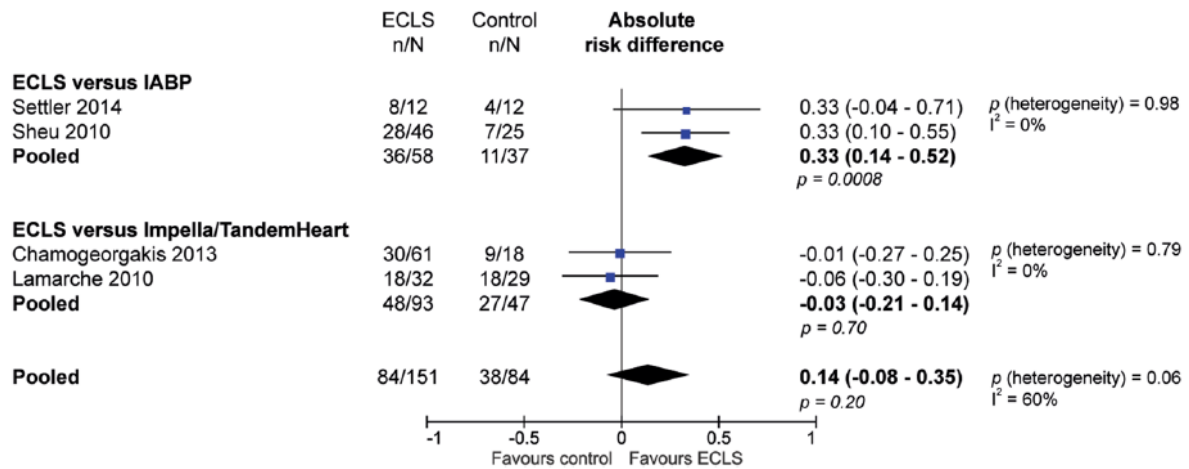
⇒ In der Subgruppe der Patienten mit **Herz-Kreislauf-Stillstand** ergab sich bei der gepoolten Auswertung von neun Register-Studien mit insgesamt 3.038 Patienten eine absolute Steigerung des 30-Tage-Überlebens von +13 % (95%KI +6 bis +20 %; $p < 0,001$; NNT 7,7) und eine um 14 % höhere Rate eines nach 30 Tagen günstigen neurologischen Zustandes (95%KI +7 bis +20 %; $p < 0,0001$; NNT 7,1).

⇒ Für die Analyse bei mittels primärer PCI behandelten **IKS-Patienten** standen dagegen lediglich 4 nicht-randomisierte Studien mit insgesamt 235 Patienten zur Verfügung (Abb. 7.4.III.). Zwei der Studien verglichen die Wirkung des ECLS mit der IABP und errechneten dabei ein um 33 % höheres 30-Tage-Überleben (95%KI +14 bis +52 %; $p = 0,0008$; NNT 3). Beim Vergleich des ECLS mit TandemHeart/Impella in zwei weiteren Studien fand sich kein signifikanter Unterschied im 30-Tage-Überleben (Risiko-Differenz -3 % [95%KI -21 bis +14 %]; $p = 0,70$; NNH 33).

• In **Kommentaren**(484, 485) wird auf die geringe Aussagekraft dieser Meta-Analyse speziell in Bezug auf die Analyse der IKS-Daten hingewiesen und zur Erzielung überzeugender aussagekräftiger Ergebnisse eine - in Analogie zur IABP-SHOCK II-Studie(4) mit 600 Patienten – randomisierte „ECLS-SHOCK“-Studie vergleichbarer Größe gefordert(484). Siehe dazu Abschnitt 7.4.5. • RCTs ⇒ VA-ECMO bei IKS.

Abbildung 7.4.III.

Mit primärer PCI behandelte Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock, adjunktiv behandelt mit ECLS vs. IABP bzw. ECLS vs. Impella/TandemHeart: 30-Tage-Letalität.



Legende zu Abbildung 7.4.III.: Es handelt sich um nicht-randomisierte Studien. ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung („extracorporeal life support“); IABP = intraaortale Ballonpumpe; Zahlen in Klammern: 95% Konfidenzintervall. Aus(472).

7.5. Langfristige mechanische Kreislaufunterstützung

Für den IKS-Patienten ist die Implantation eines langfristigen mechanischen Kreislauf-Unterstützungssystems keine Akut-Indikation. Bei Schock-Persistenz und im weiteren Verlauf kann die langfristige mechanische Kreislaufunterstützung jedoch auch für den IKS-Patienten eine Option darstellen.

Während die Explantation des eigenen Herzens und ein kompletter Ersatz dessen Funktion mit Implantation eines sog. „Total Artificial Heart“ bzw. die Herztransplantation aufgrund des Lebensalter(486) des IKS-Patienten die Ausnahme darstellt, werden Patienten in der Regel mit sogenannten Herz-Unterstützungssystemen (VAD = „Ventricular Assist Device“) versorgt: Diese Pumpen werden zusätzlich zum eigenen Herzens implantiert.

7.5.1. „Ventricular Assist Devices“ (VAD)

Zur Zeit gibt es Axial- und Zentrifugalpumpen, die in den meisten Fällen als sog. linksventrikuläre Unterstützungssysteme („Left Ventricular Assist Devices“, LVAD) verwendet werden. Deutlich seltener werden auch biventrikuläre („Biventricular Assist Device“, BiVAD) oder rechtsventrikuläre („Right Ventricular Assist Device“, RVAD) Unterstützungssysteme implantiert. LVADs werden intrathorakal an der Spitze der linken Herzkammer fixiert und entlasten somit ausschließlich den linken Ventrikel. Die Auslassprothese („Outflow Graft“) wird an die Aorta ascendens anastomosiert. Die Energieversorgung erfolgt über eine sog. „Driveline“, die im Bereich des Oberbauches ausgeleitet wird und mit einer Steuereinheit (sog. „Controller“) und einer externen Stromquelle (Batterie, Stromnetz) verbunden ist.

Die Herzunterstützungspumpen mit kontinuierlichem Fluss haben aufgrund ihrer kleineren Größe, ihrer längeren Haltbarkeit, ihrer geringeren Infektionsrate und der erhöhten Überlebenschancen mittlerweile die früher häufig implantierten pulsatile Systeme ersetzt.

Die derzeit am häufigsten implantierten Systeme sind das HeartWare Ventricular Assist Device® und das HeartMate II®. Das HeartMate III(487, 488) hat 2015 die CE-Zulassung erhalten und wird seitdem in steigender Anzahl implantiert.

Vereinzel existieren noch andere, z.T. auch parakorporale, pulstatil arbeitende LVAD-Systeme (z.B. Incor, Jarvik 2000, Synergy), die jedoch heutzutage vergleichsweise selten implantiert werden(489–491).

Bei den heute eingesetzten, nicht-pulsatilen LVADs handelt es sich um Vorlast-abhängige und Nachlast-sensible Pumpen, so dass bei erniedrigter Vorlast, z.B. bei Hypovolämie oder einer erhöhten Nachlast, ein erniedrigter Pumpenfluss resultiert.

7.5.2. „Total Artificial Hearts“ (TAH)

Das totale Kunstherz ersetzt das menschliche Herz vollständig. Bei der Operation wird das Herz des Patienten vollständig explantiert und durch eine mechanische Pumpe ersetzt. Hier werden der kleine und der große Kreislauf unterstützt. 2015 wurden in Deutschland nur 27 TAHs implantiert im Vergleich zu 915 LVADs(381). Diese Art der Kreislaufunterstützung spielt in der Akutbehandlung von Patienten mit kardiogenem Schock keine Rolle.

7.6. Synopsis: Temporäre mechanische Unterstützungssysteme (TMUs) bei IKS-Patienten

Vor dem Hintergrund der eingeschränkten Evidenz für den Einsatz der IABP im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock (Abschnitt 7.3.) stellt sich die Frage, ob andere invasivere, aber dennoch perkutan und zeitnah zu platzierende Herz-Unterstützungssysteme (Abschnitt 7.4) der IABP überlegen sind. Die hohe Zahl der VA-ECMO-Einsätze in Deutschland (Abb. 7.3.1.rechts) basiert allerdings mehr auf pathophysiologischen Überlegungen der HZV-Steigerung denn auf überzeugenden Studiendaten. Die folgende, auf Expertenkonsens basierende Empfehlung 7.6.A. ist bewusst restriktiv gehalten, die Begründung dafür findet sich unter „Kommentare zur Empfehlung 7.6.A.).

Empfehlung 7.6.A.

Temporäres mechanisches Unterstützungssystem

↔ / EK

- Bei Patienten im Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock, die sich mittelbar nicht stabilisieren lassen, kann ein temporäres mechanisches Unterstützungssystem (TMU) implantiert werden, falls ein realistisches Therapieziel besteht.
- Die Auswahl des TMU richtet sich nach spezifischen Charakteristika des Kreislaufversagens (links / rechts / biventrikulär / SIRS / MODS) und der Expertise des jeweiligen Herz-Teams.
- Weiterhin sind folgende Voraussetzungen für die TMU-Implantation zwingend erforderlich.
 - a) Implantation des TMU ohne Verzögerung der Revaskularisation, idealerweise im Katheterlabor (im Rahmen der Koronarangiographie bzw. pPCI);
 - b) dokumentiertes realistisches Therapieziel, evaluiert im Herz Team;
 - c) Anbindung an bzw. Kooperation mit einem Herz-Kreislauf-Zentrum zur Gewährleistung der Option einer frühzeitigen Destinations-therapie;
 - d) Implantation vor Eintreten irreversibler Organschädigungen;
 - e) Aufnahme in ein TMU-Register, das von den o.g. Fach-Gesellschaften betrieben wird (DGK, DGTHG, DGIIN, ÖKG, ÖGIAIM, DGAI, DIVI).
- Bei der IABP hat der pathophysiologisch basierte Expertenkonsens der nachfolgenden RCT-Evidenz nicht standgehalten. Demzufolge sprechen sich die Delegierten dafür aus, dass trotz der gegebenen „Kann-Empfehlung - basierend auf einem Expertenkonsens (EK) - weitere entsprechende randomisierte Studien notwendig sind, um die Evidenz zu klären.

Abstimmung: 11/11; 6/6 der Delegierten

*** KOMMENTARE ZUR STELLUNGNAHME 7.6.A.**

*** Aktuelle Leitlinienempfehlungen:** Die Europäischen Herzinsuffizienz-Leitlinien(152) stellen fest, dass bei refraktärem kardiogenen Schock eine mechanische Kurzzeit-Kreislauf-Unterstützung in Betracht gezogen werden kann, und zwar abhängig vom Patientenalter, von Komorbiditäten und der neurologischen Funktion (**IIb/C**). Ebenso sehen dies bei kardiogenem Schock die Europäischen Leitlinien zur Myokardrevaskularisierung (IIb/C)(151) und die Europäischen Leitlinien zu ACS-Patienten ohne persistierende ST-Streckenhebung (IIb/C)(16). Die Europäischen STEMI-Leitlinien(17) konstatieren - allerdings ohne Empfehlungscharakter - dass ein mechanisches Kurzzeit-Kreislauf-Unterstützungssystem als Rettungstherapie in Betracht gezogen werden kann, um den Patienten zu stabilisieren und die Organperfusion (Oxygenierung) aufrechtzuerhalten. Der Einsatz ist – auf individueller Basis - als Überbrückung bis zur Erholung der Myokardfunktion, bis zur Herztransplantation, oder sogar bis zur definitiven LVAD-Implantation zu betrachten.

*** Aktuelle Amerikanische Stellungnahme zum kardiogenen Schock**(58):

⇒ **Indikation:** Die Stellungnahme empfiehlt in Übereinstimmung mit Transplantations-(378) und AHA-(379)Leitlinien-Empfehlungen, dass bei Patienten mit persistierendem kardiogenen Schock mit oder ohne Endorgan-Minderperfusion die Indikation zum Einsatz eines mechanischen Unterstützungssystems überprüft werden sollte, und zwar von einem multidisziplinären Team mit Erfahrung in der Selektion, Implantation und dem Management dieser Systeme, unter Beachtung der bekannten Kontraindikationen und unter Einbeziehung eines Palliativmediziners(378, 379).

⇒ **Patientenauswahl:** Die Autoren der Stellungnahme empfehlen bei entsprechend ausgewählten Patienten mit kardiogenem Schock die Implantation eines temporären Unterstützungssystems als BTR, BTB, BTT oder LTD (siehe Kap. 7.2.1.), wenn keine zeitnahe hämodynamische Rekompensation erwartet werden kann.

⇒ **Art der Kreislaufunterstützung:**

→ Die Autoren schlagen vor, dass bei Patienten mit kardiogenem Schock anstelle eines permanenten vorrangig die Implantation eines **temporären MCS** in Betracht gezogen werden sollte, falls eine akute Stabilisierung erforderlich ist, 1) um die Erholung des Herzens und anderer Organsysteme zu ermöglichen, 2) um ein inakzeptabel hohes chirurgisches Risiko durch Stabilisierung zu reduzieren 3) um eine definitive Prozedur oder Intervention zu ermöglichen (wie z.B. eine Revaskularisation oder eine Ablation), oder 4) um Zeit zu gewinnen zur Durchführung einer Transplantation oder einer Evaluation für ein permanentes System. Es wird vorgeschlagen, dass ECLS-Systeme die bevorzugte temporäre Option darstellen bei ungenügender Oxygenierung des Patienten und während der kardiopulmonalen Reanimation sowie in anderen Situationen, wenn von alternativen temporären Systemen keine rasche Besserung erwartet werden kann.

→ Ein **permanentes MCS** kann bei adäquat selektionierten Patienten mit kardiogenem Schock als Bridging-Strategie (BTR, BTB, BTT; siehe Kap. 7.2.1.) oder als definitive Therapie implantiert werden. Diese primäre Device-Option kann beim Patienten mit kardiogenem Schock in Betracht gezogen werden, 1) wenn es unwahrscheinlich ist, dass der Patient sich ohne Langzeit-Unterstützung erholen wird, 2) wenn der Patient eine günstige Prognose aufweist, 3) wenn der Patient keine irreversiblen Endorgan-Dysfunktionen, keine systemischen Infektionen und / oder relative Kontraindikationen für die Implantation eines permanenten Kreislaufunterstützungssystems hat.

*** Einstimmig sieht sich die IKS-Leitliniengruppe aufgrund der derzeitigen Datenkonstellation nur zu einer „Kann-Empfehlung“ in der Lage und das auch nur unter Wahrung der aufgeführten Voraussetzungen. Zur Begründung: Die Meta-Analyse insgesamt kleiner randomisierter Studien mit TandemHeart / Impella(446) zeigt keinen Überlebensvorteil gegenüber IABP (Abb. 7.4.I. und 7.4.II.), und die ECLS-Meta-Analyse (Abb. 7.4.III.) mit allesamt kleinen, nicht-randomisierten Studien(472) findet zwar eine um 30 % höhere Überlebensrate des ECLS im Vergleich zu IABP, aber keinen Überlebensvorteil gegenüber TandemHeart / Impella. Andererseits hat die Meta-Analyse des Vergleichs von TandemHeart / Impella und von IABP keine Überlebensvorteil der TandemHeart- / ImpellaGruppe im Vergleich zur IABP-Gruppe gezeigt (Abb. 7.4.I. und Abb. 7.4.II.). Diese Ergebnisse, basierend auf Studien mit eher geringer methodischer Qualität, sind somit in sich nicht schlüssig. Was gefordert wird(377), ist eine multizentrische, randomisierte Studie mit einem der zur Verfügung stehenden Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme versus Placebo und zwar mit einer ausreichend großen Zahl an IKS-Patienten, vergleichbar z.B. der IABP-SHOCK II-Studie im Falle der IABP(4).**

8 Rechtsventrikuläre Infarkteteiligung und Komplikationen

8.1. Rechtsventrikuläre Infarkteteiligung und IKS

Die rechtsventrikuläre Infarkteteiligung (500, 501) wird nicht selten übersehen, was zu therapeutischen Fehleinschätzungen führen kann.

8.1.1. Häufigkeit und prognostische Bedeutung einer rechtsventrikulären Infarkteteiligung (RVI) unter besonderer Berücksichtigung des kardiogenen Schocks

- **Häufigkeit:**

⇒ **Rechtsventrikuläre Infarkteteiligung (RVI):** Eine RVI(49, 500–503) tritt mit einer Häufigkeit von 19 - 51% beim akuten infero-posterioren und von ca. 10% beim akuten anterioren Myokardinfarkt und nur selten isoliert rechtsventrikulär auf. Die RVI gilt als unabhängiger prognostischer Parameter für Morbidität und Letalität während des Krankenhausaufenthaltes(49, 500, 504–511).

⇒ **Rechtsventrikuläre Dysfunktion bei IKS-Patienten(512):** Eine entsprechend definierte rechtsventrikuläre Dysfunktion (erhöhter ZVD, erhöhtes ZVD / PAOP-Verhältnis, verminderter pulmonalarterieller Pulsatilitäts-Index und verminderter rechtsventrikulärer Schlagarbeits-Index) fand sich bei 38 % der IKS-Patienten in der SHOCK-Studie mit verfügbaren hämodynamischen Daten (n = 139) und bei 37 % der IKS-Patienten im SHOCK-Register (n = 258), allerdings ohne signifikanten Einfluss auf die 30-Tage- oder 6-Monate-Letalität (HR 1,51 [95%KI 0,92-2,49]; p = 0,10).

⇒ **Rechtsventrikuläre Infarkteteiligung bei IKS-Patienten(509, 513):**

→ Im **SHOCK-Register(514)** war bei 5% aller IKS-Patienten der Schock durch das Versagen des rechten Ventrikels verursacht worden, in 96% der Fälle als Folge des Verschlusses der rechten Koronararterie. Die Krankenhaussterblichkeit lag bei 53%. Patienten mit im Vordergrund stehendem rechtsventrikulären Schock waren jünger, hatten seltener Vorinfarkte (26 % vs 40%), seltener einen Vorderwandinfarkt (11 % vs 59%) und seltener Mehrgefäßerkrankungen (35 % versus 78%). Der Infarkt mit RVI trat früher ein als ein vom linken Herz ausgehender kardiogener Schock(514).

→ Eine **weitere Registeranalyse(515)** mit 189 IKS-Patienten berichtet über einen Anteil an Rechtsherzinfarktpatienten mit Schock von 16 %.

→ Beim Vorliegen eines linksventrikulär bedingten kardiogenen Schocks kommt einer zusätzlichen **rechtsventrikulären Schockkomponente** keine unabhängige prognostische Bedeutung zu(139, 509, 516). Selbst bei vorhandener Kenntnis beim behandelnden Arzt wird eine RVI häufig diagnostisch, prognostisch und therapeutisch vernachlässigt(517).

- **Prognose:**

⇒ Aussagen zur prognostischen Bedeutung einer RVI liegen für Patienten mit einem **inferior-posterioren Myokardinfarkt** vor. Während generell der inferior-posteriore Myokardinfarkt eine bessere Prognose gegenüber der anterioren Infarktlokalisierung besitzt, führt eine RVI bei ansonsten unselektionierten Patienten mit inferior-posteriorem Infarkt zu einer deutlichen – bis 5-fachen - Letalitätszunahme(501, 510) und zu einem bis zu 2,5-fachen Anstieg der Komplikationen wie höhergradigen AV-Blockierungen, Kammertachykardien, Kammerflimmern und VSD (500, 508, 518, 519). Mit höherem Lebensalter wird die Prognose der RVI ungünstiger(519).

⇒ Die **Häufigkeit eines kardiogenen Schocks** steigt bei einer RVI auf bis zu

25%. Frühzeitig einsetzende Reperfusionstrategien können diesen Anstieg deutlich vermindern(510, 513, 520–522).

⇒ **Kardio-MR:** Der rechte Ventrikel toleriert einen Ischämieschaden besser als der linke Ventrikel; die Korrelation von Verschluss der Infarktarterie und Ausmaß der Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels ist nicht sehr stringent(500). Andererseits kann das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie aufgrund von Begleiterkrankungen(523, 524) den Verlauf einer RVI mit Schock aggravieren. Die Prognose des RVI hängt u.a. vom Ausmaß der rechtsventrikulären Funktionseinschränkung ab. Neue Kardio-MR-basierte Marker, wie der globale longitudinale Strain (GLSRV), die rechtsventrikuläre fraktionale Flächenänderung (RVFAC), das rechtsventrikuläre Ödem und das „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) können im Vergleich zu den bisherigen echokardiographischen Parametern (z.B. TAPSE) additive prognostische Informationen liefern(49). RV-Ödeme und LGE treten in bis zu 33% und 12% auch bei linksventrikulären anterioren Infarkten auf und nicht nur bei rechtskoronaren inferioren Infarkten(525–528). Eine diastolische Dysfunktion des rechten Ventrikels erhöht bei Patienten mit Hinterwandinfarkt in Kombination mit einem begleitenden Rechtsherzinfarkt die Krankenhaus-Letalität (529) siehe auch Kap. 4.6.5.)..

⇒ **Linksventrikulärer Schock versus Schock mit rechtsventrikulärer Infarktbeteiligung:** Während im SHOCK-Register der primär rechtsventrikuläre Schock keine unterschiedliche Letalität zum kardiogenen Schock infolge eines Linksherzversagens aufwies (53 vs 61%)(514), fand eine andere Studie (515) eine niedrigere Letalität (23 vs. 50%), wobei diese Unterschiede möglicherweise eine geringere linksventrikuläre Beteiligung widerspiegeln. Bei Patienten mit isoliertem RVI kommt es häufig zu einer raschen Erholung der RV Funktion, selbst bei Fehlen einer adäquaten Reperfusion(516) .

⇒ **Rechtsventrikulärer Cardiac Power Index (rvCPI):** Ähnlich dem "linksventrikulären" CPI scheint der rvCPI (berechnet als mittlerer pulmonal-arterieller Druck x Herzindex x 0,0022 in $W \times m^{-2}$) bei IKS sowohl diagnostisch als auch bei der Therapieoptimierung hilfreich zu sein: Ein Anstieg des rvCPI von mindestens 30% innerhalb der ersten 24 Stunden weist auf eine deutliche Verbesserung der Prognose hin(116).

8.1.2. Diagnose und Monitoring bei rechtsventrikulärer Infarktbeteiligung

Die charakteristischen Zeichen der akuten Rechtsherzinsuffizienz(49, 503) werden von den Befunden des STEMI und Schocks überlagert.

- **Klinik:** Klinisch imponiert bei rechtsventrikulärer Infarktbeteiligung häufig die Trias „Hypotonie, fehlende Lungenstauung und erhöhter ZVD“.
- Das **rechtspräkordiale EKG** ist diagnoseweisend. Die Diagnose einer RVI in der akuten Infarktsituation gelingt rasch und zuverlässig anhand des Oberflächen-EKGs mit einer ST-Strecken-Hebung ≥ 0.1 mV in aVR, V₁ und in den rechts-präkordialen Ableitungen V_{3R} und V_{4R}(17), vor allem V_{4R}(49, 501, 507, 510, 530). Eine späte ST-Streckenhebung in V_{4R} (60 min nach pPCI) ist bei Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines kardiogenen Schocks (OR 2,6 [95%KI 1,9-4,3]; p < 0,001) und der Krankenhaus-Letalität (OR 2,3 [95%KI 1,8-4,1];p < 0,001)(531).

Empfehlung 8.1.2.A. **Rechtspräkordiales EKG**

↑↑ / EK

Zur Abklärung einer rechtsventrikulären Infarkteteiligung soll ein rechtspräkordiales EKG (insbesondere V _{4R}) abgeleitet werden. Konsentiert (9/9, 6/6 der Delegierten)	
---	--

* **KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 7.1.2.A.**

* Für die Ableitung V_{4R} liegt die Sensitivität bei 70 % - 100 %, die Spezifität bei 70 – 100 % und der positive prädiktive Wert bei 60 % - 100 % (501, 510).

• **Echokardiographie:** In der bettseitig durchführbaren Echokardiographie (43, 532) finden sich bei RVI folgende Charakteristika: vergrößerter rechter Ventrikel, Akinesie und Dyskinesie der rechtsventrikulären und linksventrikulär-inferioren Wände, paradoxe Septumbewegung, vergrößerter rechter Vorhof, niedriger PAP, dilatierte Lebervenen (49, 505, 506, 516, 533–535). Aktuelle echokardiographische Statements zur rechtsventrikulären Dysfunktion (43, 91, 500, 536) empfehlen ein Umdenken: weg von qualitativen Einschätzungen der globalen und regionalen rechtsventrikulären Dysfunktion hin zur Quantifizierung dieser Funktionseinschränkungen. Konkrete entsprechende Empfehlungen finden sich in (43, 91, 500).

• **Weitere diagnostische Verfahren** (501), z.B. invasive Hämodynamik (RAP \geq 10 mm Hg bei niedrigem PAOP von 1 – 5 mm Hg; „Dip und Plateau“ des diastolischen RV-Drucks) und nuklearmedizinische Untersuchungen (49) sind angesichts des Aufwandes, der Zeitverzögerung und der mangelnden Aussagekraft nicht erforderlich. Üblicherweise wird bei diesen Patienten auch ein Röntgenthoraxbild (49) angefertigt (siehe dazu Kap. 4.5.3.). Zum Stellenwert des Kardio-MR siehe Kap. 8.1.1. • Prognose \Rightarrow Kardio-MR.

• **Invasives hämodynamisches Monitoring:**

\Rightarrow **Vorlast-Monitoring:** Unter Kontrolle der hämodynamischen Wirkung sollte eine adäquate rechtsventrikuläre Funktion (ZVD-Orientierungswert $<$ 15 mm Hg) und Volumenreagibilität (Bestimmung anhand von dynamischen bzw. funktionellen Vorlastparametern, fokussierte Echokardiographie inkl. sonographischer Beurteilung der VCI und/oder passive Beinhebeversuche) angestrebt bzw. aufrechterhalten werden (siehe Kap. 4.6.6.). Das Vorlastmonitoring sollte stets unter Berücksichtigung der individuellen Situation (z.B. vorbestehende pulmonale Hypertonie), des klinischen Kontexts (z.B. Katecholamintherapie oder ECLS-Unterstützung), der Beatmungssituation (insbesondere Höhe der Beatmungsdrücke) sowie der extrathorakalen Druckverhältnisse (z.B. intraabdominelles Kompartmentsyndrom) erfolgen.

\Rightarrow **PAK- bzw. Echokardiographie-Monitoring:** Sowohl das **Consensus-Statement der Europäischen Intensivmedizinischen Gesellschaft zum zirkulatorischen Schock und hämodynamischem Monitoring** (53) als auch die **S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“** (100) empfiehlt bei zirkulatorischem Schock mit rechtsventrikulärer Dysfunktion den Einsatz des Pulmonalarterienkatheter-Monitoring, letztere alternativ zur Echokardiographie (siehe Kapitel 4.6.1. und 9.1.6.).

8.1.3. Management bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock und rechtsventrikulärer Infarkteteiligung (RVI)

• Die **Behandlung** des IKS-Patienten mit RVI beinhaltet als ersten Schritt die Wiedereröffnung der verschlossenen Koronararterie, bevorzugter Weise mittels pPCI. Eine adäquate Vorlasteinstellung des versagenden rechten Ventrikels mit entsprechendem hämodynamischen Monitoring, ggfs. Inotropika und die Vermeidung

einer relevanten Bradykardie sind die Eckpfeiler der weiteren Behandlung. Übersichten finden sich in(49, 500, 501, 503, 509, 537).

- **Reperfusionstherapie:** Der rechte Ventrikel toleriert eine Ischämie besser als der linke Ventrikel, und auch die Korrelation von Koronarverschluss und Ausmaß der Funktionsbeeinträchtigung des rechten Ventrikels ist nicht ausgeprägt. Die Therapie der Wahl(500) ist die frühe Reperfusion, bevorzugter Weise mittels pPCI und Stentimplantation(6, 17, 500, 509, 514, 515, 520, 538),und nur bei Nichtverfügbarkeit der pPCI in vertretbarem Zeitrahmen die systemische Fibrinolyse(17, 500, 514). Die vollständige Reperfusion der rechten Koronararterie und der großen rechtsventrikulären Äste kann zur sofortigen Verbesserung und im weiteren Verlauf zur kompletten Erholung der rechtsventrikulären Funktion und zur entsprechenden Besserung der Klinik führen(520, 538, 539). Im Gegensatz zum linken Ventrikel kann der rechte Ventrikel nach einem Infarkt über Tage vital bleiben(540), so dass auch eine späte Reperfusion bei inferiorem Infarkt mit RVI als erfolgreich beschrieben worden ist(541–543). Dies ändert bei IKS-Patienten mit RVI natürlich nichts an dem Konzept der Notfall-PCI. Die bisherige Evidenz spricht dafür, dass die Reperfusionstherapie bei rechtsventrikulärer Infarktbeteiligung nicht von der allgemeinen Reperfusionstherapie abweicht.

- **Studiendaten:**

⇒ **Patienten mit rechtsventrikulärem Infarkt:** In einer 20 Jahre alten Beobachtungsstudie(520) wurde bei 53 Patienten mit rechtsventrikulärem Infarkt eine Koronarangioplastie durchgeführt, welche bei 41 Patienten (77 %) zur vollständigen Reperfusion der rechten Koronararterie und deren großer rechtsventrikulärer Äste führte. Die komplette Reperfusion bewirkte eine prompte Verbesserung der rechtsventrikulären Pumpfunktion (Wandbewegungsscore akut $3,0 \pm 0,4$; nach drei Tagen $1,4 \pm 0,1$; $p < 0,001$), wohingegen es nach nicht-erfolgreicher Reperfusion (kein Fluss in den rechtsventrikulären Ästen unabhängig davon, ob der Hauptstamm der rechten Koronararterie wiedereröffnet werden konnte oder nicht) zu keiner Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion kam (Wandbewegungsscore akut $3,2 \pm 0,6$; nach drei Tagen $3,0 \pm 0,9$; $p = 0,55$). Im Vergleich „nicht-erfolgreiche vs. erfolgreiche Perfusion“ betrug die Zahl der Patienten mit anhaltender Hypotension und anhaltend niedrigem HZV 83 % vs. 12 % ($p = 0,002$), und die Sterblichkeit lag bei 58 % vs. 2 % ($p = 0,001$).

⇒ **IKS-Patienten mit links- vs. rechtsventrikulärem Schock:** Eine Registeranalyse(515) mit 166 IKS-Patienten – 136 mit linksventrikulärem Schock und 30 Patienten mit rechtsventrikulärem Schock – zeigt beim Vergleich beider Populationen hinsichtlich PCI-Technologie und –Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Stenteinsatz, Gabe von GPIIb/IIIa-Inhibitoren, TIMI-Grad III-Fluss nach PCI, Tür-Ballon-Zeit und Reperfusionszeit.

⇒ **Patienten mit RVI mit und ohne Schock:** Eine prospektive Beobachtungsstudie(538) klassifizierte 679 RVI-Patienten als RVI-Patienten ohne Rechtsherzinsuffizienz (Klasse A; $n = 425$; 64 %), als RVI-Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz (Klasse B; $n = 158$; 24 %) und als RVI-Patienten mit kardiogenem Schock (Klasse C; $n = 96$; 12 %). Bei 51,6 % der RVI-Patienten wurde eine pPCI durchgeführt und bei 21,7 % eine Thrombolyse-Therapie (TT). Ein TIMI 3-Fluss wurde mit pPCI in 93%, 91% und 87% in den Gruppen A, B und C erzielt, und mit TT in 65%, 64% und 0 %. In Gruppe A lag die Letalität ohne Reperfusionstherapie (ØRT) bei 7,9%, mit TT bei 4,4% ($p < 0,001$) und mit pPCI bei 3,2% ($p < 0,001$) (pPCI vs. TT: $p < 0,05$). Für die Klasse B waren die entsprechenden Zahlen 27%, 13 % ($p <$

0,001) und 8,3% ($p < 0,001$); pPCI vs. TT: $p < 0,001$ und für die Klasse C 80%, 100% und 44% ($p < 0,001$). Diese Zahlen sprechen für eine signifikante Letalitätssenkung durch pPCI bei IKS-Patienten mit RVI und ebenso für die Überlegenheit der pPCI gegenüber der TT.

<p>Empfehlung 8.1.3.A. Reperfusionstherapie Die Reperfusionstherapie bei rechtsventrikulärer Infarkteteiligung soll entsprechend den generell formulierten Empfehlungen zur Reperfusionstherapie durchgeführt werden. Konsentiert (9/9, 6/6 der Delegierten)</p>	<p>↑↑↑ / EK</p>
--	-----------------

- * **KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.1.3.A.**
- * Siehe Kapitel 5 „KoronarReperfusion“

• **Medikamentöse Differentialtherapie bei primär rechts- versus linksventrikulärem Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock:**

⇒ **Volumenmanagement und Vasodilatoren:** Während sowohl links- als auch rechtsventrikuläre Schockformen nachhaltig und in gleichem Maße von einer frühzeitigen Revaskularisationstherapie profitieren (siehe • Reperfusionstherapie), bestehen Unterschiede vor allem im Volumenmanagement (Restriktion bei Linksherzversagen, Anhebung der RA-Druckes durch Volumengabe bei Rechtsherzversagen) und in der Gabe von Vasodilatoren, insbesondere von Nitraten (kann sinnvoll bei Linksherzversagen sein, kann deletär bei Rechtsherzversagen sein): Nitratgabe senkt die für das versagende rechte Herz erforderliche Vorlast und damit die rechtsventrikuläre, limitierende Pumpleistung (HZV)(500, 501, 505, 506, 509, 514, 516, 520, 534). Bei kombiniertem links- und rechtsventrikulärem Schock ist Vorsicht bei der Volumengabe angezeigt.

⇒ **Vermeidung von Diuretika bei RVI!** Auch Diuretika sollten bei RVI vermieden werden(17).

⇒ **Inotropika und Inodilatoren:**

Persistiert nach adäquater Volumeneinstellung die Schocksymptomatik aufgrund der RV-Dysfunktion, so können Inotropika und vasoaktive Substanzen (Vasopressoren und Levosimendan) die Situation verbessern helfen. Voraussetzung für eine wirksame Behandlung ist ein adäquates hämodynamisches Monitoring (siehe Kap. 4.6.).

→ **Dobutamin** in mittlerer Dosierung ist das bevorzugte Inotropikum mit pulmonal und systemisch vasodilatierender Wirkung(544).

→ **Noradrenalin** gilt bei Rechtsherzversagen als Katecholamin der ersten Wahl: seine potente systemische Vasokonstriktion sichert einen adäquaten koronaren Perfusionsdruck(523). Die geringe pulmonale Vasokonstriktion des Noradrenalins ist in der Regel nicht therapiepflichtig bzw. kann durch pulmonal-selektive Vasodilatoren aufgehoben werden(545).

→ **Levosimendan:** Die klinischen Erfahrungen werden als positiv beschrieben(523). Bei 25 IKS-Patienten mit Katecholamin-refraktärem links- und / oder rechtsventrikulärem (nicht differenziert) Schock(116) zeigte Levosimendan (Bolus von $12 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ für 10 min., gefolgt von $0.1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ - $0.2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ über 24 h) eine Zunahme des HI von $2,1 \pm 0,1$ auf $3,0 \pm 0,2 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ ($p < 0,01$), bedingt nicht nur infolge der Besserung der linksventrikulären Funktion mit einem Anstieg des (linksventrikulären) CPI ($W \times \text{m}^{-2}$) von $0,32 \pm 0,03$ vor Beginn der Levosimendan-Infusion auf $0,46 \pm 0,03$ nach 48 h ($p < 0,1$), sondern auch der Besserung der rechtsventrikulären Funktion mit einem Anstieg des

(rechtsventrikulären Cardiac Power Index (rvCPI) (siehe Kapitel 4.6.5.) von $0,14 \pm 0,11$ auf $0,18 \pm 0,17$ ($p < 0,01$). ZVD, MAP und PAP blieben dabei unverändert, wohingegen sowohl der SVR als auch der PVR um ca. 30 % abfielen (PVR: von $227,7 \pm 94,5$ auf $157,7 \pm 70,0$ dyn x s x cm⁻⁵ ($p < 0,01$).

→ **Adrenalin:** Neben der erwünschten systemisch-vasopressorischen und inotropen Wirkung stellt die zusätzlich vorhandene pulmonal-vasokonstriktorische Wirkung für den infarzierten rechten Ventrikel eine weitere Belastung dar. Falls erforderlich, kann der resultierende Anstieg des Pulmonalendrucks mit einem pulmonal-selektiven Vasodilatator antagonisiert werden(545).

⇒ **Medikamentöse rechtsventrikuläre Nachlastsenkung:** Zur Senkung der rechtsventrikulären Nachlast wurde über den kasuistischen Einsatz von inhalativem Epoprostenol(546) und Stickoxid (NO)(547) berichtet. Bei drei der mit inhalativem NO behandelten 13 Patienten lag ein offenes Foramen ovale vor, mit einer Senkung des Rechts-Links-Shunt durch NO um 56 ± 5 % ($p < 0,05$) (547).

• Rhythmuskontrolle

⇒ **Arrhythmiehäufigkeit bei RVI:** Eine Meta-Analyse mit 6 Studien und 1.198 Infarktpatienten mit RVI sowie 2.747 Infarktpatienten ohne RVI(508) erbrachte erhöhte Risiken der RVI-Patienten im Vergleich zu denen ohne RVI für Letalität (OR 3,2 [95%KI 2,4 – 4,1]), Schock (OR 3,2 [95%KI 2,4 – 3,5]), Kammertachykardie oder Kammerflimmern (OR 3,2 [95%KI 2,4 – 4,1]) und AV-Blockierungen (OR 3,4 [95%KI 2,7 – 4,2]).

⇒ **Erhalt der Vorhofkontraktion:** Bei der Behandlung von Rhythmusstörungen im Rahmen einer RVI spielt der Erhalt der Vorhofkontraktion für die Hämodynamik des infarzierten rechten Ventrikels eine wichtige Rolle(548, 549).

⇒ **Vorhofflimmern:** Die AV-Dyssynchronie im Rahmen von Vorhofflimmern trägt entscheidend zur Pumpfunktionseinschränkung des rechten Ventrikels bei; demzufolge kann die Beseitigung des Vorhofflimmern und damit die Wiederherstellung der synchronisierten Vorhofkontraktion die Hämodynamik verbessern(500).

⇒ **Bradykardien:** Das Vermeiden bzw. die Korrektur einer Bradykardie mit Atropin oder Aminophyllin wird empfohlen(500), wobei die IKS-Expertengruppe eindeutig das Atropin präferiert. Höhergradige AV-Blockierungen bei Hinterwandinfarkt können Atropin-resistent sein(550), verschwinden jedoch häufig unmittelbar nach erfolgreicher Reperfusion. Falls nicht, kann eine Schrittmacherstimulation - idealerweise als Vorhofstimulation oder AV-synchron – erforderlich werden(17, 500, 548, 549).

• **Beatmung des Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock und rechtsventrikulärer Infarkteteiligung (RVI)** (siehe Kap. 9.1.6): Die Beatmung führt bei RVI-Patienten zu einer Zunahme der rechtsventrikulären Nachlast und zu einem gesteigerten rechtsventrikulären Sauerstoffbedarf. Konkrete Befunde und Empfehlungen zur Beatmung bei Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz und speziell bei IKS-Patienten mit RVI sind spärlich(524, 551–555). Konsens besteht darin, auftretende Hypoxie und Azidose zu behandeln, sowie für eine adäquate Koronarperfusion und intravaskuläre Volumenfüllung zu sorgen(555). Ein invasives hämodynamisches Monitoring (siehe Kap. 8.1.2. • Invasives hämodynamisches Monitoring) zusätzlich zum Beatmungs-Monitoring (siehe Kap. 9.1.7.) kann helfen, die komplexe kardiopulmonale Interaktion zu optimieren.

⇒ Auch bei Patienten mit IKS und RVI ist die **Beatmungsindikation** in Abhängigkeit von der jeweiligen individuellen klinischen und respiratorischen Situation zu stellen (siehe Kap. 9.1.2.). Im Falle der indizierten invasiven Beatmung sollte diese auch bei RVI lungenprotektiv erfolgen (siehe Kap. 9.1.5.) (523).

⇒ **PEEP** (siehe auch Kap. 9.1.6.)(554) ist zurückhaltend anzuwenden, weil die Wechselwirkung von PEEP und Vorlaständerung des rechten Ventrikels nicht vorhersehbar ist. Eine Vorlastreduktion und ein Anstieg des pulmonal-arteriellen Widerstandes durch den PEEP sind beim rechtsventrikulären Myokardinfarkt, besonders im kardiogenen Schock, nachteilig. Die spezifische Hämodynamik des Rechtsherzversagens erfordert einerseits ein ausreichendes intravasales Volumen(555), um die rechtsventrikulären Auswirkungen des PEEP zu minimieren. Die PEEP-Einstellung sollte mittels PEEP-Titration erfolgen, mit dem Ziel der Optimierung der Sauerstoff-Sättigung ohne Zunahme der Kreislaufdepression, bei Anwendung niedriger Tidalvolumina und Vermeidung einer dekompensierten respiratorischen Azidose.

⇒ **Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)**: Insbesondere bei RVI ist darauf zu achten, dass es nicht zu einem Anstieg des PVR kommt. Hierbei kommen jedoch teils gegensätzliche Therapiestrategien zum Tragen, die in der individuellen Situation gegeneinander abgewogen werden müssen:

→ Einerseits kommt es in Abhängigkeit des mittleren Beatmungsdruckes zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes.

→ Andererseits ist dieser Beatmungsdruck notwendig, um eine Atelektasenbildung zu verhindern, welche ihrerseits zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes führt. Wichtig ist in dieser Situation v.a. eine ausreichende Volumengabe vor Beginn einer Beatmung mit hohen Atemwegsdrücken.

• **Mechanische Unterstützung bei RVI**: Trotz optimierter kausaler und symptomatischer Therapie kann die RV-Dysfunktion bedrohlich persistieren. In diesen Situationen kann eine mechanische Herz-Kreislaufunterstützung erforderlich werden (siehe auch Kap. 7.).

⇒ **„Extracorporeal Cardiac Life Support“ (ECLS) (Veno-arterielle Extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO))**: Dieses in geübten Händen effektive perkutane Verfahren(556, 557) siehe auch Kap. 7.4.5.) erlaubt sowohl beim links- als auch beim rechtsventrikulären kardiogenen Schock die rasche Überbrückung der akuten Notfallsituation für die nächsten Tage (die meisten Systeme sind für eine Laufzeit von 14 Tagen zugelassen).

⇒ **Perkutan implantierbare rechts- und biventrikuläre Unterstützung**: Unterstützungssysteme, wie sie bei LV-Versagen eingesetzt werden (siehe Kap. 7.4.; Tab. 7.1.I.), können bei therapierefraktärem RV-Versagen transient im rechten Ventrikel bzw. in der Pulmonalarterie positioniert werden im Sinne, eines therapeutischen Heil- und Rescueversuches. Hierfür liegen jedoch lediglich kasuistischen Serien vor(558–563).

8.2. Rhythmusstörungen

8.2.1. Rhythmusstörungen bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock (IKS)

• **Häufigkeit und Schweregrad**

⇒ **STEMI-Patienten**: Bei STEMI-Patienten findet sich Vorhofflimmern in bis zu 21 %(564) und anhaltende Kammertachykardien und Kammerflimmern in 6% - 8%(565). Höhergradige AV-Blockierungen werden in bis zu 10% der STEMI-Patienten beschrieben, Sinusbradykardien in 7%(566).

⇒ **Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock**:

→ In der IABP-SHOCK-II-Studie zeigten 28,2 % aller 600 IKS-Patienten Vorhofflimmern(567). Die IKS-Patienten mit Vorhofflimmern hatten im Vergleich zu denen ohne Vorhofflimmern keine signifikant höhere 30-Tage- und 12-Monate-Letalität

($p = 0,81$; $p = 0,74$), keine höhere Rate an Herzinfarkten, wiederholten Revaskularisationen und Schlaganfall, und auch die Lebensqualität nach 12 Monaten war nicht signifikant unterschiedlich (567)

→ Ansonsten fehlen Daten zu Häufigkeit und Schweregrad von Rhythmusstörungen bei IKS-Patienten auf der Grundlage großer Studien. Erfahrungsgemäß muss aber von einer hohen Prävalenz ausgegangen werden (568).

• **Bestehende Leitlinienempfehlungen:** Die im Weiteren gemachten Experten-Empfehlungen erfolgten nach Diskussion folgender Leitlinien, welche sich ebenfalls mit Rhythmusstörungen bei kritisch Kranken beschäftigen:

⇒ Europäische Vorhofflimmern-Leitlinien(569)

⇒ Amerikanische Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit supraventrikulären Tachykardien(568)

⇒ Europäische Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes(570)

⇒ Europäische STEMI-Leitlinie(17)

⇒ ERC-Leitlinie zur kardiopulmonalen Reanimation(571).

• **Rhythmusstörungen bei IKS: Begleit-Arrhythmien vs. Arrhythmien mit kausaler Schockverknüpfung**

Klinisch sollten bei IKS zwei unterschiedliche Präsentationsformen von Rhythmusstörungen unterschieden werden:

⇒ **Vorbestehende Rhythmusstörungen:** Bei vielen Patienten mit chronischer KHK und/oder Herzinsuffizienz bestehen bereits vor Auftreten eines IKS Rhythmusstörungen, vor allem Vorhofflimmern und / oder nicht-anhaltende Kammertachykardien. Diese Rhythmusstörungen sind dann auch im IKS nachweisbar, aber in aller Regel weder Ursache noch direkte Folge des IKS.

⇒ **Kausaler Zusammenhang:** Ein kausaler Zusammenhang von Rhythmusstörungen und IKS besteht andererseits immer dann, wenn der Schock als direkte Folge von Rhythmusstörungen (z.B. anhaltende Kammertachykardie, Kammerflimmern) oder die Rhythmusstörung als direkte Folge des IKS (z.B. Vorhofflimmern, Kammertachykardien, Kammerflimmern bei akutem Infarkt) auftritt

⇒ **Keine Prophylaxe mit Antiarrhythmika bei Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock!** In Übereinstimmung mit dem Vorgehen bei STEMI(17) ist auch bei IKS keine Prophylaxe mit Antiarrhythmika indiziert, welche bei STEMI sogar als potentiell schädlich beschrieben ist(572, 573).

8.2.2. Diagnostik von Rhythmusstörungen bei IKS

Die Diagnose wird in aller Regel mit dem 12-Kanal-EKG gestellt. Eine Indikation zur diagnostischen invasiven elektrophysiologischen Untersuchung zur Differentialdiagnostik tachykarder Herzrhythmusstörungen besteht nicht.

8.2.3. Besonderheiten der Behandlung von Rhythmusstörungen bei IKS

Die Behandlung von Rhythmusstörungen im IKS (Tab. 8.2.1.) ist auf Grund der hämodynamisch instabilen Situation oft schwierig sowie risikoreich und erfordert schnelle und gezielte Maßnahmen. Die medikamentös-antiarrhythmische Therapie muss sorgfältig überdacht werden, da prinzipiell alle Antiarrhythmika negativ inotrope Eigenschaften haben und zu einer weiteren Verschlechterung einer per se schon eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion führen können. Antiarrhythmisch-therapeutische Strategien, die außerhalb eines IKS in der Regel problemlos und risikoarm anwendbar sind - z.B. die intravenöse Gabe von Beta-Rezeptoren-Blockern oder Antiarrhythmika - sind im IKS nur eingeschränkt oder auch gar nicht möglich. In

jedem Fall müssen die negativ inotropen Wirkungen der Antiarrhythmika beim kardiogenen Schock in besonderem Maße und bei jedem Antiarrhythmikum bedacht werden. Außerdem werden die Wirkungen von Antiarrhythmika durch Art und Ausmaß der vorliegenden organischen Herzerkrankung mitunter wesentlich moduliert: Myokardischämie und akuter Infarkt können zu einer gravierenden Änderung der zellulären Elektrophysiologie im Herzen führen und dadurch proarrhythmogene Wirkungen der Medikamente hervorrufen bzw. verstärken. Dies gilt insbesondere für Antiarrhythmika der Klasse IC(574).

8.2.4. Behandlung bradykarder Rhythmusstörungen

Die Behandlung orientiert sich an den Empfehlungen für STEMI-Patienten(17): **Sinusbradykardie** ist in den ersten Stunden nach STEMI häufig, oft nicht behandlungspflichtig und gelegentlich Opioid-bedingt (575). In Kombination mit einer ausgeprägten Hypotension sollte die Bradykardie mit Atropin behandelt werden. Ein **AV-Block II. Grades Typ Wenckebach** findet sich häufig bei einem Hinterwandinfarkt; im Falle der seltenen hämodynamischen Beeinträchtigung lässt er sich mit Atropin und ggfs. mittels Schrittmacherstimulation therapieren. Der **AV-Block II. Grades Typ Mobitz** sowie der **AV-Block III. Grades** kann eine Schrittmacherstimulation erforderlich machen, bei AV-Block III. Grades mit Rechtsherzinfarkt oder hämodynamischer Beeinträchtigung idealerweise als AV-sequentielle Stimulation. Ein AV-Block bei Hinterwandinfarkt ist üblicherweise supra-hissärer Genese und löst sich häufig spontan auf oder nach der Reperfusion. Ein AV-Block bei Vorderwandinfarkt ist dagegen üblicherweise infra-hissärer Genese und besitzt eine hohe Letalität als Ausdruck einer extensiven myokardialen Genese. Das Auftreten eines **kompletten Schenkelblocks** oder eines **Hemiblocks** zeigt einen extensiven Vorderwandinfarkt an. Eine transvenöse Schrittmacherstimulation soll bei höhergradigem AV-Block und tiefem Ersatzrhythmus durchgeführt und bei Entwicklung eines bi- oder trifaszikulären Blocks in Betracht gezogen werden(576) .

Tabelle 8.2.I.

Behandlungsvorschläge für Rhythmusstörungen im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock

Bradykardien	<ul style="list-style-type: none"> • Atropin, Adrenalin • Bei nicht ausreichender Wirksamkeit: transkutane oder transvenöse Stimulation
Vorhofflimmern	<ul style="list-style-type: none"> • Hämodynamisch bedeutsame Tachyarrhythmie: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Elektrische Kardioversion ⇒ Bei Rezidiv ggf. wiederholte Kardioversion nach Gabe von Amiodaron ⇒ Alternativ frequenzkontrollierende Therapie: Amiodaron
Vorhofflattern	<ul style="list-style-type: none"> • Hämodynamisch bedeutsam:

	⇒ Elektrische Kardioversion ⇒ Alternativ: Transösophageale Überstimulation <ul style="list-style-type: none"> • Bei Rezidiv ggf. wiederholte Kardioversion nach Gabe von Amiodaron
Kammertachykardie	<ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende monomorphe Kammertachykardie: ⇒ Elektrische Kardioversion ⇒ Alternativ: Amiodaron • Anhaltende polymorphe Kammertachykardie / Kammerflimmern: ⇒ Elektrische Defibrillation ⇒ Anschließend: frühestmögliche Koronardiagnostik und ggf. Koronarintervention

Empfehlung 8.2.4.A. Behandlung bradykarder Rhythmusstörungen Bei Bradykardie sollte Atropin (Einzeldosis 0,5 - 1,0 mg alle 2 - 5 min bis zu einer Maximaldosis von 3,0 mg / 0,04 mg x kg ⁻¹ Körpergewicht) als Sofortmaßnahme eingesetzt werden. Bei anhaltender Bradykardie sollte die Schrittmacherstimulation begonnen werden. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten	↑ / EK
--	--------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.2.3.A.**

* Die **Entscheidung zur therapeutischen Intervention** ist nicht von starren Definitionsgrenzen der Herzfrequenz, sondern ausschließlich von der hämodynamischen Relevanz abhängig. Bei hämodynamisch relevanter Bradykardie empfehlen die **Europäischen STEMI-Leitlinien** (17) bei STEMI-Patienten intravenös zu applizierende positiv chronotrope Medikamente (Adrenalin, Vasopressin und / oder Atropin) (**I/C**). Bei Infarktpatienten mit hämodynamisch wirksamer Bradykardie lag die Atropindosis im Notarzteinsatz initial bei $0,9 \pm 0,49$ mg, gefolgt von $1,2 \pm 0,58$ mg(577). Dosen unter 0,5 mg sollten aufgrund der Möglichkeit einer paradoxen Bradykardie nicht verabreicht werden. Als pharmakologische Alternative kommt Adrenalin ($0,2 - 1 \mu\text{g} \times \text{min}^{-1}$.) in Betracht. Bei Ineffektivität der Pharmakotherapie sollte notfallmäßig frühzeitig der Einsatz einer passageren Schrittmachertherapie (17) bzw. einer transkutanen Schrittmachertherapie(571) begonnen werden und im Weiteren dann eine transvenöse Elektrostimulation.

8.2.5. Behandlung supraventrikuläre Tachykardien: Vorhofflimmern

Die häufigste supraventrikuläre Tachykardie bei Herzinfarkt und insbesondere IKS ist Vorhofflimmern mit tachykarder Überleitung(17, 578 - 581).

Empfehlung 8.2.5.A. Vorhofflimmern: Antikoagulation Bei Auftreten von Vorhofflimmern soll eine Antikoagulation mit Heparin eingeleitet werden. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten	↑↑ / EK
--	---------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.2.5.A.**

* Die **Europäischen Vorhofflimmern-Leitlinien**(569) empfehlen die effektive Antikoagulation für alle Männer / Frauen mit Vorhofflimmern bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 / ≥ 3 mit einem Empfehlungs-/Evidenzgrad **I/A** und bei einem Scorewert von 1 / 2 mit **Ia/B**. Bei einem IKS liegt auf jeden Fall ein CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 bei Männern und von ≥ 3 bei Frauen vor. Die Ausnahme –„lone atrial fibrillation“– scheidet im kardiogenen Schock aus.

Empfehlung 8.2.5.B. Vorhofflimmern: Frequenzkontrolle	↑ / EK
--	--------

<p>Zur medikamentösen Frequenzkontrolle und zur Erleichterung der Rhythmuskontrolle sollte die intravenöse Gabe von Amiodaron aufgrund dessen nur geringer negativ inotropen und hypotonen Wirkung gewählt werden.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	
--	--

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 8.2.5.B.**

*** Amiodaron:**

⇒ **Akute Frequenzkontrolle:** Bei hämodynamischer Instabilität oder hochgradig eingeschränkter LVEF kann entsprechend den **Europäischen Vorhofflimmern-Leitlinien** (569) bei STEMI-Patienten der intravenöse Einsatz von Amiodaron zur akuten Frequenzkontrolle in Erwägung gezogen werden (**IIb/B**). Dabei wird eine intravenöse Dosis von 300 mg Amiodaron in 250 ml 5%iger Glukoselösung über einen Zeitraum von 30 – 60 Minuten empfohlen, gefolgt von einer oralen Gabe von 200 mg / Tag (569).

⇒ **Pharmakologische Kardioversion:** Bei Patienten mit ischämischer und / oder struktureller Herzerkrankung empfiehlt die **Europäischen Vorhofflimmern-Leitlinien**(569) zur Kardioversion das Amiodaron (**IA**) in Form einer Infusion von 5 – 7 mg x kg⁻¹ Körpergewicht Amiodaron / 1 – 2 h, gefolgt von einer Infusion von 50 mg x h⁻¹ bis maximal 1g in 24 h. Wegen der Phlebitis-Gefahr sollte die intravenöse Gabe möglichst über einen zentralen Venenkatheter und allenfalls nur kurzzeitig über einen möglichst großlumigen periphere Venenverweilkanülen erfolgen.

⇒ Die **Rezidivprophylaxe** erfolgt als orale Amiodaron-Aufsättigung mit bis zu 3 x 200 mg Amiodaron pro Tag über 4 Wochen, gefolgt von bis zu 2 x 200 mg Amiodaron pro Tag über 4 Wochen und anschließend mit 200 mg Amiodaron täglich (582).

* Die **Europäischen STEMI-Leitlinien**(17) empfehlen bei STEMI-Patienten folgende medikamentöse Maßnahmen:

⇒ die intravenöse Gabe von β-Blockern zur Frequenzkontrolle bei Fehlen klinischer Herzinsuffizienzzeichen und Fehlen einer Hypotension (**I/C**) (583)

⇒ die intravenöse Gabe von Amiodaron zur Frequenzkontrolle – falls erforderlich – bei vorhandener Herzinsuffizienz und Fehlen einer Hypotension (**I/C**) (584)

⇒ ein intravenös gegebenes Digitalis-Präparat zur Frequenzkontrolle – falls erforderlich – bei vorhandener Herzinsuffizienz und Hypotension (**II/B**)(585).

* Die **IKS-Leitliniengruppe** spricht sich aufgrund der verlässlicheren Wirkung von Amiodaron gegen einen Therapieversuch mit Digitalispräparaten aus und favorisiert den direkten Therapiebeginn mit Amiodaron. Weiterhin rät sie zum Verzicht auf Betablocker und Kalziumantagonisten wegen deren negativ inotropen Wirkung. Vor jeder Maßnahme schlägt sie zudem vor zu prüfen, ob eine Reduktion der Katecholamine möglich ist.

<p>Empfehlung 8.2.5.C. Vorhofflimmern: Elektrische Kardioversion</p> <p>Bei Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern sollte eine elektrische Kardioversion versucht werden.</p> <p>Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 8.2.5.C.**

* Die **Europäische Vorhofflimmern-Leitlinie**(569) empfiehlt die elektrische Kardioversion bei Patienten mit akuter hämodynamischer Instabilität, um die kardiale Auswurfleistung wiederherzustellen (**I/B**).

* Falls mit Medikamenten keine adäquate Frequenzkontrolle erzielt werden kann, empfehlen die **Europäischen STEMI-Leitlinien**(17) bei STEMI-Patienten mit Vorhofflimmern und schwerer hämodynamischer Einschränkung oder intractabler Ischämie. eine umgehende elektrische Kardioversion (**I/C**).

* Die **IKS-Leitliniengruppe** spricht sich für eine Kardioversion aus. Für eine rasche Kardioversion spricht die mögliche hämodynamische Verbesserung. Allerdings besteht das

Risiko einer zerebralen Embolie, so dass potentieller Nutzen und mögliches Risiko im Einzelfall abgewogen werden müssen.

<p>Empfehlung 8.2.5.D. Vorhofflimmern: Keine Klasse-I-Antiarrhythmika Klasse-IC-Antiarrhythmika sollten nicht verabreicht werden. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	↓ / EK
---	--------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.2.5.D.**

* Die beiden Klasse-IC-Antiarrhythmika Flecainid und Propafenon zeigen bei der pharmakologischen Kardioversion eine gute Wirksamkeit. Bei Fehlen einer relevanten strukturellen Herzerkrankung belegen die **Europäischen Vorhofflimmern-Leitlinien** den Einsatz sowohl von Flecainid als auch von Propafenon mit einer Klasse-I-Empfehlung und mit dem Evidenzgrad A(569). Diese Leitlinie betont aber auch ausdrücklich, dass die **Anwendung von Flecainid und Propafenon auf Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen beschränkt** ist(569). Der Grund dafür ist die bereits erwähnte mögliche Verstärkung der Proarrhythmogenität vor allem der Klasse-IC-Antiarrhythmika durch Einflüsse von Myokardischämie und Herzinfarkt auf den Erregungsablauf im Herzen (574).

8.2.6. Behandlung supraventrikuläre Tachykardien: Vorhofflattern

<p>Empfehlung 8.2.6.A. Vorhofflattern: Elektrische Kardioversion Bei typischem oder atypischem Vorhofflattern sollte die elektrische Kardioversion durchgeführt werden. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	↑ / EK
---	--------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.2.6.A.**

* In den **Europäischen Vorhofflimmern-Leitlinien**(581) wird die Behandlung des Vorhofflatterns ohne Empfehlungsklassen und Evidenzgrade abgehandelt. Bei der elektrischen Kardioversion von Vorhofflattern wird aufgeführt, dass diese mit niedrigeren Energien (50 – 100 Ws (Joule)) als im Falle von Vorhofflimmern durchgeführt werden kann. Die **Amerikanische Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit supraventrikulären Tachykardien**(568) empfiehlt die elektrische Kardioversion hämodynamisch relevanten Vorhofflatterns (**I/C**).

<p>Empfehlung 8.2.6.B. Vorhofflattern: Antikoagulation Hinsichtlich der Antikoagulation sollte wie bei Patienten mit Vorhofflimmern verfahren werden. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	↑ / EK
---	--------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.2.6.B.**

* Sowohl die **Europäischen**(569) als auch die **Amerikanischen Leitlinien**(568) empfehlen die Antikoagulation bei Vorhofflattern entsprechend der Antikoagulation bei Vorhofflimmern.

8.2.7. Behandlung weiterer supraventrikulärer (AV-Knoten-Reentry-Tachykardie) oder atrioventrikulärer Tachykardien (orthodrome Tachykardie bei akzessorischer Bahn)

• **Extrem selten:** Diese Formen der Arrhythmien (586) sind bei Patienten mit kardiogenem Schock extrem selten. AV-Knoten-Reentry-Tachykardien oder

atrioventrikuläre Tachykardien führen in der Regel zu paroxysmalen Tachykardien mit abruptem Beginn und plötzlichem Ende und werden hämodynamisch häufig gut toleriert. Lediglich bei Patienten mit akzessorischen Leitungsbahnen, plötzlichem tachykarden Vorhofflimmern und anterograder Leitung über die akzessorische Leitungsbahn kann es - bei Blockierung der Überleitung im AV-Knoten, z.B. durch Digitalis und/oder Verapamil - zu einer lebensgefährlichen Situation und zum kardiogenen Schock kommen.

8.2.8. Behandlung von ventrikulären Extrasystolen, Kammertachykardien und Kammerflimmern

- **Keine Behandlung von hämodynamisch nicht relevanten ventrikulären Extrasystolen und nicht anhaltenden Kammertachykardien!** Im Gegensatz zu den behandlungspflichtigen anhaltenden Kammertachykardien(587) sind nicht anhaltende Kammertachykardien und ventrikuläre Extrasystolen bei IKS-Patienten nicht behandlungspflichtig, solange sie hämodynamisch nicht relevant sind.

<p>Empfehlung 8.2.8.A. Ventrikuläre Extrasystolen</p> <p>Ventrikuläre Extrasystolen und nicht anhaltende Kammertachykardien sollten, solange sie hämodynamisch nicht relevant sind, nicht gezielt therapiert werden.</p> <p>Konsentiert: 9/6; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↓ / EK</p>
<p>* KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 8.2.8.A.</p> <p>* Die Europäischen STEMI-Leitlinien(17) empfehlen, asymptotische und hämodynamisch irrelevante ventrikuläre Arrhythmien bei STEMI-Patienten nicht antiarrhythmisch zu behandeln (III/C).</p> <p>* Die IKS-Leitliniengruppe will mit ihrer Experten-Empfehlung zur Vermeidung einer Übertherapie beitragen.</p>	

• Amiodaron bei Kammertachykardien

<p>Empfehlung 8.2.8.B. Häufige Kammertachykardien: Amiodaron</p> <p>Bei häufigen Kammertachykardien mit hämodynamischer Relevanz sollte Amiodaron intravenös eingesetzt werden.</p> <p>Konsentiert: 9/6; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
<p>* KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.2.3.6.B.</p> <p>* Die Europäischen STEMI-Leitlinien(17) empfehlen bei STEMI-Patienten im Falle repetitiver polymorpher Kammertachykardien intravenös zu applizierendes Amiodaron (II/C).</p>	

• Elektrische Kardioversion bei anhaltenden Kammertachykardien

<p>Empfehlung 8.2.8.C.</p> <p>Anhaltende monomorphe Kammertachykardien: Elektrische Kardioversion</p> <p>Anhaltende monomorphe Kammertachykardien sollen bei hämodynamischer Instabilität durch elektrische Kardioversion beendet werden.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
<p>* KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.2.8.C.</p>	

* Die **Europäischen STEMI-Leitlinien**(17) stellen fest, dass bei instabilen, häufig polymorphen und relativ schnellen Kammertachykardien repetitive elektrische Kardioversionen und Defibrillationen notwendig werden können.

• **Amiodaron bei nicht kardiovertierbaren Kammertachykardien**

<p>Empfehlung 8.2.8.D. Anhaltende, nicht kardiovertierbare Kammertachykardien: Amiodaron Bei anhaltenden ventrikulären Tachykardien, welche zur hämodynamischen Instabilität führen und sich nicht kardiovertieren lassen, soll Amiodaron intravenös appliziert werden. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	↑↑ / EK
---	---------

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 8.2.3.6.D.**

* Laut den **Europäischen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes**(570) sollte bei hämodynamisch relevanten anhaltenden Kammertachykardien, welche sich nicht kardiovertieren lassen, die intravenöse Gabe von Amiodaron erwogen werden (**Ila/C**).

* Die **Europäischen STEMI-Leitlinien**(17) ziehen bei rezidivierenden, der Kardioversion refraktären Kammertachykardien mit hämodynamischer Intoleranz die intravenöse Gabe von Amiodaron in Betracht (**Ila/C**).

• **Defibrillation bei polymorphen Kammertachykardien und Kammerflimmern**

<p>Empfehlung 8.2.8.E. Polymorphe Kammertachykardien und Kammerflimmern: Defibrillation Bei polymorphen Kammertachykardien und bei Kammerflimmern soll die sofortige elektrische Defibrillation durchgeführt werden. Die Defibrillation soll mittels biphasischer Schockabgabe mit Energien von 200 – 360 Joule durchgeführt werden. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	↑↑ / EK
--	---------

* **KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.2.3.6.E.**

* Die **Europäischen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes**(570) empfehlen bei hämodynamisch relevanten anhaltenden polymorphen Kammertachykardien die sofortige elektrische Kardioversion, unter adäquater Sedierung (**I/C**).

• **Serum-K⁺ bei Kammertachykardien:** In einer Datenbank hatten diejenigen der 38.689 Patienten mit akutem Herzinfarkt das geringste Risiko für das Auftreten eines Kammerflimmern, eines Herz-Stillstandes oder eines akuten Todes, die einen Serum-K⁺-Spiegel zwischen 3,5 und 4,5 mmol x l⁻¹ hatten (588): Krankenhaus-Letalitäts-OR_{nicht-adjustiert}: [K⁺] < 3,0: OR = 17,0; [K⁺] = 3,0 – < 3,5: OR = 2,38; [K⁺] 3,5 – < 4,0: OR = 1,0 (Letalität 4,8 %); [K⁺] = 4,0 – < 4,5: OR = 1,06; [K⁺] = 4,5 – < 5,0: OR = 2,27; [K⁺] = 5,0 – < 5,5: OR = 6,64; [K⁺] = ≥ 5,5: OR = 32,7.

<p>Empfehlung 8.2.8.F. Kammertachykardien: Serum-K⁺-Spiegel Der Serum-K⁺-Spiegel soll bei Kammertachykardien auf einem Wert > 4,0 mval x l⁻¹ gehalten werden.</p>	↑↑ / EK
---	---------

Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten	
--	--

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 8.2.8.F.**

* Laut den Europäischen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes(570) sollte bei Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien und strukturell gesundem Herzen ein Kaliumwert $> 4,0 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ in Betracht gezogen werden (**IIa/C**); bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt und ventrikulären Arrhythmien kann ein Serum-Kaliumwert $> 4,0 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ in Erwägung gezogen werden (**IIb/B**).

* Nach kardio-pulmonaler Reanimation findet sich häufig eine hyperkaliämische Phase, welche aufgrund der Wirkung endo- und exogener Katecholamine im Sinne eines extra- / intrazellulären K^+ -Shift im weiteren Verlauf zu einer Hypokaliämie prädisponiert. In der Europäischen Reanimationsleitlinie (ERC) (571) wird daher ein Serum- K^+ -Wert von $4,0 - 4,5 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ empfohlen.

* Die Empfehlung der **IKS-Leitlinengruppe**, den Serumkaliumspiegel über $4,0 \text{ mval} \times \text{l}^{-1}$ zu halten, bewegt sich im Bereich der aufgeführten Leitlinien-Empfehlungen. In Anbetracht der geschilderten Ergebnisse von(588) (siehe oben) sollten sowohl K^+ -Spiegel $< 3,5 \text{ mval} \times \text{l}^{-1}$ als auch $> 4,5 \text{ mval} \times \text{l}^{-1}$ vermieden werden.

• **Mg⁺⁺ bei Kammertachykardien und Kammerflimmern**

<p>Empfehlung 8.2.8.G.</p> <p style="border: 2px solid red; padding: 2px;">Kammertachykardien und Kammerflimmern: intravenöse Mg²⁺-Gabe</p> <p>Bei rezidivierenden Kammertachykardien und Kammerflimmern kann die intravenöse Gabe von Magnesium erwogen werden, wenngleich die Effektivität dieser Maßnahme - abgesehen von Kammertachykardien vom Typ „Torsade de Pointes“ - nicht gut belegt ist.</p> <p style="background-color: #e0ffff;">Konsentiert: 10/10; 5/5 der Delegierten</p>	<p>⇔ / EK</p>
--	---------------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.2.8.G.**

* Laut den Europäischen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes(570) sollte die intravenöse Gabe von Magnesium bei der Behandlung ventrikulärer Tachykardien im Rahmen einer Digoxinintoxikation sowie bei „Torsade de Pointes“-Tachykardien in Erwägung gezogen werden (**IIa/B**). Da es unter der Bolusgabe von Magnesium zu starken Blutdruckschwankungen kommen kann, empfiehlt sich die Magnesiumgabe als kontinuierliche Infusion(570).

• **Schrittmacherstimulation bei „Torsade de Pointes“-Tachykardien**

<p>Empfehlung 8.2.8.H.</p> <p style="border: 2px solid red; padding: 2px;">„Torsade-de-Pointes“-Tachykardien: Schrittmacherstimulation</p> <p>Bei „Torsade-de-Pointes“-Tachykardien, die rezidivierend aus einer Bradykardie entstehen, sollte eine Schrittmacherstimulation erfolgen.</p> <p style="background-color: #e0ffff;">Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
---	---------------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.2.8.H.**

* Registerdaten(589) belegen eine Häufigkeit von QT-Verlängerungen mit Torsade-de-pointes-Tachykardien nach Herzinfarkt von ca. 2 % (8/434); etwa jeder dritte Patient benötigt eine Schrittmacherstimulation mit hoher Frequenz.

8.2.9. Invasive Behandlungsstrategien, Katheterablation

Zu diesen seltenen Konstellationen(586) gehört die Tachykardiomyopathie bei permanenter ektopter atrialer Tachykardie oder permanenter junctionaler Reentrytachykardie (PJRT) sowie rezidivierend isthmusabhängiges Vorhofflattern mit tachykarder Überleitung. Die **Europäischen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes**(570) empfehlen bei Patienten mit rezidivierenden ICD-Entladungen bei unaufhörlicher ventrikulärer Tachykardie oder im elektrischen Sturm eine notfallmäßige Katheterablation in spezialisierten Zentren, ggf. unter Einsatz von Assist-Devices (**I/B**).

8.3 Der Infarktpatient mit kardiogenem Schock nach Herz-Kreislauf-Stillstand

8.3.1. Behandlung des Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand

- **Die Hälfte aller IKS-Patienten wird vorab reanimiert!** 45 % der in der IABP-SHOCK II Studie (4) und 54 % der in der CULPRIT-SHOCK-Studie(5) randomisierten Patienten mit IKS waren zuvor im Rahmen eines Herzstillstandes primär reanimiert worden. Der plötzliche Herztod im Sinne eines „Out-of-Hospital-Cardiac-Arrest“ (OHCA) zählt zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen. Kammerflimmern ist hierbei die am meisten beobachtete Ursache, ausgelöst oftmals durch eine akute Myokardischämie im Sinne eines ACS. Für die Behandlung des reanimierten, komatösen IKS-Patienten stehen die Beseitigung des Herz-Kreislaufstillstandes, ggfs. die indizierte Herzkatheteruntersuchung und primäre PCI sowie das zielgerichtete Temperaturmanagement („targeted temperature management“, TTM, früher „therapeutische Hypothermie“) im Vordergrund (590–592). Die Prognose ist weiterhin sehr ungünstig. Die Daten des „Swedish Cardiac Arrest Registers“(593) (Tab. 8.3.1.) mit 59.926 reanimierten Patienten sprechen allerdings erfreulicherweise dafür, dass die 30-Tage-Überlebensrate von 4,8 % im Jahre 1992 auf 10,7 % im Jahre 2011 angestiegen ist.

- **CPR-Leitlinien:**

- ⇒ **Aktualisierung der CPR-Leitlinien:** 2015 wurde von dem „International Liaison Committee on Resuscitation and Acute Coronary Care“ (ILCOR) die Aktualisierung der **Leitlinien zur kardiopulmonalen Wiederbelebung** koordiniert und von den ILCOR-Partnerorganisationen in Leitlinienempfehlungen umgesetzt:

- die „European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015“ (**ERC-CPR-Leitlinien**) mit “Executive Summary = Section 1” (594) sowie den Sections 2 – 11 (Resuscitation 2016

- die „2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care“ (**AHA-CPR-Leitlinien**) (595)

- die „2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations“ Leitlinien (**CoSTR**)(596)

- Deutsche Zusammenfassungen und Kommentierungen der ERC-Leitlinien finden sich z.B. in DIVI 2016;7(2)56-84; Med Klinik Intensivmed Notfmed 2016;111(8)668-702; Intensiv- und Notfallbehandlung 2015;40(4):132-142. Eine deutsche Übersetzung der kompletten ERC-CPR-Leitlinie ist publiziert in Notfall + Rettungsmedizin 2015;18(8):649-1047.

⇒ Die im Folgenden aufgeführten **Empfehlungs-Klassen** (Stärke der Empfehlung) und **Evidenz-Grade** (Qualität der Evidenz) stammen aus den AHA-CPR-Leitlinien (597): **Empfehlungs-Klassen: Klasse I** = stark, Nutzen >>> Risiko; **Klasse IIa** = mäßig, Nutzen >> Risiko; **Klasse IIb** = schwach, Nutzen ≥ Risiko; **Klasse III kein Nutzen (mäßig)**, Nutzen = Risiko; **Klasse III schädlich (stark)**, Risiko > Nutzen. **Evidenz-Grade: Grad A** = höchste Evidenz, ≥ 1 RCT bzw. Meta-Analysen hoher Qualität; **Grad B-R** (randomisiert) = ≥ 1 RCT bzw. Meta-Analysen mäßiger Qualität; **Grad B-NR** (nicht randomisiert) = ≥ 1 nicht-randomisierte Studie(n) mäßiger Qualität und Meta-Analyse(n) solcher Studien; **Grad C-LD** = limitierte Daten, Beobachtungsstudien und Register sowie Meta-Analysen darüber, physiologische oder mechanistische Human-Studien; **Grad C-EO** = Expertenmeinung, „Expert Opinion“. Die ERC-CPR-Leitlinien enthalten dagegen keine durchgehenden Graduierungen.

⇒ **CPR-Empfehlungen für den Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock!** Im Kapitel der ERC-CPR-Leitlinien zur initialen Behandlung des Akuten Koronarsyndroms(598) findet sich ein kurzer Abschnitt zur Behandlung des kardiogenen Schocks mit der Empfehlung (nicht graduiert) zur primären PCI bei geeignetem Koronarbefund.

- **Defibrillation:** Ursache für den Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb des Krankenhauses ist in 15 % eine pulslose elektrische Aktivität (PEA) – Kammerflimmern oder pulslose Kammertachykardie (pVT) - und in 85 % eine Asystolie, mit wesentlich günstigerer Prognose der PEA (1,4 % vs. 0,2 %; OR 7,86; 95%KI 6,81 – 9,07) (599). Bei einem Herz-Kreislauf-Stillstand im Krankenhaus wurde in 16,9 % ein schockbarer Rhythmus (Kammerflimmern oder pulslose Kammertachykardie) und in 72,3 % ein nicht schockbarer Rhythmus (Asystolie oder PEA) gefunden, mit Krankenhaus-Überlebensraten von 49,0 % bzw. 10,5 % (600).

<p>Empfehlung 8.3.1.A. Arrhythmiebehandlung: Defibrillation</p> <p>Bei Kammerflimmern sowie bei pulsloser Kammertachykardie (pVT) soll sofort, falls erforderlich auch mehrfach, defibrilliert werden, da dies die einzige effektive Therapieoption ist.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
---	----------------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.3.1.A.**

* Findet sich im EKG ein defibrillierbarer Herzrhythmus (Kammerflimmern, -flattern, pVT), so muss der Patient nach den AHA-CPR-Leitlinien(601) unverzüglich biphasisch (IIa/B-R) defibrilliert werden (I/B-NR), mit einer Energiedosis entsprechend den Instruktionen der Gerätehersteller (IIa/C-LD); bei einem manuell einstellbaren Defibrillator können für den zweiten und die weiteren Schocks auch höhere Energiedosen in Betracht gezogen werden; bei Erfordernis mehrerer Schocks sollen diese als Einzelschocks abgegeben werden, unterbrochen von einer jeweils zweiminütigen Wiederbelebungsphase (IIa/B-NR). Die ERC-CPR-Leitlinien(341) raten zum Einsatz selbstklebender Pads anstelle der Paddel sowie zu einer initialen biphasischen Energiedosis von wenigstens 150 Watt, und sie empfehlen, beim auf dem Monitor beobachteten Beginn von Kammerflimmern/-flattern bzw. pulsloser Ventrikeltachykardie (pVT) die rasch aufeinanderfolgende Abgabe von 3 Schocks („three-stacked shocks“) in Erwägung zu ziehen.

- **Adrenalin**

⇒ **Nutzen vs. Schaden:** Die günstige Wirkung des Adrenalins beim Herzstillstand kommt durch die α-Adrenozeptor-vermittelte vasokonstriktorische Wirkung zustande, mit einer Verbesserung der koronaren und zerebralen Durchblutung. Kontrovers

diskutiert wird dagegen die Nutzen-Schaden-Relation der β -Adrenozeptor-vermittelten positiv inotropen und chronotropen Wirkung wegen der damit verbundenen Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und der Herzarbeit und in dessen Folge von Myokard-Hypoxämien, Störung der Mikrozirkulation und Verminderung der subendokardialen Perfusion (341, 601).

⇒ **Studien und Meta-Analysen bis zur Publikation der PARAMEDIC2-Studie:** Sowohl die wenigen RCTS und Beobachtungsstudien mit teils kontroversen Ergebnissen(602–610) als auch zwei Meta-Analysen (611, 612) sprechen in der Gesamtschau zwar für eine möglicherweise höhere ROSC- und Krankenhaus-Aufnahmerate nach Gabe von Adrenalin; die Krankenhaus-Entlassungsrate und auch das neurologische Outcome ist allerdings beim Einsatz von Adrenalin bestenfalls neutral oder sogar ungünstiger. In einer Netzwerk-Meta-Analyse mit 28 Studien und 14.848 Patienten(602) besitzt die Kombination von Adrenalin, Vasopressin und Methylprednisolon die beste Wirkung, vor allem bei Herz-Kreislauf-Stillständen im Krankenhaus.

⇒ Die **PARAMEDIC2-Studie**(613) prüfte, ob bei OHCA-Patienten der Einsatz von Rettungssanitätern von Adrenalin nach ineffektiver Defibrillation sicher und effektiv ist. Dazu wurden in diese randomisierte doppelblinde Studie 8.014 OHCA-Patienten intravenös oder intraossär entweder Adrenalin (je 1 mg alle 3 – 5 Minuten; im Mittel $4,9 \pm 2,5$ mg) oder 0,9%ige Kochsalzlösung gegeben, im Median 21 Minuten nach Eingang des Anrufs in der Notfallzentrale. Der primäre Endpunkt war die 30-Tage-Überlebensrate. Sekundärer Endpunkt war u.a. das Überleben bis zur Krankenhausentlassung mit einer günstigen neurologischen Prognose (≤ 3 Punkte der modifizierten Rankin-Skala: 0 = keine Symptome, 6 = Tod). Nach 30 Tagen betrug die Überlebensrate in der Adrenalin-Gruppe 3,2 % und in der Placebo-Gruppe 2,4 % (OR für Überleben 1,39 [95%KI 1,06-1,82], OR 1,18 [95%KI 0,86-1,61]). Die aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten der Adrenalin-Gruppe hatten häufiger (31 %) schwere neurologische Störungen (modifizierte Rankin-Skala 4 oder 5) als die Patienten der Placebo-Gruppe (17,8 %); $p = 0,02$). Kein Unterschied bestand im Überleben bis zur Krankenhausentlassung mit guter neurologischer Prognose (2,2 % vs. 1,9 %)

⇒ **Kritik an der PARAMEDIC2“-Studie:** Kritikpunkte(614) an der PARAMEDIC2-Studie(613) waren die im Vergleich zu anderen CPR-Studien enttäuschend niedrigen 30-Tage-Überlebensraten (3,2 % bzw. 2,4 %) sowie die relativ lange Dauer bis zur Adrenalingabe (Median 21 Minuten). Im Vergleich dazu lag bereits vor 10 Jahren in der europaweiten TROICA-Studie(615) mit deutsch-österreichischer Beteiligung die 30-Tage-Überlebensrate bei 14,7 % bzw. 17,0 %, und der Vasopressor war bereits 14 Minuten (Median) nach Notruf verabreicht worden. Weiterhin musste in der PARAMEDIC2-Studie bei jedem dritten Patienten Adrenalin intraossär verabreicht werden, weil kein adäquater intravenöser Zugang gefunden werden konnte. Diese Aspekte erschweren die Übertragbarkeit der PARAMEDIC2-Studiendaten auf nationale Gegebenheiten wie z.B. für Deutschland und Österreich.

<p>Empfehlung 8.3.1.B. Adrenalin</p> <p>Während der kardiopulmonalen Reanimation soll 1 mg Adrenalin (i.v., introssär) alle 3 – 5 min bis zum Wiederauftreten eines Spontankreislaufes gegeben werden.</p> <p>Konsentiert: 11/11; 5/5 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
---	----------------

* KOMMENTARE ZU DEN EMPFEHLUNGEN 8.3.1. B.

* **CPR-Leitlinien zum Einsatz von Adrenalin:** Bei Herz-Kreislaufstillstand wird Adrenalin 1 mg i.v. / intraossär alle 3 – 5 Minuten empfohlen (**IIb/B-R**)(601). Im Falle von nicht-schockbarem Kammerflimmern/-flattern bzw. pVT wird Adrenalin erstmals nach dem 3. Schock gegeben(340, 601). Bei Asystolie und pEA (pulslose elektrische Aktivität, nicht als Folge einer Kammerarrhythmie) wird 1 mg Adrenalin sobald als möglich i.v. / intraossär gegeben und bei anhaltender Pulslosigkeit die Gabe alle 3 – 5 min wiederholt. Hohe Adrenalin-Dosen ($0,1 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$ bis $0,2 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$) steigern im Vergleich zur 1 mg-Dosis zwar den ROSC-Anteil, nicht jedoch das Überleben mit gutem neurologischen Outcome, erhöhen aber möglicherweise bei Patienten mit Asystolie und PEA die Krankenhaus-Letalität(616); demzufolge werden hohe Adrenalin-Dosen nicht empfohlen (**III:No Benefit/B-R**)(601).

* **Warum überhaupt noch Adrenalin?** Warum empfehlen die drei CPR-Leitlinien bei der unklaren und potentiell sogar ungünstigen Ergebnislage für Adrenalin überhaupt noch übereinstimmend dessen Einsatz? Die Autoren der CPR-Leitlinien haben sich entschieden, die derzeit gängige Praxis solange nicht zu ändern, bis qualitativ hochwertige Studiendaten vorliegen, wobei die PARAMEDIC2-Studie von manchen Experten nicht als qualitativ hochwertig angesehen wird (siehe oben).

* Die **IKS-Leitliniengruppe** hat die dargelegte Einschätzung der CPR-Leitlinien respektiert und dementsprechend die gleichlautende Empfehlung 8.3.1.B. für Adrenalin formuliert.

• Amiodaron und Lidocain

Bei Schock-refraktärem Kammerflimmern oder pulsloser Kammertachykardie werden Antiarrhythmika - insbesondere Amiodaron und Lidocain – eingesetzt.

⇒ **Studiendaten zu Amiodaron:** In zwei randomisierten Studien bei Erwachsenen mit Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb des Krankenhauses führte die Gabe von intravenösem Amiodaron - 300 mg(617) bzw. $5 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$ KG(618) - gegeben von Sanitätspersonal nach drei erfolglosen Schockabgaben und gleichzeitiger Gabe von Adrenalin, zu einer höheren Überlebensrate bis zur Krankenhausaufnahme im Vergleich zu Placebo (44 % vs. 34 %, $p = 0,03$)(617) bzw. zu Lidocain ($1,5 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$ KG) (27,7 % vs. 15,3 %; $p = 0,05$)(618) Allerdings wurden weder höhere Krankenhaus-Entlassungsraten noch ein besseres neurologisches Outcome in diesen Studien erreicht, wobei die Studien auch nicht für Aussagen dieser Art angelegt waren.

⇒ **Studiendaten zu Lidocain:** Das Klasse I-Antiarrhythmikum Lidocain wird seit langem als relativ nebenwirkungsarmes Antiarrhythmikum zur Behandlung von Kammertachykardien eingesetzt. Bei Kammertachykardien und Kammerflimmern im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes ist für Lidocain in Beobachtungsstudien (619, 620) allerdings weder eine positive Kurz- noch Langzeitwirkung nachgewiesen worden.

⇒ **Studiendaten zu Amiodaron vs. Lidocain:**

→ **ALIVE-Studie** („Amiodarone versus Lidocaine in Prehospital Ventricular Fibrillation Evaluation“ Studie)(618): Bei 347 OHCA-Patienten mit persistierendem Kammerflimmern nach drei Schockabgaben, intravenösem Adrenalin und einem weiteren Schock oder nach rezidivierendem Kammerflimmern nach primär erfolgreicher Defibrillation erfolgte die Gabe von Amiodaron vs. Lidocain, im Mittel 25 ± 8 Minuten nach Einsatzbeginn der Rettungssanitäter. 22,8 % der mit Amiodaron behandelten Patienten lebten bei Krankenhausaufnahme, aber nur 12,0 % der mit Lidocain behandelten (OR 2,17 [95%KI 1,21 – 3,83]; $p = 0,009$). Bei den Patienten, die innerhalb von 24 Minuten (Median) behandelt worden waren, lagen die entsprechenden Zahlen bei 27,7 % und 15,3 %.

→ **„Resuscitation Outcomes Consortium“ (ROC) Studie:** In diese nordamerikanische Meilenstein-Studie(621) schlossen Rettungssanitäter 3.026 nicht-traumatische OHCA-Patienten mit Schock-refraktärem Kammerflimmern / pVT nach

mindestens einem Schock ein, falls ein Gefäßzugang vorhanden war. Die randomisierte Gabe von Amiodaron, Lidocain bzw. Placebo erfolgte im Mittel $19,3 \pm 7,4$ Minuten nach dem initialen Anruf beim Notfallteam, nach einem Median von 3 Schockabgaben (Interquartilenbereich: zwei bis vier). Primärer Endpunkt war das Überleben bis zur Krankenhausentlassung und sekundärer Endpunkt das günstige neurologische Outcome. 24,4 % (Amiodaron), 23,7 % (Lidocain) bzw. 21,0 % (Placebo) der Patienten erlebten die Krankenhausentlassung. Diese Unterschiede erreichten keine Signifikanz (Amiodaron vs. Placebo 3,2 %, 95%KI -0,4 – 7,0, $p = 0,08$; Lidocain vs. Placebo 2,6 % [95%KI -1,0 – 6,3]; $p = 0,16$; Amiodaron vs. Lidocain 0,7 % [95%KI -3,2 – 4,7]; $p = 0,70$). Das neurologische Outcome war in allen drei Gruppen ähnlich. Deutlich höhere Zahlen für das Erleben der Krankenhausentlassung fanden sich in der Subgruppe der Patienten mit beobachteten Herz-Kreislauf-Stillständen: 27,7 % (Amiodaron), 27,8 % (Lidocain) und 22,7 % (Placebo). Der absolute Unterschied war signifikant für Amiodaron vs. Placebo ($\Delta 5,0$ % [95%KI 0,3 – 7,0]; $p = 0,04$) und für Lidocain vs. Placebo ($\Delta 5,2$ % [95%KI 0,5 – 9,9 %]; $p = 0,03$), nicht aber für Amiodaron vs. Lidocain ($\Delta -0,1$ % [95%KI -5,1 – 4,9]; $p = 0,97$). Bei den unbeobachteten Herz-Kreislauf-Stillständen ließ sich weder durch Amiodaron noch durch Lidocain ein günstigerer Effekt als durch Placebo erzielen. Bei den explorativen Daten schnitt Lidocain beim ROSC bis zur Krankenhausaufnahme am besten ab: 35,9 % (Amiodaron) vs 39,9 % (Lidocain) vs. 34,6 % (Placebo); Amiodaron vs Placebo $\Delta 1,4$ % [95%KI -2,8 % – 5,5 %]; $p = 0,52$; Lidocain vs. Placebo $\Delta 5,4$ % [95%KI 1,2 % – 9,5 %]; $p = 0,01$; Amiodaron vs. Lidocain $\Delta -4,0$ % [95%KI -8,3% - 0,3 %]; $p = 0,07$. In der Summe muss allerdings festgehalten werden, dass sich bei OHCA-Patienten weder durch Amiodaron noch durch Lidocain eine höhere Überlebensrate oder ein besseres neurologisches Outcome erzielen ließ. Das begleitende Editorial(622) schlussfolgert, dass die Ergebnisse der Studie nicht den Einsatz von Amiodaron oder Lidocain bei allen OHCA-Patienten mit Kammerflimmern / pVT unterstützen, wohl aber die Gabe bei beobachtetem Herz-Kreislauf-Stillstand, wobei keine Präferenz für eine der beiden Substanzen abgeleitet werden kann.

<p>Empfehlung 8.3.1.C. Amiodaron / Lidocain Bei Schock-refraktärem Kammerflimmern / pulsloser Kammertachykardie sollte Amiodaron oder Lidocain gegeben werden. Konsentiert: 11/11; 5/5 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

*** KOMMENTARE ZU DEN EMPFEHLUNGEN 8.3.2.C.**

*** Amiodaron und Lidocain**

⇒ **CPR-Leitlinien zum Einsatz von Amiodaron und Lidocain:** Die schwache Evidenzlage erklärt die niedrige Klasse der Empfehlungen:

→ **Amiodaron** kann entsprechend den **AHA-CPR-Leitlinien** bei Kammerflimmern / pVT, das auf CPR, Defibrillation und Vasopressorentherapie kein Ansprechen zeigt, in Erwägung gezogen werden (**IIB/C-B-R**)(601). Die **ERC-CPR-Leitlinien**(340) empfehlen eine Dosis von 300 mg in 20 ml nach drei Defibrillationen; eine weitere Dosis von 150 mg kann nach der fünften Defibrillation zum Einsatz kommen; Nebenwirkungen in Form von Hypotension und Bradykardie können mit Flüssigkeitsgabe und / oder Inotropika behandelt werden(340).

→ **Lidocain** kann entsprechend den **AHA-CPR-Leitlinien**(601)als Alternative zu Amiodaron bei Kammerflimmern/pVT, welches nicht auf CPR, Defibrillation und

Vasopressorentherapie anspricht, in Erwägung gezogen werden (**IIb/C-LD**). Die **ERC-CPR-Leitlinien**(340) sehen für Lidocain eine Indikation bei refraktärem Kammerflimmern / pVT im Falle der Nicht-Verfügbarkeit von Amiodaron. Dabei sollte nach drei Schockabgaben eine initiale Lidocaingabe von 100 mg ($1,0 - 1,5 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG}$) gegeben werden; ein weiterer Bolus von 50 mg könnte folgen, wobei die Gesamtdosis innerhalb der ersten Stunde $3 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG}$ nicht überschreiten sollte. Lidocain ist bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie weniger wirksam (340).

⇒ Die **ILCOR-„Draft“-Version aus dem Jahr 2018**(623, 624) zur Aktualisierung der Leitlinien aus dem Jahr 2015(340, 341) empfiehlt den Einsatz von Amiodaron oder Lidocain bei Patienten mit Schock-refraktärem Kammerflimmern (VT) / pulsloser Kammertachykardie (pVT) (**schwache Empfehlung, geringe Evidenzqualität**). Diese Aktualisierung verzichtet demzufolge auf die Priorisierung von Amiodaron gegenüber Lidocain, wie in der ERC-CPR-Leitlinie noch empfohlen (siehe oben), basierend im Wesentlichen auf den Ergebnissen der ROC-Studie(621), welche keinen Unterschied der mit Amiodaron oder Lidocain behandelten Patienten hinsichtlich der Krankenhausüberlebensrate und der neurologischen Prognose gefunden hatte. Die Empfehlung gilt sowohl für OHCA- als auch für IHCA-Patienten, wobei für den IHCA-Einsatz keine RCT-Daten vorliegen.

* Die **IKS-Leitliniengruppe** schließt sich der Empfehlung der ILCOR-„Draft“-Aktualisierung aus dem Jahr 2018(624) der ILCOR-Leitlinie von 2015 an und betrachtet Amiodaron und Lidocain beim CPR-Einsatz als gleichwertig.

• **Bei Asystolie keine Defibrillation!**

⇒ **Asystolie oder extrem feines Kammerflimmern?** Hier empfiehlt die **ECR-CPR-Leitlinie**(340) folgendes Vorgehen: Wann immer die Diagnose einer Asystolie gestellt wird, sollte das EKG sorgfältig nach P-Wellen abgesehen werden, da in diesen Fällen ein Ansprechen auf Schrittmacherstimulation vorliegen könnte. Dagegen bringt die Schrittmacherstimulation bei gesicherter Asystolie keinen Nutzen. Bestehen Zweifel, ob es sich um eine Asystolie oder um extrem feines Kammerflimmern handelt, sollte keine Defibrillation versucht werden; stattdessen sollten Herzdruckmassage und Beatmung fortgeführt werden. Eine effektive kardiopulmonale Reanimation kann nämlich Amplitude und Frequenz des Kammerflimmerns günstig beeinflussen und damit die Chance einer erfolgreichen Defibrillation verbessern(625–627).

⇒ **Studiendaten:** Die retrospektive Auswertung einer prospektiven Multicenterstudie zum Herz-Kreislauf-Stillstand hat gezeigt, dass asystole Patienten nicht von einer Defibrillatorbehandlung profitieren(628)

<p>Empfehlung 8.3.1.D. Asystolie: keine Defibrillation</p> <p>Bei dokumentierter Asystolie soll keine initiale Defibrillation versucht werden.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>⇓⇓ / EK</p>
---	----------------

• **Refraktärer kardiogener Schock nach Herz-Kreislauf-Stillstand** („Refractory cardiogenic shock post-cardiac arrest“; „Post-cardiac-arrest (CA)“-Schock, PCAS)(629):

⇒ **Verschlimmerung der IKS-Schocksymptomatik:** Der Post-CA-Schock kann den primär myogenen Infarkt-bedingten kardiogenen Schock überlagern und aggravieren. Der Post-CA-Schock hat neben der partiell reversiblen Komponente des LV- und RV-Pumpversagens häufig auch eine vasodilatatorische Komponente, als Folge der durch den Herz-Kreislauf-Stillstand hervorgerufenen systemischen Inflammation und autonomen Dysfunktion(630–633) (siehe auch Kapitel 8.5.2. und 9.6.3.).

⇒ **Zwei Drittel der ROSC-Patienten betroffen:** In einer retrospektiven Analyse (631) fand sich bei 1.152 in ein Krankenhaus aufgenommenen ROSC-Patienten (bei 59 % kardiale Genese des OHCA) im weiteren Verlauf in 68 % ein Post-CA-Schock; 73 % dieser Patienten verstarben (etwa die Hälfte am Post-CA-Schock, die andere Hälfte an der neurologischen Schädigung). Von den Patienten ohne Post-CA-Schock verstarben 53 % ($p = 0,072$).

⇒ **Der Post-CA-Schock erhöht das Letalitätsrisiko von ROSC-Herzinfarkt-Patienten um ein Mehrfaches!** In der Studie von Garot et al(634) hatten von 186 Herzinfarktpatienten mit wiederhergestellter spontaner Zirkulation nach Herzstillstand 52 % einen IKS. Bei 87 % der Patienten konnte eine erfolgreiche PCI durchgeführt werden. Die 6-Monate-Überlebensrate im Gesamtkollektiv lag bei 54 %. Patienten mit IKS hatten ein 12,7fach höheres Risiko zu versterben als diejenigen Patienten ohne IKS (zum Vergleich: relatives Risiko bei Diabetes 7,3).

8.3.2. Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (eCPR)

• **Studienlage und Meta-Analyse:** Die eCPR („extracorporeal life support“ (ECLS), venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO) und kardiopulmonaler Bypass) ermöglicht die Überbrückung der unzureichenden Organperfusion während der nicht ausreichenden kardiopulmonalen Reanimation bis zur Etablierung erfolgreicher Perfusionsmaßnahmen(450, 635) (siehe auch Tab. 8.3.1.). Dieses komplikationsbelastete Verfahren erfordert adäquate Gefäßzugänge sowie Expertise und Training. Eine Meta-Analyse (472) verfügbarer Studiendaten findet in acht auswertbaren Studien mit insgesamt 2.774 Patienten mit refraktärem Herz-Kreislauf-Stillstand eine 13 %ige Zunahme der Überlebensrate ([95%KI 6-20 %]; $p = 0,0002$) und in fünf der acht Studien mit 1.590 Patienten eine 14 %ige Steigerung des guten neurologischen Outcome ([95%KI 7-20%]; $p < 0,0001$). Auch über günstige Ergebnisse des ECMO-Einsatzes bei refraktärem kardiogenem Schock nach ROSC wurde berichtet(630). Die Auswertung retrospektiver Registerdaten zeigt ($p < 0,001$), dass das Überleben umso besser ist, je rascher die eCPR implantiert wird(636).

• **Stellungnahmen der CPR-Leitlinien:**

⇒ Die **AHA-CPR-Leitlinien**(601, 637) stellen fest, dass bisher keine ausreichende Evidenz vorliegt, die eCPR routinemäßig für den Einsatz bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand zu empfehlen. Bei vorhandener Logistik und Erfahrung mit der raschen Implementierung kann die eCPR bei denjenigen ausgewählten Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand eingesetzt werden, bei denen die vermutete Ätiologie des Herz-Kreislauf-Stillstandes potentiell innerhalb einer limitierten Periode der mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung reversibel ist (**IIb/C-LD**). Die Leitlinien schlagen vor, sich hinsichtlich der Indikationsstellung an den Einschlusskriterien der publizierten Studien zu orientieren: Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit vermuteter kardialer Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes, bei denen es trotz konventioneller CPR für mehr als 10 Minuten nicht zum ROSC kam.

⇒ Die **ERC-CPR-Leitlinie**(340) sieht eine bessere Überlebenschance bei Einsatz der eCPR im Vergleich zur Standard-CPR bei selektionierten Patienten mit reversibler Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes (z.B. Herzinfarkt, Lungenembolie, schwere Hypothermie, Intoxikationen), mit nur geringer Komorbidität, mit beobachtetem Herz-Kreislauf-Stillstand, mit sofortiger kardiopulmonaler Wiederbelebung mit hohem Standard und mit dem frühen Einbau der eCPR (z.B. innerhalb einer Stunde nach Herz-Kreislauf-Stillstand) durch erfahrene Notfall- und Intensivmediziner. Das eCPR-

Ergebnis ist günstiger bei Herz-Kreislauf-Stillstand im Krankenhaus als außerhalb des Krankenhauses.

• Das **Positionspapier der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft zum Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenation (ECMO)** bei erwachsenen kardiologischen Patienten(450) geht im Anhang A ausführlich auf die Datenlage – Fallserien und retrospektive Analysen - zur ECMO-Indikation bei CPR ein. Die Autoren des Positionspapiers sehen für den ECMO-Einsatz bei CPR folgende Indikationen:

⇒ **ECMO-Einsatz sinnvoll:**

→ innerhospital oder ausserhospital, beobachteter Kreislaufstillstand kardialer Genese inkl. Kreislaufstillstand als terminales Ereignis bei Katecholamin-pflichtigem kardiogenen Schock mit >10 min dauernden Reanimationsmaßnahmen, wenn Pupillengröße < 6 mm, Serum-Laktat < 21 mmol x l⁻¹, und SpvO₂ > 8%.

⇒ **ECMO-Einsatz weniger sinnvoll:**

→ unbeobachteter Kreislaufstillstand mit unklarer Kreislauf-Stillstandsdauer
→ SpvO₂ < 8 % oder Serum-Laktat > 21 mmol x l⁻¹,
→ Pupillengröße > 6 mm.

• Das **eCPR-Konsensuspapier der DGIIN, der DGK, des German Resuscitation Council** und zahlreicher weiterer Fachgesellschaften(457) diskutiert die aktuelle Studienlage, die Qualitätskriterien sowie die organisatorischen Voraussetzungen zum Einsatz der eCPR und präsentiert Entscheidungskriterien und praktische Empfehlungen zum Einsatz der eCPR.

⇒ „**PRO**“: An Argumenten für den Einsatz der eCPR werden genannt:

→ Beobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand;
→ Vermutete kardiale Genese, insbesondere defibrillierbarer initialer Herzrhythmus;

→ No-Flow-Zeit ≤ 5 Minuten;

→ Geringe Low-Flow-Zeit ≤ 60 Minuten;

→ Durchgehend hochwertige Wiederbelebensmaßnahmen (effektive Laienreanimation);

→ Vorhandensein einer reversiblen Ursache des Kreislauf-Stillstandes (Hypoxie, Hypoventilation, Hypo- / Hyperkaliämie, akzidentelle Hypothermie, Herzbeuteltamponade, Intoxikationen, Thromboembolie [Myokardinfarkt, Lungenembolie], Spannungspneumothorax.

⇒ „**CONTRA**“: An Argumenten gegen den Einsatz der eCPR werden genannt:

→ Lebensalter > 75 Jahre „und“ Gebrechlichkeit („Frailty“);

→ unbeobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand;

→ No-Flow-Zeit ≥ 10 Minuten;

→ klinische Zeichen der schweren irreversiblen Hirnschädigung bzw. zu erwartende ungünstige neurologische Prognose;

→ inadäquate Wiederbelebensmaßnahmen (z.B. fehlende, fragliche oder intermittierende Laienreanimation);

→ Komorbiditäten mit stark reduzierter Lebenserwartung (z.B. onkologische Grunderkrankung mit palliativem Ansatz; terminale Herzinsuffizienz oder COPD, fortgeschrittene Demenz);

→ prolongierte CPR > 20 Minuten bei Asystolie (Ausnahme: akzidentelle Hypothermie, Intoxikationen, Beinahe-Ertrinken [„near-drowning“] und V.a. Lungenembolie) bzw. > 120 Minuten bei persistierendem Kammerflimmern / ventrikulärer Tachykardie;

- niedriger pH-Wert ($< 6,8$) und hohes Laktat ($> 20 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$);
- Ablehnung durch den Patienten (Patientenverfügung, Vorliegen eines Notfallbogens im Sinne eines „Advance Care Planning“);
- Kontraindikationen zur Vollantikoagulation (z.B. aktive Blutung, schweres Trauma oder Hämatothorax nach CPR).

• Die **IKS-Leitliniengruppe** schätzt den Einsatz der eCPR bei IKS nach CPR folgendermaßen ein:

⇒ **Prä-interventionelle Abklärung:** Vor Anlage einer VA-ECMO sollten während der (Peri-)Reanimationssituation reversible Ursachen des Herzkreislaufstillstandes mittels – z.B. - Notfallsonographie bzw. fokussierter Echokardiographie abgeklärt werden (Hypovolämie: Durchmesser der V. cava inferior und Suche nach freier Flüssigkeit; Lungenembolie: Eruierung von morphologischen und funktionellen Rechtsherzparametern; Perikarderguss?; sonographische Zeichen eines Pneumothorax?; LV-Funktion?; etc.).

⇒ **Indikation:** Da bisher nur retrospektive Studien oder prospektive Beobachtungsstudien existieren – Zusammenstellung in(450) -, sollte bezüglich der Indikation einer VA-EMCO im Rahmen einer CPR (eCPR) eine individuelle und multiparametrische Fall-zu-Fall Entscheidung unter Einbeziehung aller erforderlichen Kompetenz erfolgen.

⇒ Folgende **Prädiktoren** sollten zur Abwägung der Indikationsstellung berücksichtigt werden:

- der initiale Herzrhythmus (Kammerflimmern versus Asystolie);
- Komorbiditäten mit stark reduzierter Lebenserwartung (z.B. onkologische Grunderkrankung mit palliativen Ansatz, terminale Herzinsuffizienz oder COPD, fortgeschrittene Demenz);
- die Low- bzw. No-flow Zeit;
- beobachteter versus nicht-beobachteter Kreislaufstillstand;
- adäquate versus inadäquate Wiederbelebensmaßnahmen;
- Vorhandensein einer reversiblen Ursachen des Kreislaufstillstandes (z.B. STEMI, Hypothermie, Lungenembolie);
- Vorhandensein eines intermittierenden ROSC;
- klinische Zeichen des hypoxischen Hirnschadens;
- Parameter der initialen Blutgasanalyse (pH-Wert, Laktat) sowie
- die Dauer des therapierefraktären Kreislaufversagens.
- Das Patientenalter stellt prinzipiell keine Kontraindikation dar, sofern Lebens- und Behandlungsoptionen bestehen (638).

⇒ **Keine monoparametrische Indikationsstellung!** Von einer alleinigen monoparametrischen Indikationsstellung, wie z.B. pH-Wert $< 7,0$, sollte Abstand genommen werden. In der CHEER-eCPR-Studie(639) lag der Blut-pH-Wertebereich zwischen 6.8 - 7.1 (Gruppe der Überlebenden) versus 6.7 - 7.0 (Nicht-Überlebende), so dass stets mehrere Prädiktoren herangezogen werden sollten. In einer Metaanalyse konnte demonstriert werden, dass eine kurze Low-Flow-Phase, ein „schockbarer“ Herzrhythmus, ein nicht stark erniedrigter Blut-pH-Wert und ein niedriges Serum-Laktat mit einem besserem Outcome bezüglich e-CPR assoziiert waren(638). Einige Fallberichte mit gutem neurologischen Outcome bestätigen - obwohl ein niedriger Blut-pH-Wert im Rahmen einer prolongierten CPR vorlag - dass die e-CPR eine erweiterte Therapieoption im Falle eines therapierefraktären und reversiblen Kreislaufstillstandes darstellt(640, 641). Die Indikationsstellung zur e-CPR sollte daher stets individuell, multiparametrisch und unter Einbeziehung der erforderlichen Kompetenz erfolgen.

Randomisiert-kontrollierte Studien wurden vor kurzem initiiert (z.B. INCEPTION-Studie [NCT03101787], EROCA-Studie [NCT03065647], Prague OHCA-Studie [(NCT01511666], ACPAR2-Studie [NCT02527031]). Demzufolge sind in Zukunft Aussagen zu eindeutigen prognostischen Endpunkten zu erwarten.

⇒ **Kontraindikationen:** Abzuwägende Kontraindikationen sollten ebenfalls im Team evaluiert werden:

→ Ablehnung durch den Patienten (Patientenverfügung, Vorliegen eines Notfallbogens im Sinne eines Advance-Care Planning);

→ palliative Zustände;

→ Kontraindikationen zur Vollantikoagulation, z.B. schweres Trauma, akute Blutungen;

→ zu erwartende ungünstige neurologische Prognose.

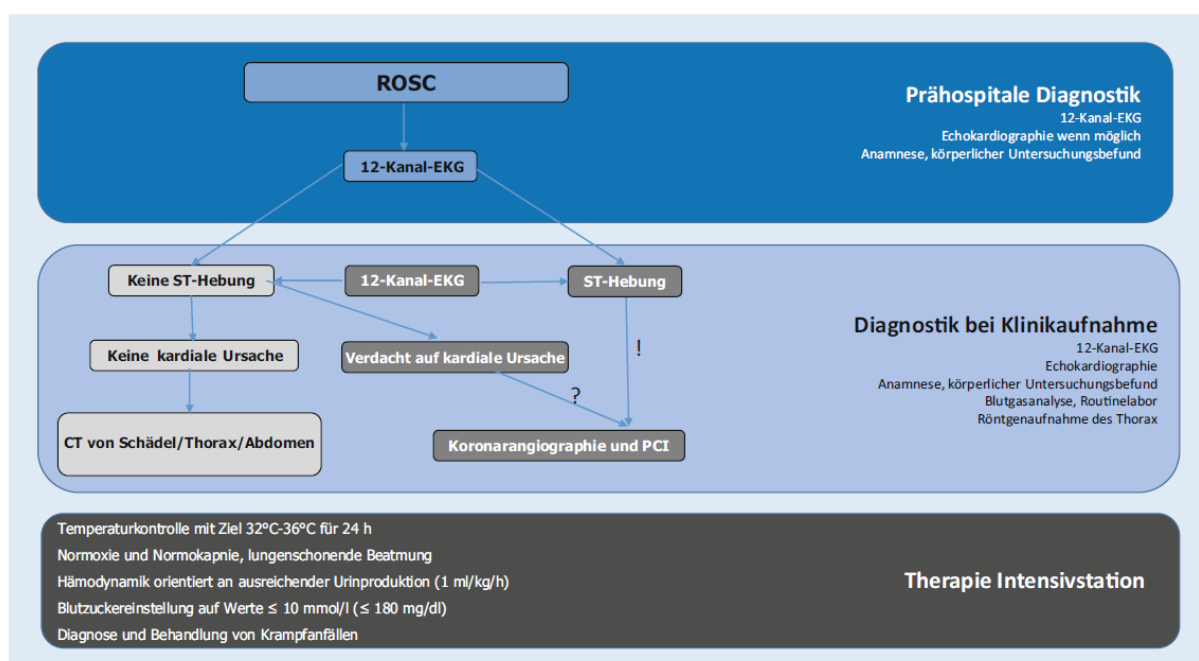
⇒ **Einzelfallentscheidung statt generelle Empfehlung!** Die **IKS-Leitlinienruppe** hat aufgrund der aktuellen Datenlage keine generelle Empfehlung zum Einsatz der eCPR bei IKS-Patienten nach CPR verfasst, sondern behält dies bei ausgewählten Patienten der Einzelfallentscheidung vor, unter voller Einbeziehung der erforderlichen Kompetenz der Kardiologie, Herzchirurgie und Intensivmedizin. Die Positionspapiere aus Österreich(450) und Deutschland(457) können als Orientierungshilfe und praktischer Ratgeber dienen.

8.3.3. Postreanimationsphase bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock

• Die **Postreanimationsphase** („*Post-Cardiac Arrest Care*“; „*Post-resuscitation Care*“ – (571, 642, 643, 648) (Abb. 8.3.1.) beginnt am Ort des OHCA unmittelbar nach Wiedereintritt einer spontanen Kreislauffunktion (ROSC) und beinhaltet im Weiteren den Transport des Patienten in das Krankenhaus (Notaufnahme, Herzkatheterlabor, Intensivstation) sowie die Krankenhausbetreuung bis zur Entlassung.

Abb. 8.3.1.

Postreanimationsphase: Zielgerichtete Diagnose und Therapie bei nichttraumatisch-bedingtem Kreislaufstillstand.



Legende zu Abb. 8.3.I.: CT = Computertomographie; EKG = Elektrokardiogramm; PCI = Perkutane Koronarintervention; ROSC = „Return Of Spontaneous Circulation“ (Wiedereintritt eines spontanen Kreislaufs). Aus(643) in Anlehnung an(571). Bezüglich der Blutzuckereinstellung siehe abweichende Empfehlung 10.01.02 dieser IKS-Leitlinie: empfohlen werden bei IKS-Patienten Blutglukosespiegel < 150 mg/dL / < 8,3 mmol/L.

⇒ Im Folgenden gilt es, das „**Post-Cardiac-Arrest-Syndrom**“ („Post-CA-Syndrom“, „Postreanimationssyndrom“) zu beherrschen. Als Post-CA-Syndrom bezeichnet man die komplexen pathophysiologischen Vorgänge einer Ganzkörperischämie im Rahmen des Herz-Kreislauf-Stillstandes sowie die nachfolgenden Reperfusion-Reaktionen als Folge der Herz-Kreislauf-Wiederbelebung, häufig verknüpft mit einem MODS(644, 645) (Kapitel 8.5.1.).

⇒ **Postreanimationsbehandlung:**

→ Bei der Postreanimationsbehandlung des reanimierten, komatösen IKS-Patienten stehen die ggfs. indizierte **Herzkatheteruntersuchung und primäre PCI** (pPCI) sowie das **zielgerichtete Temperaturmanagement** („targeted temperature management“, TTM, früher „therapeutische Hypothermie“) im Vordergrund(648).

→ Einiges spricht dafür, dass die Anwendung einer **protektive Beatmung** (Kap. 9.1.3.) die Prognose der Patienten verbessert(646).

→ Auch **alte Patienten** (> 75 Jahre) profitieren von der Postreanimationsbehandlung (pPCI und TTM), wie eine retrospektive Registerstudie mit 129 Patienten über 75 Jahre und 625 Vergleichspatienten (18 – 75 Jahre) gezeigt hat(647) (Tab. 8.3.I., siehe Anhang): die 6-Monate-Überlebensrate mit gutem neurologischem Status lag bei 27,9 % und 40,4 % ($p < 0,01$) und die der Patienten mit initial schockbarem Rhythmus bei 44 % und 55 % ($p = 0,13$). Bemerkenswerterweise war das Alter nur dann ein ungünstiger Prognosefaktor in Bezug auf Überleben, wenn die höhere Rate an „Keine-Wiederbelebung-Patientenverfügungen“ bei den Über-75-jährigen nicht ausgeschlossen wurde(647).

⇒ Mit der Etablierung von „**Cardiac-Arrest-Zentren**“(571, 643, 648, 649) und „**Postcardiac Arrest Consult Teams**“(650) wird versucht, die Postreanimationsbehandlung standardisiert und leitliniengerecht ablaufen zu lassen.

⇒ Zum Einsatz der **Impella-Pumpe** bei Patienten mit Schock nach Herz-Kreislauf-Stillstand (Post-CA-Schock) im Rahmen eines ACS siehe Kap. 7.4.2. IMPELLA-Pumpen • Registerdaten: Impella-Einsatz bei Schock nach Herz-Kreislauf-Stillstand („Post- Cardiac Arrest Shock“, PCAS).

⇒ **Standardisiertes Vorgehen bei Post-CA-Schock (HACORE-Register; „Hannover Cooling Registry“):** In dem monozentrischen HACORE-Register (651) wurden 233 konsekutive OHCA-Patienten (47 % STEMI, 67 % interventionspflichtige Koronarstenosen, 96 % Herzkatheter-Untersuchung, 59 % Koronarangioplastie) einem standardisierten Behandlungsalgorithmus zugeführt (CT, Herzkatheteruntersuchung und Koronar-Revaskularisation, hämodynamische Unterstützung, therapeutische Hypothermie). Die 30-Tage-Krankenhaus-Letalität betrug 37 %. Die Matched-Pair-Analyse mit 145 Patienten der TTM-Studie (siehe Kap. 8.3.5. • Induzierte Hypothermie: Neue Datenlage ⇒ 2013: Überraschendes Ergebnis der TTM-Studie) erbrachte eine deutlich geringere Letalität der HACORE-Patienten (27 %) als die der TTM-Patienten (44 %).

8.3.4. Post-Reanimationstherapie: Koronar-Revaskularisation

• **Vorbestehende Koronare Herzkrankheit und Akutes Koronarsyndrom:** Die KHK stellt die wichtigste Ursache des Herzstillstandes dar. Eine akute Myokardischämie im

Sinne eines ACS kann die zum Herzstillstand führenden Rhythmusstörungen wie Kammerflimmern induzieren. In einer Meta-Analyse (652) mit 821 OHCA-Patienten (5 Studien) (Kammerflimmern / Kammertachykardie: 51 % - 93 %; ST-Streckenhebung oder Linksschenkelblock: 31 % - 63 %, im Mittel 42%) ohne offensichtliche nicht-kardiale Ursache fanden sich bei 59 % - 71 % der Patienten signifikante Koronarstenosen und bei 36 % - 69 % Koronarverschlüsse oder irreguläre Koronarläsionen; bei 39 % der Patienten wurde eine PCI durchgeführt, die Überlebensrate lag bei 41 %. Ein Behandlungsalgorithmus des American College of Cardiology beschreibt das Vorgehen zur Notfall-Koronarintervention bei wiederbelebten komatösen Patienten (653). Eine PCI lässt sich auch unter Reanimation erfolgreich durchführen, sowohl mit eCPR (635) (Tab. 8.3.1.) als auch ohne eCPR (654).

• **PCI bei ROSC-Patienten mit und ohne ST-Streckenhebung oder Linksschenkelblock im Post-ROSC-EKG: Studiendaten** (Tabelle 8.3.1.):

⇒ **Prädiktoren der akuten Koronarokklusion:** In einer retrospektiven Studie von 84 ins Krankenhaus aufgenommenen ROSC-Patienten mit und ohne ST-Streckenhebung im ROSC-EKG und ohne offensichtliche nicht-myokardischämische Ursache des stattgehabten OHCA (655) fanden sich als unabhängige Prädiktoren der akuten Koronarokklusion: Thoraxschmerzen vor dem OHCA (OR 0,16 [95%KI 0,04 – 0,7]; $p = 0,01$), ein schockbarer initialer Rhythmus (OR 0,16 [95%KI 0,03 – 0,0]; $p = 0,03$) und eine ST-Streckenhebung im Post-ROSC-EKG (OR 0,02 [95%KI 0,004 – 0,13] $p < 0,001$). Nach Durchführung der primären PCI bei entsprechender Indikation und Machbarkeit lag die Krankenhaus-Überlebensrate mit gutem neurologischem Status bei 59 %; unabhängige Prädiktoren für Letalität und ungünstigen neurologischen Status waren das Fehlen der Ersten Hilfe, prolongierte Wiederbelebungszeit und Vasopressorenbedarf.

⇒ **Primäre PCI erhöht Überlebenswahrscheinlichkeit bei ROSC-Patienten mit Kammerflimmern/Kammertachykardie als OHCA-Ursache:** In einer retrospektiven Analyse (656) mit 240 ROSC-Patienten mit Kammerflimmern / Kammertachykardie als Ursache des OHCA hatten die 61 Patienten (75 % mit ST-Streckenhebungen im EKG) mit früher (≤ 6 h) Herzkatheteruntersuchung und primärer PCI (38/61 = 62 %) eine höhere Überlebensrate (72 % vs. 49 %; $p = 0,001$) als die 179 Patienten (20 % ST-Streckenhebungen im EKG) mit später (> 6 h) oder unterlassener Herzkatheteruntersuchung / PCI (13 / 170 = 7 %; $p < 0,001$). Der neurologische Status in beiden Gruppen war vergleichbar. Auch die Ergebnisse eines landesweiten Registers aus Japan (385 Krankenhäuser mit 3.413 OHCA-Patienten mit schockbarem CA-Rhythmus (Kammerflimmern) (657) sprechen für eine relevante Senkung der 30-Tage-Sterblichkeit durch die Koronarintervention (OR 0,45 [95%KI 0,34 – 0,60]; $p < 0,001$). Bemerkenswert ist, dass der Therapieerfolg der Koronarintervention geringer ausfiel als der der therapeutischen Hypothermie (OR 0,31 [95%KI 0,24 – 0,40]; $p < 0,001$) und dass die Kombination von Koronarintervention und therapeutischer Hypothermie keinen Zusatznutzen brachte (OR 0,35 [95%KI 0,24 – 0,52]; $p < 0,001$).

⇒ **Primäre PCI erhöht Überlebenswahrscheinlichkeit bei ROSC-Patienten mit und ohne schockbaren OHCA-Rhythmus:**

→ In einer monozentrischen Kohortenstudie (658) wurden 1.001 ROSC-Patienten analysiert, welche nach erfolgreicher Behandlung aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten. Bei 38,4 % dieser Patienten war während des Krankenhausaufenthaltes eine PCI durchgeführt worden. Die 5-Jahres-

Überlebensrate der mittels PCI behandelten Patienten lag bei 78,7 % und die der ohne PCI-Behandlung bei 54,5 % (aHR 0,46 [95%KI 0,34 – 0,61]; $p < 0,001$).

→ In einer Meta-Analyse (652)(10 nicht-randomisierte Studien) mit 3.103 ROSC-Patienten hatten je nach Studie 39 % - 100 % einen schockbaren Rhythmus bei unterschiedlicher Ätiologie des OHCA; je nach Studie wurde in 14 % - 83 % eine primäre Koronarangiographie und ggfs. eine primäre PCI nach Maßgabe des behandelnden Arztes durchgeführt. Die interventionell behandelten Patienten zeigten dabei ein signifikant besseres Überleben (OR 2,78 [95%KI 1,89 – 4,10; $p < 0,001$).

⇒ **Nur bei schockbaren komatösen ROSC-Patienten mit mutmaßlich kardialer OHCA-Ursache korreliert die primäre PCI mit dem Überleben ohne größeres neurologisches Defizit:** In einer Studie(659) mit insgesamt 825 komatösen ROSC-Patienten mit mutmaßlicher kardialer OHCA-Ursache führte die PCI nach Maßgabe des behandelnden Arztes (78 % Herzkatheteruntersuchung, 54 % PCI) bei den 401 Patienten mit schockbarem OHCA-Rhythmus zu einer Verdoppelung der Überlebenswahrscheinlichkeit mit guter neurologischer Prognose (CPC 1-2) (OR 1,77 [95KI 1,15 – 2,73]), nicht dagegen bei den nicht-schockbaren (OR 0,98; [95%KI 0,30 – 3,24]).

⇒ **Primäre PCI verdoppelt Überlebenswahrscheinlichkeit und günstige neurologische Prognose bei ROSC-Patienten mit einer Herzfrequenz $\geq 60 \text{ x min}^{-1}$**

Eine sekundäre Analyse der ROSC-Studie(660, 661) untersuchte bei denjenigen 3.981 der 16.875 ROSC-Patienten (professionelle Herzdruckmassage oder Defibrillation) Prädiktoren der Überlebenswahrscheinlichkeit und der günstigen neurologischen Prognose, welche das Krankenhaus erreichten, eine Herzfrequenz $\geq 60/\text{min}$ hatten und im Krankenhaus $> 60 \text{ min}$ überlebten(662). 1.317 Patienten konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden (33,1 %), davon 1.006 (25,3 %) mit günstiger Prognose. Zuvor hatten 76,3 % der 573 STEMI-Patienten entweder eine frühe Koronarangiographie (62,1 %) oder eine Fibrinolyse (14,1 %) erhalten. Von den 3.408 ROSC-Patienten ohne ST-Streckenhebung hatten 12,0 % eine frühe Koronarangiographie und 3,2 % eine Fibrinolyse erhalten. Überleben und günstiger neurologischer Status waren unabhängig assoziiert mit der frühen Koronarangiographie (54,0 % vs. 27,1 % und 54,0 % vs. 18,4 %; OR 1,69 [95%KI 1,06 – 2,70] und OR 1,87 [95%KI 1,15 – 3,04]), der Koronarperfusion (OR 1,94 [95%KI 1,34 – 2,82] und OR 2,14 [95%KI 1,46 – 3,14]) sowie der induzierten Hypothermie (OR 1,36 [95% 1,01 – 1,83] und OR 1,42 [95%KI 1,04 – 1,94]). In dieser Studie zeigte das rasche interventionelle Vorgehen einen höheren Stellenwert als die milde therapeutische Hypothermie (siehe oben).

• **PCI bei ROSC-Patienten mit ST-Streckenhebung oder Linksschenkelblock im Post-ROSC-EKG: Studiendaten** (Tabelle 8.3.1., siehe Anhang):

⇒ **15 Beobachtungsstudien** sprechen für eine höhere Krankenhaus-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Notfall-PCI und neun Studien für einen besseren neurologischen Status(571, 642).

⇒ In einer **retrospektiven Studie** von 49 ins Krankenhaus aufgenommenen ROSC-Patienten mit ST-Strecken-Hebung im Post-ROSC-EKG und ohne offensichtliche nicht-myokardischämische Ursache des stattgehabten OHCA(655) fand sich bei 89 % der Patienten eine obstruierende koronare Herzkrankheit und in 83 % eine akute Koronarokklusion. Bei 40 der 49 Patienten (81 %) wurde eine primäre PCI durchgeführt, welche bei 38 (95%) erfolgreich war. Die Krankenhaus-Überlebensrate lag bei 73 %, diejenige mit gutem neurologischem Status bei 55 %.

⇒ Zu ähnlichen Ergebnisse kam eine weitere **retrospektive Studie**(663): Bei allen der 116 ins Krankenhaus aufgenommenen komatösen ROSC-Patienten mit ST-Strecken-Hebung im ROSC-EKG wurde eine Koronarangiographie durchgeführt. Bei 108 Patienten (93 %) fanden sich signifikante Koronarläsionen, welche mit einer Notfall-PCI behandelt wurden. Das 30-Tage-Überleben lag bei 65 %.

• **PCI bei ROSC-Patienten ohne ST-Streckenhebung oder Linksschenkelblock im ROSC-EKG** (Tabelle 8.3.1., siehe Anhang):

⇒ **NSTEMI als Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes:** Die Datenlage ist spärlich. Bei OHCA-Patienten sind Sensitivität und Spezifität von klinischen Zeichen, EKG(664–666) und Biomarkern(667) für den Nachweis eines akuten Koronarverschlusses als Ursache eines OHCA Gegenstand kritischer Diskussion (571). So fanden sich bei ROSC-Patienten mit vermuteter kardialer OHCA-Ursache obstruktive Koronarläsionen bzw. Koronarokklusionen nicht nur bei Patienten mit STEMI-Zeichen im ROSC-EKG zu 97 % bzw. 82 %, sondern auch bei denjenigen ohne STEMI-Zeichen (59 % bzw. 39 %) (665). Andererseits wurde bei OHCA-Patienten das 12-Kanal-EKG für die Diagnose eines STEMI durchaus positiv bewertet, mit einer Sensitivität von 88 % (95%KI 74 % - 96 %), einer Spezifität von 69 % (95%KI 51 % - 83 %), einem positiv-prädiktiven Wert von 77 % (95%KI 62 % - 87 %) und einem negativ-prädiktiven Wert von 83 % (95%KI 64 – 87 %)(664). Dagegen scheint das Troponin bei der Entscheidung zur primären PCI wenig hilfreich zu sein(667). Im PROCAT-Register (sofortige Koronarangiographie und ggfs. pPCI bei 435 OHCA-Patienten ohne offensichtliche extrakardiale Ursache des OHCA) war die erfolgreiche PCI ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben (OR 2,06; 95%KI 1,16 – 3,66), unabhängig vom ROSC-EKG-Bild(668).

⇒ **Koronarbefund bei NSTEMI mit und ohne OHCA im Vergleich:** Schwedische Registerzahlen(669) von 638 konsekutiven ROSC-Patienten (451 OHCA, 187 IHCA) belegen anhand der durchgeführten Koronarangiographien akute Koronarverschlüsse bei 63 % der STEMI-Patienten und bei 37 % der NSTEMI-Patienten. Somit finden sich akute Koronarverschlüsse bei ROSC-Patienten wesentlich häufiger als bei ACS-Patienten ohne Herz-Kreislauf-Stillstand (STEMI: 61 %; UA/NSTEMI: 2 %). Die 30-Tage-Letalität der koronarangiographierten und ggf. interventionell behandelten ROSC-Patienten lag mit 31 % deutlich über dem Wert von 2 % der ACS-Patienten ohne Herz-Kreislauf-Stillstand.

⇒ **PCI bei jedem vierten Patienten:** In der Studie von Garcia-Tejeda et al (655) (siehe auch oben) wurden 9 (25 %) der 35 ROSC-Patienten ohne ST-Streckenhebung einer primären PCI unterzogen, bei drei der Patienten lag eine akute Koronarokklusion vor, und 6 Patienten hatten obstruktive Koronarläsionen. In 8 der 9 Patienten war die PCI erfolgreich. Die Krankenhaus-Überlebensrate lag bei 71 %, diejenige mit gutem neurologischem Status bei 65 %, beide nicht signifikant unterschiedlich wie diejenigen der Patienten mit ST-Streckenhebung ($p = 0,8$ bzw. $p = 0,3$).

⇒ **Kein PCI-Therapieerfolg bei ROSC-Patienten ohne ST-Streckenhebung:**

→ In einer prospektiven Beobachtungsstudie(663) (siehe auch oben) mit 244 komatösen ROSC-Patienten ohne ST-Streckenhebung – Patienten mit kardiogenem Schock waren ausgeschlossen - wurde bei 82 Patienten (34 %) eine Koronarangiographie durchgeführt. Es fanden sich bei 43 dieser Patienten (52 % der Koronarangiographierten und 18 % der Non-ST-Gesamtpopulation) signifikante Koronarläsionen. Bei 24 der 43 Patienten mit signifikanten Stenosen wurde eine Notfall-PCI durchgeführt, welche bei 15 Patienten (63 %) erfolgreich war. Das 30-Tage-Überleben der Non-ST-Patienten mit Notfall-Koronarangiographie lag bei 66 %

und war damit nicht signifikant unterschiedlich von dem der Non-ST-Patienten ohne Notfall-Koronarangiographie (54 %; $p_{\log\text{-rank}} = 0,11$). Das Konzept der Notfall-Koronarangiographie / Notfall-PCI bei komatösen ROSC-Patienten mit Non-ST-EKG führte in dieser Studie demzufolge zu keiner signifikanten Senkung der Letalität (aHR = 0,69 [95%KI 0,4 – 1,2]; $p = 0,18$).

→ In einer Post-hoc-Analyse der TTM Studie (siehe Kap. 8.3.5. • Induzierte Hypothermie: Neue Datenlage ⇒ 2013: Überraschendes Ergebnis der TTM-Studie)(670) mit Anwendung eines Propensity Score(671) wurde bei 544 ROSC-Patienten mit vermuteter kardialer Ursache des OHCA und ohne ST-Streckenhebungen im EKG der Einfluss einer frühen (≤ 6 h) Koronarangiographie ($n = 252$) und ggfs. PCI ($n = 101 = 40$ %; davon 95 % erfolgreich) im Vergleich ($n = 292$) zu einer nach 6 h ($n = 94$; PCI: $n = 25$, 100% erfolgreich) oder nicht durchgeführten Koronarangiographie ($n = 198$) untersucht. Bei Studienende waren 48 % der Patienten in der frühen Koronarangiographie-Gruppe verstorben im Vergleich zu 54 % der nicht innerhalb von 6 h koronarangiographierten Patientengruppe ($HR_{\text{adjustiert}} 1,03$; 95%KI 0,80 – 1,32; $p = 0,82$). Auch in der Propensity Score Analyse zeigte sich kein Überlebensvorteil der Gruppe mit früher Koronarangiographie.

⇒ **Primäre PCI senkt Letalität!** In einer retrospektiven Beobachtungsstudie(672) zeigte ein Drittel (35,7 %; $n = 269$) der insgesamt 754 konsekutiven komatösen ROSC-Patienten mit initialer Kammerarrhythmie ein EKG ohne ST-Streckenhebungen. Von diesen wurden 122 (45,4 %) koronarangiographiert. 26,2 % der so behandelten Patienten hatten eine akute Koronarokklusion. Die Patienten mit früher Koronarangiographie (32,8 %; $n = 40 / 122$) hatten eine höhere Krankenhaus-Entlassungsrate als die ohne Koronarangiographie (65,6 % vs. 48,6 %; $p = 0,017$). In der Multivarianzanalyse hatten diejenigen Patienten, bei denen eine frühe Koronarangiographie durchgeführt worden war, eine geringere Letalität als diejenigen ohne Koronarangiographie (OR 0,35; 95%KI 0,18 – 0,70; $p = 0,003$).

⇒ **TOMAHAWK-Studie:** Diese prospektive, multizentrische, kontrollierte, randomisierte Studie (Ansprechpartner: S. Desch, Universitäres Herzzentrum Lübeck; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02750462) – aktuell in der Rekrutierungsphase – wird insgesamt 558 ROSC-Patienten nach außerklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand ohne ST-Streckenhebungen entweder der Gruppe mit sofortiger Koronarangiographie mit der Option einer pPCI oder der Gruppe ohne sofortige Koronarangiographie zuführen. Geklärt werden soll die Frage, ob eine sofortige Koronarangiographie bei Überlebenden eines außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstandes ohne ST-Streckenhebung die 30-Tage-Letalität senken kann.

• **Der Patient mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock und überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand**

⇒ **Nur wenige Studiendaten!** Jeder fünfzigste Herzinfarktpatient und jeder zweite IKS-Patient erleidet im Rahmen des akuten Herzinfarkts einen Herz-Kreislauf-Stillstand und wird – zunächst – erfolgreich wiederbelebt. Trotz dieser großen Patientenzahl gibt es zum therapeutischen Vorgehen nur wenige Studiendaten.

→ **Retrospektive Studie: Keine signifikant erhöhte Letalität bei erfolgreich reanimierten IKS-Patienten vs. IKS-Patienten ohne Herz-Kreislauf-Stillstand!** In einer retrospektiven Studie(673) mit 248 ins Krankenhaus aufgenommenen konsekutiven IKS-Patienten hatten 118 (48 %) einen erfolgreich behandelten Herz-Kreislauf Stillstand durchgemacht. Der Laktatspiegel war bei den OHCA-Patienten bei Aufnahme signifikant höher als bei den Non-OHCA-Patienten (9 ± 6 vs. 6 ± 4 mMol \times l^{-1} ; $p < 0,0001$), Komorbiditäten waren in der Non-OHCA-Patientengruppe häufiger.

Bei der multivariaten Analyse korrelierten Alter (HR 1,02; 95%KI 1,01 – 1,04; p = 0,003) und Laktat bei Aufnahme (HR 1,06; 95%KI 1,03 – 1,09; p < 0,001) mit der Letalität. OHCA war weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse mit dem Letalitätsrisiko korreliert. Die Ein-Wochen-Letalität lag in der OHCA-Gruppe bei 63 % und in der Non-OHCA-Gruppe bei 56 % (p = ns).

→ **Multizentrische prospektive Beobachtungsstudie: Primäre Multivessel-PCI könnte Prognose verbessern.** In einem hoch selektionierten Patientengut(193) hatten von den 11.530 STEMI-Patienten 266 einen kardiogenen Schock und eine erfolgreiche kardiopulmonale Wiederbelebung. Patienten mit Eingefäß-Erkrankung (36,5 %) hatten eine höhere 6-Monate-Überlebensrate als die Patienten mit Mehrgefäß-Erkrankung (42,3 % vs. 29,6 %; p = 0,032). Bei 60,9 % der Patienten mit Mehrgefäß-Erkrankung wurde eine Zielstenosen-PCI („Culprit-Lesion“-PCI) durchgeführt, und bei 39,1 % eine Mehrgefäß-PCI. Die 6-Monate-Überlebensrate war in der Gruppe mit Mehrgefäß-PCI signifikant höher als die der Gruppe mit „Culprit-Lesion“-PCI (43,9 % vs. 20,4 %; p = 0,0017). Die Autoren schlussfolgern, dass IKS-Patienten mit ROSC und Mehrgefäß-Erkrankung von einer Mehrgefäß-PCI mehr als von einer „Culprit-Lesion“-PCI profitieren. Wie immer, sind Registerdaten dieser Art mit einem Bias behaftet und deshalb mit Vorsicht zu werten.

→ In der **Culprit-SHOCK-Studie**(5) hatten diejenigen der 706 IKS-Patienten mit koronarer Mehrgefäß-Erkrankung, bei denen nur die Infarktarterie („culprit lesion“) mittels pPCI behandelt worden war, eine um 16 % geringere 30-Tage-Sterblichkeit (p = 0,03) als diejenigen, bei denen eine Mehrgefäß-pPCI durchgeführt worden war (siehe Kapitel 5.2.4. • „CULPRIT-SHOCK“-Studie: „Culprit Lesion“-PCI besser!). 366 der insgesamt 683 Studienpatienten waren vorab erfolgreich reanimiert worden. Die Publikation(5) enthält keinen Hinweis darauf, dass diese große Subgruppe der ROSC-Patienten ein anderes Ergebnis gezeigt hat als die Gesamtpopulation. Demzufolge hätten ROSC-Patienten in der größten und aktuellsten RCT mit IKS-Patienten von einer „Infarktarterie-pPCI“ einen größeren prognostischen Nutzen als von einer „Mehrggefäß-pPCI“.

→ **IABP-SHOCK II-Studie und IABP-SHOCK II-Register: 20 % höhere 30-Tage-Letalität:** In der Gesamtpopulation von 784, ganz überwiegend mittels PCI behandelten (93 %) IKS-Patienten fanden sich 359 (46 %) reanimierte OHCA-Patienten. Die OHCA-Patienten waren jünger als die IKS-Patienten ohne Herz-Kreislauf-Stillstand, hatten weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren und ein geringeres Ausmaß koronarer Läsionen (674) die pPCI- und Stentfrequenz war in beiden Gruppen vergleichbar, die OHCA-Patienten hatten jedoch einen signifikant höheren Anteil an maschineller Beatmung (97,5 % vs. 67,3 %; p=0,001). Die 30-Tage-Sterblichkeit belief sich auf 48,2 % vs. 40,5 % (p=0,03) und die 1-Jahres-Sterblichkeit auf 57,3 % und 51,4 % (p = 0,10); in der Multivarianzanalyse betrug die aOR der wiederbelebten IKS-Patienten 1,22 [95%KI 0,67-2,20](674).

Empfehlung 8.3.4.A. **Revaskularisationstherapie**

Bei rasch mittels Defibrillation behobenem Herz-Kreislauf-Stillstand sollte beim Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock nach individueller Abwägung eine möglichst frühzeitige Herzkatheteruntersuchung und ggfs. eine primäre perkutane Koronarintervention (pPCI) in Erwägung gezogen werden.

Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten

↑ / EK

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 8.3.4.A.**

*** Leitlinien-Empfehlungen zur Koronarangiographie und perkutanen Koronarintervention bei ROSC-Patienten:**

⇒ Graduierte Empfehlungen finden sich in den **AHA-CPR-Leitlinien**(642, 675):

→ Die Koronarangiographie soll *notfallmäßig* durchgeführt werden bei OHCA-Patienten mit vermuteter kardialer Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes und ST-Streckenhebung im EKG (**I/B-NR**).

→ Die *notfallmäßig* durchgeführte Koronarangiographie ist sinnvoll bei ausgewählten (z.B. Rhythmus- oder hämodynamisch instabilen) komatösen erwachsenen Patienten nach OHCA mit vermuteter kardialer Ursache, aber ohne ST-Streckenhebung im EKG (**Ila/B-NR**). Bei diesen Non-STEMI-ACS-Patienten ist die Selektion komplex; berücksichtigt werden können hämodynamische oder Rhythmus-Instabilität als auch Komorbiditäten, Zeichen der anhaltenden Myokardischämie und andere Patientencharakteristika.

→ Die Koronarangiographie ist sinnvoll bei Post-CA-Patienten, falls die Koronarangiographie indiziert ist, unabhängig davon, ob der Patient komatös oder bei Bewusstsein ist (**Ila/C-LD**)

→ Zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Notfall-Koronarangiographie und -intervention kann die Beurteilung der neurologischen Prognose noch nicht verlässlich durchgeführt werden. Es erscheint deshalb sinnvoll, die Entscheidung zur kardiovaskulären Intervention von der Einschätzung der neurologischen Prognose zu trennen.

⇒ Qualitativ identische Empfehlungen geben die **ECR-CPR-Leitlinien**(571, 648, 675a), sie stellen fest, dass bei ROSC-Patienten mit ST-Streckenhebung das frühe invasive Vorgehen sehr wahrscheinlich vorteilhaft sei; für ROSC-Patienten ohne ST-Streckenhebung sei die Diagnosestellung einer instabilen Angina oder eines NSTEMI schwierig und die Datenlage der vorliegenden Beobachtungsstudien widersprüchlich (Abb. 08.03.I). Das nicht von allen Experten akzeptierte invasive Vorgehen mit Notfall-Koronarangiographie und ggfs. primärer PCI kann aber vor allem bei den ROSC-Patienten mit dem höchsten Risiko einer koronaren Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes in Erwägung gezogen werden; Faktoren wie Alter, Dauer der CPR, hämodynamische Instabilität, vorhandener Rhythmus, neurologischer Status bei Krankenhausaufnahme und Wahrscheinlichkeit der kardialen Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes können diese Entscheidung unterstützen.

⇒ Auch die „**European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions**“ (EAPC) hat Empfehlungen zur invasiven Koronarstrategie für OHCA-Patienten publiziert(629):

→ **ROSC-Patienten bei Bewusstsein und mit V.a. ACS** sollten entsprechend den Empfehlungen der Herzinfarkt-Leitlinien für Patienten ohne OHCA (STEMI bzw. ACS-NSTEMI) behandelt und im Falle eines STEMI einer sofortigen bzw. im Falle eines ACS-NSTEMI einer raschen (innerhalb von zwei Stunden) invasiven Koronarstrategie zugeführt werden.

→ **Komatöse ROSC-Patienten mit STEMI-Kriterien im ROSC-EKG** sollten direkt ins Herzkatheterlabor gebracht werden.

→ **Komatöse ROSC-Patienten ohne STEMI-Kriterien im ROSC-EKG** sollten auf die Notaufnahme oder Intensivstation gebracht werden, und dort sollten nicht-koronare Ursachen des OHCA ausgeschlossen werden. Bei Fehlen einer offensichtlichen nicht-koronaren OHCA-Ursache sollte sobald als möglich (in weniger als zwei Stunden) eine Koronarangiographie durchgeführt werden, besonders bei hämodynamisch instabilen Patienten. Die sich anschließende PCI sollte im Wesentlichen auf die „Culprit“-Koronarläsion ausgerichtet sein, soweit sich diese identifizieren lässt.

→ Der interventionelle Kardiologe sollte ein essentieller Bestandteil der „Überlebens-Kette“ für OHCA-Patienten sein. Es besteht die Notwendigkeit, die Betreuung von OHCA-Patienten auf erfahrene Zentren zu zentralisieren.

⇒ Die **ESC-Leitlinien** zum Management des Akuten Koronarsyndroms (16, 17) und zur Myokardrevaskularisation(151) enthalten keine spezifischen Angaben mit Empfehlungscharakter zu reanimierten Patienten.

*** Die IKS-Leitliniengruppe nimmt folgendermaßen Stellung:** Da der ROSC-Patient mit IKS sehr häufig einen **STEMI** erlitten hat, besteht bei diesen Patienten eine eindeutige „kardiologische“ Indikation zur Herzkatheteruntersuchung und ggfs. Koronarintervention. Natürlich ist der neurologische Status des Patienten mit zu berücksichtigen, ebenso wie die Komorbidität und weitere Faktoren. Allerdings ist der neurologische Status zum Zeitpunkt der Koronarangiographie- / pPCI-Entscheidung noch nicht definitiv festzulegen, so dass ein erheblich eingeschränkter neurologischer Status keine Kontraindikation für eine indizierte PCI bei diesen Patienten darstellt. Im Falle eines **Non-STEMI** ist die Datenlage zwar wesentlich weniger eindeutig als bei STEMI, dennoch erscheint die Indikation gerechtfertigt, wenn extrakardiale Ursachen nicht eindeutig dagegen sprechen.

8.3.5. Postreanimationsbehandlung: Zielgerichtetes Temperaturmanagement („Targeted Temperature Management“, TTM)

Von den 270 reanimierten IKS-Patienten der IABP-SHOCK II-Studie(4) sind 226 (84%) einer – damals so genannten – „milden therapeutischen Hypothermie“ unterzogen worden. Dieser Prozentsatz spiegelte das damalige (2009 – 2012) Vorgehen wider, bei erfolgreich reanimierten komatösen IKS-Patienten bei Krankenhausaufnahme eine Absenkung der Körpertemperatur auf 32-34°C für mindestens 12 – 24 h durchzuführen. Der früher häufig verwandte Begriff „milde therapeutische Hypothermie“ für die Kühlung von ROSC-Patienten wurde durch den Begriff „Zielgerichtetes Temperaturmanagement“ („Targeted Temperature Management“, TTM) weitgehend abgelöst.

• Hypothermie und Herzfunktion – einige wenige experimentelle Befunde

⇒ In **isolierten Ventrikelstreifen explantierter Humanherzen** bewirkt die Hypothermie-Induktion eine ausgeprägten Zunahme der isometrischen Kontraktionskraft(676), am wahrscheinlichsten bedingt durch eine Zunahme der Ca²⁺-Sensitivität der Myofibrillen(677),

⇒ In **narkotisierten Schweinen** induziert Hypothermie eine Abnahme der Herzfrequenz und gleichzeitig eine Zunahme von HZV, Schlagvolumen sowie der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (+dp/dt_{max}) im linken Ventrikel; dagegen bleiben systemischer und pulmonaler Gefäßwiderstand bei Hypothermie-Induktion unverändert(676). Sowohl Störungen der systolischen als auch der diastolischen linksventrikulären Funktion wurden beschrieben (678, 679). Nach ROSC scheint für das Säugerherz eine therapeutische Hypothermie mit Absinken der Temperatur auf 31 °C optimal zu sein(680).

• **„Zielgerichtetes Temperatur-Management“ („Targeted Temperature Management“, TTM) statt „Induzierte Hypothermie“!** Die aktuellen CPR-Leitlinien verwenden statt des früher üblichen Begriffs „*induced hypothermia*“ den Begriff „*targeted temperature management*“ (571, 642). Argument dafür war, einen Überbegriff für die induzierte Hypothermie / milde therapeutische Hypothermie und die aktive Temperaturkontrolle jeglicher Zielwerte zu definieren(642).

• **Induzierte Hypothermie: Neue Datenlage** (Tab. 8.3.II.)

⇒ **Bis 2013** wurde leitliniengerecht zur induzierten Hypothermie die Absenkung der Körperkerntemperatur auf 32 - 34°C für mindestens 12 - 24 Stunden propagiert, basierend auf den Befunden zweier prospektiver randomisierter Studien zur Neuroprotektion komatöser Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation wegen Kammerflimmerns außerhalb des Krankenhauses(681, 682). Auch nach Asystolie außerhalb des Krankenhauses(681, 683) und auch nach Reanimation im Krankenhaus (682) schien dieses Konzept erfolgreich.

⇒ **Positive Beobachtungsstudien und Registerdaten** aus der klinischen Praxis(642, 658, 684-686) schienen die Ergebnisse der randomisierten Studien zu bestätigen, mit einem beträchtlichen neuroprotektiven Effekt (OR 2,5) und Überlebensvorteil (OR 2,5) (685) und auch einer höheren 5-Jahres-Langzeitüberlebensrate (aHR 0,70 [95%KI 0,50 – 0,94]; p = 0,04) (658). Registerdaten sprachen auch für einen Zusammenhang der im letzten Jahrzehnt fallenden 30-Tage-Sterblichkeit nach Herz-Kreislauf-Stillstand und dem zunehmenden Anteil an Hypothermie-behandelten Patienten(686, 687) sowie für eine drastische Senkung der 30-Tage-Letalität bei OHCA-Patienten mit schockbarem CA-Rhythmus durch therapeutische Hypothermie (OR 0,31, 95%KI 0,21 – 0,40; p < 0,001)(657). Laut einer Meta-Analyse (688) mit 10 RCTs und 4220 Patienten führt die Einleitung der TTM bereits pähospital zwar zu einer niedrigeren Körpertemperatur der Patienten bei Krankenhausaufnahme (-0,83°C [95%KI -1,03 bis -0,63 °C]; p < 0,00001), das Überleben ohne und mit guter neurologischer Prognose wird allerdings nicht verbessert und die Häufigkeit eines neuerlichen Herz-Kreislauf-Stillstandes sogar erhöht (RR 1,19 [95%KI 1,00-1,42]; p = 0,05).]

⇒ **Kognitiven Funktion: nicht nur positive Ergebnisse!** Der in frühen Studien berichteten Besserung der kognitiven Funktion durch TTM (siehe oben) stehen die Ergebnisse einer Kohortenstudie mit insgesamt 584 OHCA-Patienten (689) entgegen, in der die milde therapeutische Hypothermie zwar eine Steigerung des 24-h-Überlebens (OR 7.50; 95%CI 4.12 – 13.65; p < 0,0001) bewirkt hat, nicht aber eine Verbesserung des neurologischen Status (OR 1.27; 95%KI 0.79 – 2.03; p = 0,33). Und auch in einer prospektiven Kohortenstudie (690) mit 548 OHCA-Patienten zeigte sich zwar bei den bewusstlosen Patienten mit defibrillierbarer initialer Arrhythmie durch die TTM eine Reduktion der ungünstigen neurologischen 1-Jahres-Prognose (CPC 3/4/5) (77,5 % vs. 42,0 %; p < 0,001), nicht aber bei den Patienten mit einem nicht-defibrillierbaren Rhythmus (84,0 vs. 80,6 %; p = 0,56).

⇒ **Kein erhöhtes Koronarstent-Thromboserisiko!** Aufgrund theoretischer Überlegungen bestand die Sorge, dass Hypothermie das Koronarstent-Thromboserisiko erhöhen könnte. In einem ACS-Netzwerk (691) wurden 32 komatöse OHCA-Überlebende mit therapeutischer Hypothermie behandelt und mit 33 historischen Kontrollen verglichen. Die Hypothermie-behandelten Patienten hatten eine signifikant bessere neurologische Prognose („CPI“ 1/2) (59 % vs. 27 %; p < 0,05; NNT = 3,11) und auch eine niedrigere Krankenhaus-Sterblichkeit (13 % vs. 55 %; p < 0,05; NNT = 2,38). Eine erhöhte Anzahl an Koronarstent-Thrombosen fand sich nicht.

⇒ **2013: Überraschendes Ergebnis der TTM-Studie:**

→ **TTM-Studie:** Unerwartet war bei diesen Vorbefunden dann allerdings das Ergebnis der TTM-Studie(670), in der 950 bewusstlose ROSC-Patienten nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand vermutlich kardialer Genese – 41 % mit STEMI und 15 % mit zirkulatorischem Schock - einer induzierten Hypothermie von 33°C bzw. 36°C unterzogen worden waren. Die Studienletalität der 33°C-Gruppe war mit 50 % nicht unterschiedlich zur Letalität der 36°C-Gruppe mit 48 % (HR 1,06 [95%KI 0,9 – 1,28]; p = 0,51) (primärer Endpunkt). Ebenso wenig fand sich ein Unterschied bei einem der sekundären Endpunkte, der Kombination von 180-Tage-Letalität und ausgeprägtem neurologischem Defizit (54 % vs. 52 %; HR 1,02 [95%KI 0,88 – 1,16]; p = 0,78). Intravaskuläre Kühlung und Oberflächenkühlung führten zu vergleichbaren Ergebnissen(692). Die Überlebenden der beiden Gruppen zeigten keinen Unterschied in der kognitiven Funktion(693).

→ **Das „Erbe“ der TTM-Studie:** Glaubt man einer retrospektiven Kohortenstudie aus Australien und Neu-Seeland(694), so hinterlässt die TTM-Studie(670) ein „Erbe“(695) das einen bedenklich stimmen könnte: diese Kohortenstudie verglich den Verlauf der TTM-behandelten reanimierten 16.252 Patienten in 140 Krankenhäusern vor und nach der Publikation der TTM-Studie 2013, einerseits von Januar 2005 bis Dezember 2013 und andererseits von Januar 2014 bis Dezember 2016. Im ersten Zeitraum lag die niedrigste Körpertemperatur innerhalb der ersten 24 h bei $33,80 \pm 1,71^\circ\text{C}$ und im zweiten Zeitraum bei $34,70 \pm 1,39^\circ\text{C}$, mit einem absoluten Anstieg der niedrigsten Körpertemperatur um $0,98^\circ\text{C}$ [99%KI 0,89-1,06]. Im ersten Zeitraum fiel die Krankenhaus-Sterblichkeit um 1,3 % [99%KI -1,8 bis -0,9] pro Jahr, wohingegen sie im zweiten Zeitraum um 0,6 % [99% -1,4 bis 2,6] pro Jahr anstieg. Fieber trat bei 12,8 % der Patienten im ersten Zeitraum und bei 16,5 % im zweiten Zeitraum auf (OR 1,35 [99%KI 1,16-1,57]). Die Autoren der Studie(694) kommen zu dem Schluss, dass seit der Publikation der TTM-Studie(670) die Temperatursenkung im Rahmen der therapeutischen Hypothermie nicht mehr so ausgeprägt erfolgte und dies mit einer höheren Rate an Fieber verknüpft war.

⇒ **Register-Daten zum Herz-Kreislauf-Stillstand im Krankenhaus: sogar ungünstige Effekte der TTM!** Ein großes amerikanisches Register - 26.183 Patienten mit erfolgreich reanimiertem IHCA aus den Jahren 2002 – 2014(696) identifizierte 1.568 Patienten mit therapeutischer Hypothermie (TTM), von denen 1.524 (mittleres Alter $61,6 \pm 16,2$ Jahre; 58,5 % männlich) mittels Propensity Score mit 3.714 Patienten ohne TTM-Behandlung verglichen wurden. TTM war mit einem niedrigeren Überlebensrate im Krankenhaus assoziiert als die Standard-Behandlung ohne TTM (27,4 % vs. 29,2 %; RR 0,88 [95%KI 0,80 – 0,97]; Risiko-Differenz – 3,6 % [95%KI - 6,3 % - -0,9 %]; $p = 0,01$). Vergleichbare Ergebnisse fanden sich für Patienten mit defibrillierbarem IHCA-Rhythmus (41,3 % vs. 44,1 %; RR 0,90 [95%KI 0,77 – 1,05]; Risikodifferenz -4,6 % [95%KI -10,9 - 1,7%]) und für die mit nicht-defibrillierbarem IHCA-Rhythmus (22,2 % vs. 24,5 %; RR 0,87 [95%KI 0,76 – 0,99]; Risiko-Differenz - 3,2 % [95%KI -6,2 % - -0,3 %]). Die TTM-Gruppe – sowohl die Patienten mit defibrillierbarem als auch die mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus - hatte auch eine geringere Überlebensrate mit günstigem neurologischen Status (17,0 % vs. 20,5 %; RR 0,79 [95%KI 0,69 – 0,90]; Risiko-Differenz -4,4 % [95%KI -6,8% -2,0%]; $p < 0,001$). Die Autoren betonen, dass diese Registerdaten Anlass zu einer randomisierten klinischen Studie sein sollten, um die Wirksamkeit der therapeutischen Hypothermie bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand im Krankenhaus zu validieren.

⇒ **Kein größerer Nutzen einer 48-stündigen TTM im Vergleich zu einer 24-stündigen TTT:** In einem RCT(697) mit 355 bewusstlosen ROSC-Patienten mit defibrillierbarem („shockable“) oder nicht-defibrillierbarem („nonshockable“) Initialrhythmus – Patienten mit nicht-beobachteter Asystolie waren ausgeschlossen – wurden entweder 24 Stunden oder 48 Stunden einer TTT ($33 \pm 1^\circ\text{C}$) unterzogen. Hinsichtlich des primären Endpunktes – 6-Monate-Überleben mit guter neurologischer Prognose (CPC 1 oder 2) – ergab sich in der 48-h- und 24-h-Gruppe kein signifikanter Unterschied (69 % vs. 64 %; RR 1,08 [95%KI 0,93 – 1,25]; $p = 0,33$).

• **Induzierte milde Hypothermie bei ROSC-Patienten nach Herzstillstand bei Herzinfarkt und Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock** (Tab. 8.3.II., siehe Anhang):

⇒ **Hämodynamisch instabile Patienten waren in den „Leitlinien“-Studien ausgeschlossen gewesen:** Die den ILCOR-Empfehlungen zugrunde liegenden Studien sind mit Patienten durchgeführt worden, welche nach wiederhergestellter

spontaner Zirkulation hämodynamisch stabil waren; hämodynamisch instabile Patienten waren ausgeschlossen worden, aus Sorge, dass Kreislaufinstabilität, Hypotension und Rhythmusstörungen durch die Hypothermie verschlimmert werden könnten(684). In Folgestudien findet sich bei den Studien zum TTM ein unterschiedlicher Anteil an Herzinfarkt- und IKS-Patienten (Tab. 7.3.II.), ohne weiterführende Angaben zu dieser Patientenpopulation. In zwei Studien mit Patienten mit kardiogenem Schock nach Herzinfarkt und ROSC(193, 673) wird eine Hypothermiebehandlung mit jeweils ca. 20 % angegeben, ebenfalls ohne weiterführende Angaben.

⇒ **Induzierte Hypothermie als Myokardprotektion?** Die induzierte Hypothermie könnte sich in Zukunft auch als eine Therapieoption zur Behandlung des ischämischen und nicht-ischämischen kardiogenen Schocks herausstellen. Mit milder Hypothermie lässt sich möglicherweise nicht nur eine Neuroprotektion, sondern auch eine Myokardprotektion erzielen. Sowohl in vitro als auch tierexperimentell kann milde Hypothermie die myokardiale Kontraktilität steigern(676). In einer ersten prospektiven Studie an 14 Patienten im akuten kardiogenen Schock ließ sich mittels invasiver Kühlung auf 33°C ein Effekt auf hämodynamische Parameter nachweisen, mit einer signifikanten Zunahme des SV, des HI und des CPO bei einer Abnahme der Herzfrequenz(698). Da es unter milder Hypothermie zu einer verlangsamten Relaxation kommt, erscheint die Kontrolle von Herzfrequenz und Herzrhythmus wichtig. Bei Einhaltung der Zieltemperatur sind relevante kardiale Nebenwirkungen bei der Anwendung der milden Hypothermie zur Neuroprotektion nicht beschrieben. Publierte Daten(699) zeigen auch, dass von diesem Konzept keine nachteiligen hämodynamischen Auswirkungen zu befürchten sind. Unklar ist, welchen Herzindex die ROSC-Patienten mit häufig eingeschränkter Pumpfunktion unter Hypothermie benötigen(700). Da der Stoffwechsel pro Grad Temperatursenkung um etwa 8 % abnimmt, dürfte das erforderliche HZV deutlich niedriger als der normothermische Normalwert liegen. Ein Richtwert könnte der HI-Bereich von 2,2 – 2,4 l x min⁻¹ x m⁻² sein, der bei kardiochirurgischem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unter Hypothermie (28°C – 32°C) eingestellt wird, ohne dass dabei nachteilige Wirkungen auftreten(700).

⇒ **Herzinfarkt-Patienten nach Herzstillstand:** Während das Therapiekonzept "Cooling" zur Verhinderung von Ischämie-Reperfusionsschäden bei Herzinfarkt ohne Herzstillstand derzeit als experimentell – zwar mit positiven Hinweisen vor allem bei großen Infarkten (> 30 % Infarktgröße) – anzusehen ist(701, 702), wird dieses Vorgehen bei Herzinfarktpatienten nach Herzstillstand und wiederhergestellter spontaner Zirkulation mittlerweile auf nicht wenigen Intensivstationen praktiziert: bereits vor Durchführung der PCI initiiert, ließ sich die bisher empfohlene Zieltemperatur von 32°C - 34°C innerhalb von vier Stunden erreichen, ohne den zeitlichen Ablauf der PCI zu verzögern(703); in dieser monozentrischen Beobachtungsstudie (n = 33) mit historischen Kontrollen kam es tendenziell zu vermehrten Blutungs- und Infektionskomplikationen; keinen Unterschied zeigten die Sechs-Monate-Letalität (25 % vs. 35 %, p = 0,71) und der neurologische Status (CPC Scale 1+2: 69 % vs 47 %, p = 0,30).

⇒ **Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock nach Herzstillstand:** Besonders kritisch ist die Situation bei IKS-Patienten mit Herz-Kreislauf-Wiederbelebung.

→ Eine **retrospektive Auswertung** der Anwendung der induzierten milden Hypothermie bei diesen Patienten zeigt positive Ergebnisse(704): von den 56 konsekutiven Patienten hatten 28 einen kardiogenen Schock (Gruppe A), ehe die

Hypothermie induziert worden war. Die Krankenhaus-Sterblichkeit in der Schock-Gruppe (Gruppe A) war mit 57,1 % erwartungsgemäß hoch, die der Nicht-Schock-Patienten (Gruppe B) lag bei 21,4 %. Ein günstiges neurologisches Ergebnis fand sich bei 67,9 % der Patienten der Gruppe A und bei 82,1 % der Gruppe B ($p = 0,355$). Die Komplikationsraten der induzierten Hypothermie waren in beiden Gruppen vergleichbar.

→ **Günstige hämodynamischen Auswirkungen der milden therapeutischen Hypothermie** fanden sich bei 20 konsekutiven ROSC-Patienten mit kardiogenem Schock (80 % mit Kammerflimmern / pVT als CA-Rhythmus; 80 % mit Herzinfarkt; 75 % mit Reperfusion) im Vergleich zu einem historischen, normotherm behandelten Kontrollkollektiv ($n = 20$)(705): Die Hypothermiebehandlung führte zu einer Senkung der Herzfrequenz von 74/min auf 64/min ($p < 0,05$) und zu einem Anstieg der linksventrikulären Auswurffraktion von 43 ± 4 % auf 55 ± 4 %, sodass der HI unverändert blieb. Nach der Hypothermie-Induktion stieg der mittlere Blutdruck rasch von 75 ± 2 mm Hg auf 84 ± 3 mm Hg an ($p = 0,001$), begleitet von einem Anstieg des SVR. Die Hypothermie-behandelten Patienten benötigten weniger Vasopressoren und Inotropika.

→ **SHOCK-COOL-Studie: Hypothermie ohne günstige Wirkungen, aber mit höheren Laktatspiegeln!** In der kürzlich publizierte randomisierte SHOCK-COOL-Studie(706) ließen sich keine günstigen Wirkungen der TTM nachweisen: Bei 40 Patienten mit IKS ohne vorherige Randomisierung, die alle intubiert und beatmet waren und randomisiert zu milder Hypothermie oder Standardbehandlung zugeordnet wurden, zeigten sich für den primären Endpunkt „Cardiac Power Index“ (CPI) keine relevanten Unterschiede nach 24 h TTM vs. keine TTM (RR 0.41 [IQR 0.31-0.52] vs. 0.36 [IQR 0.31-0.48] $W \times m^{-2}$; $p=0.50$, mediane Differenz -0.025 [95%KI -0.12 bis 0.06 $W \times m^{-2}$]). Analog waren alle anderen hämodynamischen Messungen nicht statistisch unterschiedlich. Allerdings zeigten sich die arteriellen Laktat-Spiegel nach 6, 8 und 10 h signifikant höher in der Hypothermie-Gruppe, mit einem langsameren Abfall (p für Interaktion 0.03). In der 30-Tages-Letalität fanden sich keine Unterschiede (60 vs. 50%, HR 1.27 [95%KI 0.55-2.94]; $p=0.55$).

⇒ **Ernährung des TTM-behandelten IKS-Patienten:** siehe Kap. 10.1.1.● Ernährung während therapeutischer Hypothermie.

⇒ **TTM-Komplikationen:** Bei den Komplikationen der TTM sind sowohl Hyperglykämie als auch zerebrale Anfälle mit erhöhter Letalität assoziiert(707). Die befürchteten hämodynamischen und rhythmogenen Komplikationen der induzierten Hypothermie scheinen sich allerdings bei Patienten mit IKS nicht zu bewahrheiten. Da die induzierte Hypothermie sowohl bei Schock- als auch bei Nicht-Schock-Patienten nach Herzinfarkt ein vergleichbar günstiges neurologisches Ergebnis zu erzielen scheint, ist auch bei reanimierten Patienten mit IKS die induzierte milde Hypothermie in Erwägung zu ziehen.

<p>Empfehlung 8.3.5.A. TTM nach Kammerflimmern</p> <p>Bei komatösen IKS-Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation wegen Kammerflimmerns außerhalb des Krankenhauses sollte für mindestens 24 Stunden ein zielgerichtetes Temperaturmanagement (TTM) mit Absenkung der Temperatur auf $32^{\circ}C - 36^{\circ}C$ durchgeführt werden.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
---	---------------

<p>Empfehlung 8.3.5.B. TTM nach Asystolie und IHCA</p> <p>Auch bei komatösen IKS-Patienten nach erfolgreicher Reanimation wegen Asystolie oder nach Herzstillstand im Krankenhaus sollte für mindestens 24 Stunden ein zielgerichtetes Temperaturmanagement (TTM) mit Absenkung der Temperatur auf 32°C - 36°C durchgeführt werden.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

*** KOMMENTARE ZU DEN EMPFEHLUNGEN 8.3.5.A. und 8.3.5.B.**

* Die aktuellen **AHA-CPR-Leitlinien**(642) haben folgende Empfehlungen definiert:

⇒ **Komatöse erwachsene ROSC-Patienten sollten TTM erhalten**

→ Patienten mit OHCA-Rhythmus Kammerflimmern/pVT (schockbar): **I/B-R**

→ Patienten mit OHCA-Rhythmus ohne Kammerflimmern/pVT (nicht-schockbar):

I/C-EO

→ Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand im Krankenhaus

I/C-EO

⇒ **Während der TTM sollte die Körpertemperatur konstant zwischen 32 °C und 36°C gehalten werden**

I/B-R

⇒ **TTM sollte mindestens 24 Stunden eingehalten werden**

Ila/C-EO

Bei der Abfassung dieser Leitlinien mit hoher Empfehlungsklasse ließen sich die Autoren(642) von mehreren Argumenten leiten: davon, dass in den neueren Studien Patienten mit allen CA-Rhythmen (defibrillierbar und nicht-defibrillierbar) eingeschlossen worden waren; von der geringen Nebenwirkungsrate; von der hohen neurologischen Morbidität und Letalität ohne jegliche Intervention und davon, dass ein überzeugendes Datenmaterial dafür spricht, dass die Temperatur eine wichtige Variable der neurologischen Erholung ist. Tatsächlich gibt es auch keine Patientengruppe, bei denen eine Temperaturkontrolle im Bereich von 32°C bis 36°C kontraindiziert wäre. Höhere Temperaturen innerhalb dieses Bereichs mögen angezeigt sein bei Patienten, bei denen niedrige Temperaturen ein gewisses Risiko darstellen (z.B. Blutung); andererseits können niedrigere Temperaturen bei Patienten sinnvoll sein im Falle von Befunden, welche sich bei höheren Temperaturen verschlechtern können (z.B. Krampfanfälle oder Hirnödem). Aktives Erwärmen in Richtung Temperaturobergrenze sollte aber nicht durchgeführt werden.

* Die aktuellen **ERC-CPR-Leitlinien**(571) weichen bei zwei Empfehlungen in der Empfehlungsstärke von den AHA-CPR-Leitlinien(642) (siehe oben) ab: Die TTM bei Patienten mit schockbarem CA-Rhythmus ist zwar auch eine starke Empfehlung mit geringem Evidenzrad, die TTM bei Patienten mit nicht-schockbaren CA-Rhythmus und die TTM bei Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand im Krankenhaus sind dagegen nur schwache Empfehlungen mit sehr geringer Evidenzqualität.

*** Die IKS-Leitliniengruppe ist sich bewusst, dass sich die Empfehlungen 8.3.4.A. und 8.3.4.B. der vorliegenden IKS-Leitlinie nur auf sehr wenige Studiendaten mit IKS-Patienten (705, 706) berufen können, diese Empfehlungen stellen vielmehr Expertenmeinungen dar. In Anbetracht der nach Expertenansicht nicht sehr überzeugenden TTM-Studiendaten für ROSC-Patienten generell wurde für alle ROSC-Patienten mit IKS nur eine schwache TTM-Empfehlung ausgesprochen („sollte“, ↑), welche sich in der Gesamtschau im Einklang mit den CPR-Empfehlungen(571, 642)) befindet. Es soll allerdings auch nicht verschwiegen werden, dass kritische Stimmen vorschlagen, auf die TTM zu verzichten und entweder Normothermie oder eine nur geringe Hypothermie von 36°C anzustreben(708).**

8.4 Mechanische Infarktkomplikationen: Ventrikelseptumdefekt, Ventrikelruptur & akute Mitralinsuffizienz

Mechanische Infarktkomplikationen haben im SHOCK-Studienregister 12,2 % aller Infarkt-bedingten Schockformen ausgemacht(41).

8.4.1. Mechanische Infarktkomplikationen – eine Aufgabe für das Herz-Team!

Aufgrund der Komplexität der Krankheitsbilder und der Interdisziplinarität der Behandlungskonzepte erfordert die Betreuung dieser Patienten ein Herz-Team mit Kompetenz in Herzchirurgie, Kardiologie und Intensivmedizin!

<p>Empfehlung 8.4.1.A. Herz-Team Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock und mechanischen Infarktkomplikationen sollen nach Diagnosestellung umgehend im Herz-Team besprochen werden. Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	↑↑ / EK
--	---------

* KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 8.4.A.

* Die **IKS-Leitliniengruppe** ist sich einig, dass Patienten mit mechanischen Infarktkomplikationen von einem Herz-Team – bestehend aus einem Herzchirurgen und einem intensivmedizinisch erfahrenen Kardiologen - behandelt werden sollen: Diagnosestellung, Komplexität der Krankheitsbilder, herzchirurgische und interventionelle Therapieoptionen sowie die hohe Letalität erfordern eine Bündelung der herzchirurgischen, kardiologischen und intensivmedizinischen Kompetenz in der empfohlenen Form!

8.4.2. Post-Infarkt-Ventrikelseptumdefekt

- **Seltene Komplikation:** Ein VSD nach Infarkt(710) ist eine seltene Komplikation mit allerdings sehr hoher Letalität. Die Inzidenz betrug in der prä-thrombolytischen Ära 1-2%(711, 712), mit einem Absinken der Inzidenz auf 0,2% in der thrombolytischen Ära(713). Für die interventionelle Ära gibt es derzeit noch keine ausreichenden Daten zur Inzidenz des VSD bei Herzinfarkt; allerdings berichtete vor 20 Jahren das SHOCK Trial Register(41), in dem die Hälfte der IKS-Patienten konservativ, die andere Hälfte mittels pPCI/CABG behandelt worden war, noch über eine Häufigkeit von Ventrikelseptumrupturen von 3,9 %. Die mediane Zeit von Infarktbeginn bis zum Auftreten des VSD ist etwa 24 h, kann aber auch bis zu 2 Wochen betragen(713). Ohne einen Verschluss des VSD versterben 90% der Patienten innerhalb von 2 Monaten(714).

- **Chirurgischer VSD-Verschluss:** Cooley und Mitarbeiter waren 1957 die ersten, die einen erfolgreichen chirurgischen Verschluss eines Infarkt-VSD beschrieben haben(715). Die derzeitige Letalität von Patienten mit Operation eines Post-Infarkt-VSD beträgt immer noch bis zu 50% (Tabelle 8.4.I.). In zwei prospektiven Registern lag die Letalität kardiogener Schock-Patienten mit VSD sogar bei 81%-100%(713, 716).

⇒ **Operationszeitpunkt:** Die Mehrzahl der Patienten mit einem Post-Infarkt-VSD entwickelt oft innerhalb der ersten Tage nach einer kurzen Periode hämodynamischer Stabilität ein Rechtsherzversagen und einen kardiogenen Schock(713). Werden diese Patienten akut operiert, liegt die Letalität bei bis zu 75%(409, 717). Eine häufige Komplikation des zeitnahen chirurgischen VSD-

Verschlusses besteht im Ausriss der Patchnähte aufgrund der mechanischen Instabilität der Infarktgrenzzone, da sich noch keine Narbe formiert hat.

⇒ **Operative Versorgung:** Die operative Versorgung des VSD sollte möglichst eine vollständige Revaskularisation mit einschließen, wodurch sowohl die 30-Tage-Letalität als auch die Langzeitletalität während einer Nachbeobachtung von bis zu 4 Jahren relevant gesenkt werden (718).

⇒ **Studiendaten:** Die Ergebnisse kontemporärer Register-Daten zum chirurgischen Verschluss des VSD zeigt die Tabelle 8.4./I.

• **Interventioneller VSD-Verschluss:**

⇒ Aufgrund der positiven Erfahrungen beim interventionellen ASD-Verschluss wurde diese Technik für den Einsatz beim Infarkt-VSD weiterentwickelt; sie beruht im Wesentlichen auf der **Anpassung des Verschluss-Devices** an die Wanddicke des muskulären Ventrikelseptums von 10-12 mm. Die Implantation ist komplex, verschiedene Techniken sind beschrieben(719–722).

⇒ Die **Erfahrungen** mit dieser Methode (Tabelle 8.4.II.) sind im Vergleich zum chirurgischen Verschluss gegenwärtig noch limitiert. Mit zunehmender zeitlicher Distanz zum Infaktereignis scheint sich das Risiko dieser Methode - ähnlich wie beim chirurgischen Verschluss - zu verringern, was aber weniger ursächlich dem Zeitpunkt bzw. der Methode zuzuordnen ist als eher einem „Survival-of-the fittest“-Aspekt, nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass die besonders kranken Patienten früher versterben. Das ist analog zum chirurgischen Verfahren. Das interventionelle Vorgehen erscheint bei manchen Patienten auch geeignet, einen temporären oder teilweisen Verschluss bis zu einer endgültigen chirurgischen Versorgung zu ermöglichen.

⇒ **Outcome:** Bei den in Tab. 8.4.II. aufgeführten Studien mit insgesamt 273 Patienten betrug der Anteil der Schockpatienten 48 %. Bei 89 % der Patienten ließ sich der Occluder erfolgreich platzieren, ein primärer Verschluss erfolgte bei 78 %. Die 30-Tage- oder Krankenhaussterblichkeit belief sich auf 32 %, bei primärem Verschluss lag sie bei 29 %(722).

• **Operativ oder interventionell?**

⇒ Die Entscheidung über das Vorgehen - operativer oder interventioneller VSD-Verschluss - sollte im **Herz-Team** unter Beachtung der lokalen Expertise, der hämodynamischen Situation des Patienten, des Alters des Patienten und der Komorbiditäten des Patienten getroffen werden.

⇒ Ein Abwägen von interventioneller kathetergestützter Technik und Operation muss zudem die **anatomische Klassifizierung der Post-Infarkt-VSDs** berücksichtigen, welche die chirurgischen Ergebnisse nicht unwesentlich beeinflusst.

• **Konservatives Vorgehen:** In gewissen Situationen – z.B. bei infauster Prognose - ist auch ein konservatives Vorgehen zu rechtfertigen.

<p>Empfehlung 8.4.2.A. Post-Infarkt-Ventrikelseptumdefekt Patienten mit Infarkt-bedingtem Ventrikelseptumdefekt und kardiogenem Schock sollten einer raschen operativen oder interventionellen Versorgung zugeführt werden. Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
---	---------------

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 7.4.1.B.**

* **Leitlinien-Empfehlungen:** Die Europäische STEMI-Leitlinie(17) betont – ohne Empfehlungs- und ohne Evidenzgrad – dass bei Post-Infarkt-Ventrikelseptumdefekt mit kardiogenem Schock eine dringliche Intervention erforderlich ist; sie merkt aber auch an, dass

noch kein Konsens erzielt worden ist hinsichtlich des optimalen Zeitpunktes. Die **Amerikanische STEMI-Leitlinie**(176) empfiehlt die operative Revision in Kombination mit einer Koronarrevaskularisation mit einem Empfehlungsgrad I und einem Evidenzniveau B.

8.4.3. Ruptur der freien Ventrikelwand als Infarktkomplikation

Die Ruptur der freien Ventrikelwand ist eine seltene und meist unmittelbar letale Komplikation des transmuralen Myokardinfarktes, welche im SHOCK-Trial-Register bei IKS-Patienten in 1,4% der Fälle die Schockursache darstellte(41). Die Ventrikelruptur tritt i.d.R. 24 bis 36 Stunden nach dem Infarkt auf. Die Sterblichkeitsraten sind in der Größenordnung von 20 % – 75 %, abhängig vom Zustand des Patienten und von der Größe und Morphologie der Ruptur (736). Patienten mit akuter Tamponade im SHOCK-Trial-Register hatten eine verhältnismäßig geringe Sterblichkeit von 55%. Das dürfte einem gewissen Selektionsbias entsprechen, da nur Patienten eingeschlossen werden durften, die nicht unmittelbar an der Folge der freien Ruptur verstorben waren und noch eine gewisse hämodynamische Stabilität hatten. Die Verteilung auf Vorderwand- und Hinterwandinfarkte ist bei der Infarkt-bedingten Ruptur der freien Ventrikelwand etwa gleich(513, 737). Eine frühzeitige Revaskularisation soll das Auftreten dieser Infarktkomplikation reduzieren und so die sonst sehr hohe Letalität senken(738).

- **Klinik:** Die Ruptur der freien Wand führt zum Hämoperikard und zur raschen Perikardtampnade. Oft kommt es neuerlich zu starken Herzschmerzen und ST-Hebungen, mit sofortiger elektromechanischer Entkopplung. Am häufigsten führt der einzeitige Einriss zum Tode (akute Wandruptur); subakute Einrisse können jedoch ebenfalls als akute Tamponade, als großer Perikarderguss oder als chronisches Pseudoaneurysma imponieren und in seltenen Fällen auch ohne Operation überlebt werden (739; 740; 741; 742; 743).

- **Diagnostik:** Der akute Schock nach Infarkt mit Hämoperikard und Perikardtampnade muss immer an die Diagnose einer Ventrikelruptur denken lassen (741). Die alleinige Dokumentation von Perikardflüssigkeit - nach Infarkt häufig - reicht für die Diagnose der Wandruptur allerdings nicht aus, entscheidend ist der Nachweis echodichter Massen im Sinne eines Hämoperikards. Bei seltenen Formen der klinisch stummen oder nicht eindeutig diagnostizierbarer Ventrikelruptur kann das Kardio-MR zur Diagnosefindung beitragen(744, 745).

- **Therapeutisches Vorgehen:** Die sofortige operative Sanierung einer hämodynamisch relevanten Ruptur der freien Ventrikelwand ist das Vorgehen der Wahl (Empfehlung 8.4.3.A.), der eine sofortige Perikardpunktion zur vorübergehenden Stabilisierung bis zur baldigen Operation in Abhängigkeit vom klinischen Status vorausgehen kann(746, 747). In einzelnen Fällen kann ein konservatives Vorgehen oder eine perkutane Injektion von Fibrinkleber erwogen werden, allerdings ist die Selektion von geeigneten Patienten schwierig(746, 748, 749). Vergleichende Studien zur operativen, perkutanen oder konservativen Vorgehensweise liegen nicht vor.

Tabelle 8.4.I.
Studien zum chirurgischen VSD-Verschluss

Studie	Anzahl der Patienten	Jahr	Verschluss in Akutphase nach VSD-Detektion (<2 Wochen); n	Verschluss nach Akutphase nach VSD-Detektion (≥2 Wochen); n	30-Tage- oder Krankenhaus-Letalität; n (%)	Kardiogener Schock; n (%)	Erfolgreicher chirurgischer Verschluss (Kein Shunt)	Primärer VSD-Verschluss; N
Barker et al (2003) (718)	65	2003	n.a.	n.a.	19 (29)	35 (53)	52/ 65	65
Jeppson et al (2005) (723)	189	2005	189	0	77 (41)	n.a.	146/189	189
Mantovani et al (2006) (724)	50	2006	38	12	18 (36)	n.a.	37/ 50	50
Mehta et al (2008) (725)	297	2008	626	n.a.	244 (39)	297 (47)	n.a.	n.a.
Fukushima et al (2010) (726)	68	2010	58	10	24 (35)	25 (37)	46/ 68	68
Arnaoutakis et al (2012) (727)	2876	2012	1430	1446	1235 (43)	1475 (51)	n.a.	n.a.
Summe	3545		2341	1468	1617 (37%)	1832 (47%)	281/372	372

Legende zu Tabelle 8.4.I.: n.a. = nicht angegeben; VSD = Ventrikelseptumdefekt.

Tabelle 8.4.II.**Übersicht publizierter Register-Studien zum interventionellen Verschluss des Infarkt-bedingten VSD**

Studie	Patienten	Jahr	Alter (Jahre) (Bereich)	Verschluss <2 Wochen; n/N (%) ⁸ [Tage]	Verschluss ≥2 Wochen; n/N (%) [Tage]	Device Typ
Assenza et al (2013) (728)	30	2013	67±8 (-)	k.A. [k.A.]	k.A. [k.A.]	1988-1997: Clamshell device™; 1994-2008 CardioSEAL™; nach 2001: StarFlex™.
Ahmed et al (2008) (729)	5	2008	72, IQR 66-76 (66-76)	2/5 (40%) [6±6 Tage]	3/5 (60%) [48±6 Tage]	Amplatzer™ post infarction muscular VSD occluder
Bialkowski et al (2007) (730)	19	2007	66±9 (51-81)	1/19 (5%) [k.A.]	18/19 (95%) [Bereich ~24-84 Tage]	17 Amplatzer™ atrial septal occluder; 2 Amplatzer™ muscular VSD occlude; 2 Amplatzer™ post infarction muscular VSD occlude.
Calvert et al (2014) (731)	53	2014	72±11 (-)	29/53 (55%) [k.A.]	24/53 (45%) (k.A.)	17 Amplatzer™ muscular VSD occlude; 34 Amplatzer™ post infarction muscular VSD occlude; 2 andere.
Demkow et al (2005) (732)	11	2005	68(±-) (52-81)	1/11 (9%) [Tag 2]	10/11 (91%) [131±154 Tage]	Amplatzer™ atrial septal occlude.
Holzer et al (2004) (719)	18	2004	75, IQR 52-86 (52-86)	5/18 (28%) [bis 6 Tage]	13/18 (72%) [Bereich 14-95 Tage]	Amplatzer™ post infarction muscular VSD occlude.
Maltais et al (2009) (407)	12	2009	68±9 (52-85)	12/12 (100%) [4.0±4.4 Tage]	0/12 (0%)	Amplatzer™ post infarction muscular VSD occlude.
Marinakis et al (2007) (733)	8	2007	76±6 (67-83)	6/8 (75%) [k.A.]	2/8 (25%) [k.A.]	Amplatzer™ muscular VSD occlude.
Martinez et al (2007) (734)	5	2007	66±16 (51-88)	3/5 (60%) [k.A.]	2/5 (40%) [k.A.]	2 Amplatzer™ atrial septal occlude; 3 Amplatzer™ post infarction muscular VSD occlude; 1 Amplatzer™ muscular VSD occlude.
Thiele et al (2009) (721)	29	2009	71±8 (58-84)	29/29 (100%) [1 [IQR 1-3] Tage]	0/29 (0%)	Amplatzer™ atrial septal occluder/Amplatzer™ muscular VSD occlude.
Trivedi et al (2015) (735)	6	2015	75, IQR 76-85 (-)	k.A. [k.A.]	k.A. [k.A.]	Amplatzer™ atrial septal occlude; Amplatzer™ post infarction muscular VSD occlude; Amplatzer™ muscular VSD occlude; Amplatzer™ cribriform occlude.
Xu et al (2014) (735a)	42	2014	65±4 (-)	9/42 (21%) [7 [IQR 5-12] Tage]	33/42 (79%) [30 [IQR 18-86] Tage]	Amplatzer™ post infarction muscular VSD occlude; modified double disc occluder (Shanghai Shape Memory Alloy Material Co., Ltd, Shanghai, China).
Demkow et al (2005) (735b)	11	2005	68(±-) (52-81)	1/11 (9%) [Tag 2]	10/11 (91%) [131±154 Tage]	Amplatzer™ atrial septal occlude.
Zhu et al (2013) (735b)	35	2013	65, IQR 57-72 (-)	13/35 (37%) [5 [IQR 2-7] Tage]	22/35 (63%) [23 [IQR 18-36] Tag]	Amplatzer™ post infarction muscular VSD occlude; modified double disc occluder (Shanghai Shape Memory Alloy Material Co., Ltd, Shanghai, China).
Summe	273			110/237 (46%)	127/237 (54%)	

Legende zur Tabelle 8.4.II.: IQR = Interquartilenbereich. k.A. = keine Angabe. Modifiziert nach(722).

Empfehlung 8.4.3.A. Ruptur der freien Ventrikelwand Nach Diagnosestellung einer hämodynamisch relevanten Infarkt-bedingten Ruptur der freien Ventrikelwand und kardiogenem Schock soll die sofortige operative Sanierung angestrebt werden. Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten	↑↑ / EK
---	---------

* **KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 7.4.2.A.**

* **Leitlinien-Empfehlungen:** Die Europäische STEMI-Leitlinie(17) sieht als Therapieziel die Perikardpunktion mit nachfolgender sofortiger Operation (Perikard-Patch oder anderes Material).

8.4.3. Ruptur der freien Ventrikelwand als Infarkt komplikation

Die Ruptur der freien Ventrikelwand ist eine seltene und meist unmittelbar letale Komplikation des transmuralen Myokardinfarktes, welche im SHOCK-Trial-Register bei IKS-Patienten in 1,4% der Fälle die Schockursache darstellte(41). Die Ventrikelruptur tritt i.d.R. 24 bis 36 Stunden nach dem Infarkt auf. Die Sterblichkeitsraten sind in der Größenordnung von 20 % – 75 %, abhängig vom Zustand des Patienten und von der Größe und Morphologie der Ruptur (736). Patienten mit akuter Tamponade im SHOCK-Trial-Register hatten eine verhältnismäßig geringe Sterblichkeit von 55%. Das dürfte einem gewissen Selektionsbias entsprechen, da nur Patienten eingeschlossen werden durften, die nicht unmittelbar an der Folge der freien Ruptur verstorben waren und noch eine gewisse hämodynamische Stabilität hatten. Die Verteilung auf Vorderwand- und Hinterwandinfarkte ist bei der Infarkt-bedingten Ruptur der freien Ventrikelwand etwa gleich(513, 737). Eine frühzeitige Revaskularisation soll das Auftreten dieser Infarkt komplikation reduzieren und so die sonst sehr hohe Letalität senken(738).

- **Klinik:** Die Ruptur der freien Wand führt zum Hämoperikard und zur raschen Perikardtamponade. Oft kommt es neuerlich zu starken Herzschmerzen und ST-Hebungen, mit sofortiger elektromechanischer Entkopplung. Am häufigsten führt der einzeitige Einriss zum Tode (akute Wandruptur); subakute Einrisse können jedoch ebenfalls als akute Tamponade, als großer Perikarderguss oder als chronisches Pseudoaneurysma imponieren und in seltenen Fällen auch ohne Operation überlebt werden (739; 740; 741; 742; 743).

- **Diagnostik:** Der akute Schock nach Infarkt mit Hämoperikard und Perikardtamponade muss immer an die Diagnose einer Ventrikelruptur denken lassen (741). Die alleinige Dokumentation von Perikardflüssigkeit - nach Infarkt häufig - reicht für die Diagnose der Wandruptur allerdings nicht aus, entscheidend ist der Nachweis echodichter Massen im Sinne eines Hämoperikards. Bei seltenen Formen der klinisch stummen oder nicht eindeutig diagnostizierbarer Ventrikelruptur kann das Kardio-MR zur Diagnosefindung beitragen(744, 745).

- **Therapeutisches Vorgehen:** Die sofortige operative Sanierung einer hämodynamisch relevanten Ruptur der freien Ventrikelwand ist das Vorgehen der Wahl (Empfehlung 8.4.3.A.), der eine sofortige Perikardpunktion zur vorübergehenden Stabilisierung bis zur baldigen Operation in Abhängigkeit vom klinischen Status vorausgehen kann(746, 747). In einzelnen Fällen kann ein konservatives Vorgehen oder eine perkutane Injektion von Fibrinkleber erwogen werden, allerdings ist die Selektion von geeigneten Patienten schwierig(746, 748, 749). Vergleichende Studien zur operativen, perkutanen oder konservativen Vorgehensweise liegen nicht vor.

Empfehlung 8.4.3.A. Ruptur der freien Ventrikelwand	↑↑ / EK
--	---------

Nach Diagnosestellung einer hämodynamisch relevanten Infarkt-bedingten Ruptur der freien Ventrikelwand und kardiogenem Schock soll die sofortige operative Sanierung angestrebt werden.	
---	--

Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten

* **KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 7.4.2.A.**

* **Leitlinien-Empfehlungen:** Die Europäische STEMI-Leitlinie(17) sieht als Therapieziel die Perikardpunktion mit nachfolgender sofortiger Operation (Perikard-Patch oder anderes Material).

8.4.4. Akute hochgradige Mitralsuffizienz als Infarkt komplikation

● Die **schwere akute Mitralsuffizienz**(743).war im SHOCK- Trial-Register in 6.9 % der Fälle die Ursache eines IKS(41). Sie ist in zwei Drittel der Fälle Folge eines inferioren / Hinterwandinfarktes mit Dysfunktion des posteromedialen Papillarmuskels und in einem Drittel Folge eines Vorderwandinfarktes(743, 750).

⇒ **Ätiologie und Klinik:** Eine akute ischämische Mitralklappeninsuffizienz kann verursacht sein durch:

→ **Linksventrikuläres globales oder regionales Remodelling;**

→ **Papillarmuskeldysfunktion:** Meistens handelt es sich um eine Papillarmuskeldysfunktion mit konsekutivem Lungenödem und/oder kardiogenem Schock.

→ **Papillarmuskelruptur (partiell oder komplett):** Die partielle oder komplette Papillarmuskelruptur ist 6 - 12 mal häufiger im posteromedialen Papillarmuskel, da dieser nur von einer Arterie versorgt wird(743, 750, 751). Bei kompletter Ruptur versterben die Patienten ohne Operation meist innerhalb von Stunden.

→ **Akute systolische anteriore Bewegung (SAM) der Mitralklappe.**

⇒ **Diagnostik:**

→ **Echokardiographisch** lässt sich die Diagnose stellen und der Schweregrad der Mitralsuffizienz festlegen; der linke Vorhof wird dabei üblicherweise allenfalls leicht vergrößert gefunden.

→ Das **nicht obligate PAK-Monitoring** zeigt hohe v-Wellen in der PAOP-Kurve und kann einen VSD auch durch einen fehlenden O₂-Sättigungssprung von RA zu PA differentialdiagnostisch ausschließen. Die ventrikulären Füllungsdrucke können bei der Therapiesteuerung hilfreich sein.

→ Das typische **apikale systolische Geräusch** kann wegen des abrupt angestiegenen hohen linksatrialen Druckes fehlen.

→ Im **Röntgenbild des Thorax** findet sich die Lungenstauung nicht selten nur unilateral.

⇒ **Therapeutisches Vorgehen:**

→ **Operationsindikation** (Empfehlung 8.4.4.A.): Bei der akuten ischämischen Mitralklappeninsuffizienz benötigt im Regelfall nur die akute Papillarmuskelruptur eine sofortige Operation. Andere Ursachen, wie globales oder regionales linksventrikuläres Remodelling können sich nach Revaskularisation und Erholung der linksventrikulären Funktion oft positiv auf die Mitralklappeninsuffizienz auswirken. Entsprechend wurden im SHOCK-Trial-Register nur 46% der Patienten mit ischämischer Mitralklappeninsuffizienz operiert(41). Es liegen keine prospektiv-randomisierten Studien zum chirurgischen Vorgehen versus konservativer Therapie oder auch MitraClip vor. Im Gegensatz zum VSD involvieren beim chirurgischen Verfahren die Nähte nicht das nekrotische Myokard. Daher ist die Letalität beim chirurgischen Vorgehen auch geringer(41).

→ **Akute Papillarmuskelruptur:** Die Unvorhersehbarkeit der plötzlichen hämodynamischen Verschlechterung mit nachfolgendem Tod bei der akuten Papillarmuskelruptur erfordert – trotz Fehlens randomisierter Studien - eine umgehende Operation(17), obwohl eine mögliche initiale hämodynamische Verbesserung mit einer IABP denkbar wäre(17). Aufgrund der breit durchgeführten frühen Revaskularisierung ist die Inzidenz mechanischer Infarkt-Komplikationen in den letzten Jahren deutlich gesunken, so dass es in der aktuellen Literatur nur vereinzelte Fallserien über die Ergebnisse des Klappenersatzes bzw. der chirurgischen Klappenrekonstruktion(752) gibt: Die Krankenhausletalität wird dabei in der Regel zwischen 20 und 40% angegeben(17, 753, 754).

→ **Perkutanes Vorgehen:** Vor kurzem wurden auch die ersten perkutanen Therapieansätze mit dem MitraClip-System für die Behandlung der akuten ischämischen Mitralklappeninsuffizienz mit IKS berichtet. Allerdings ist die derzeitige Evidenz noch limitiert(755). Der perkutane Ansatz bleibt daher selektionierten Einzelfällen nach interdisziplinärer Entscheidung im Herz-Team vorbehalten(756).

<p>Empfehlung 8.4.4.A. Akute hochgradige Mitralinsuffizienz</p> <p>Bei Auftreten einer Infarkt-bedingten akuten Mitralinsuffizienz relevanten Ausmaßes und kardiogenem Schock soll eine rasche operative Versorgung durchgeführt werden.</p> <p>Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>↑↑↑ / EK</p>
---	-----------------

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 8.4.4.A.**

* **Leitlinien-Empfehlungen:** Die Unvorhersehbarkeit der plötzlichen hämodynamischen Verschlechterung mit nachfolgendem Tod bei der akuten Papillarmuskelruptur erfordert – trotz Fehlens randomisierter Studien - eine **umgehende Operation**(17), obwohl eine mögliche initiale hämodynamische Verbesserung mit einer IABP denkbar wäre(17).

* Aufgrund der breit durchgeführten frühen Revaskularisierung ist die Inzidenz mechanischer Infarkt-Komplikationen in den letzten Jahren deutlich gesunken, so dass es in der aktuellen Literatur nur vereinzelte Fallserien über die Ergebnisse des Klappenersatzes bzw. der chirurgischen Klappenrekonstruktion(752) gibt: Die Krankenhausletalität wird dabei in der Regel zwischen 20 und 40% angegeben(17, 753, 754).

* Vor kurzem wurden auch die ersten **perkutanen Therapieansätze** mit dem MitraClip-System für die Behandlung der akuten ischämischen Mitralklappeninsuffizienz mit IKS berichtet. Allerdings ist die derzeitige Evidenz noch limitiert(755). Der perkutane Ansatz bleibt daher selektionierten Einzelfällen nach interdisziplinärer Entscheidung im Herz-Team vorbehalten(756).

8.5 MODS, SIRS, Sepsis/septischer Schock

Offensichtlich steht beim IKS initial die hochgradige Pumpfunktionseinschränkung ganz im Vordergrund des Geschehens. Dennoch spielen das Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS) und das Systemische Inflammations-Reaktions-Syndrom (SIRS) im weiteren Verlauf häufig eine prognosebestimmende Rolle. Nicht selten wird die Situation auch noch durch eine sich entwickelnde Sepsis bzw. einen septischen Schock kompliziert.

8.5.1. Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS)

Unter dem Begriff „Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom“ (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, MODS) werden die komplexen Organfunktionseinschränkungen, -fehlfunktionen und -ausfälle sowie die gestörte Organkommunikation infolge einer autonomen Dysfunktion zusammengefasst, welche infolge eines Schocks, eines nichtentzündlichen Systemischen Inflammations-Reaktions-Syndroms (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) oder einer Sepsis auftreten können(757, 758)

• Quantifizierung des MODS-Schweregrades

Das prognoserelevante Ausmaß des MODS-Schweregrades lässt sich anhand von Scores quantifizieren: APACHE II/III Score = „*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*“ Score II/III (759, 760), SAPS II = „*Simplified Acute Physiology Score*“ II (761) und SOFA = „*Sepsis-related / Sequential Organ Failure Assessment*“ Score (762). Diese Scores korrelieren mit der Prognose des kritisch Kranken, sowohl bei Aufnahme auf die ITS gemessen – wie ursprünglich konzipiert – als auch, wenn sie seriell bestimmt werden(763–765). Der SOFA-Score (Tab. 8.5.I.) war ursprünglich zur Evaluierung von Sepsispatienten entwickelt worden(762); da er diese gute prognostische Abschätzung jedoch nicht nur bei Sepsispatienten besitzt, sondern generell bei kritisch kranken Intensivpatienten, wurde er von „*Sepsis-related Organ Failure Assessment*“ Score in „*Sequential Organ Failure Assessment*“ Score umbenannt(766). So beträgt bei einem SOFA-Score-Punktwert (Tab. 8.5.I.) von im Mittel 3,1 die Letalität 3,2 %, bei 10,1 25,5 %, bei 16,4 61,3 % und bei 21,3 91,3 %(767). Auch für Patienten mit akuten Herz-Kreislaufkrankungen besitzt der SOFA-Score in Bezug auf Krankenhaus-Sterblichkeit eine sehr gute Trennschärfe (AUC der ROC-Kurve = 0,91 für „total maximum SOFA score“), mit einem RR von 13,2 für einen Cut-off-Wert von ≤ 6 vs. >6 (768). Organbeteiligung, Zahl der betroffenen Organe und Dauer des MODS können erheblich variieren. Beim IKS besitzt der MODS-Schweregrad – gemessen mit dem APACHE II/III Score oder dem SAPS – eine stärkere Korrelation mit dem Sterberisiko als hämodynamische Parameter (389, 769, 770) (Abb. 8.5.I. und Tabelle 8.5.II.).

• **Prognoserelevante akute Organdysfunktionen**(27, 771–777) des IKS-Patienten lassen sich einfach und aussagekräftig beschreiben anhand des

⇒ **SOFA-Score** für Lungen, Nervensystem, Herz-Kreislauf, Leber, Gerinnung und Nieren (Tab. 8.5.I.). Bei Sepsispatienten besitzen die SOFA-ermittelte neurologische (OR 1,86; $p < 0,001$), respiratorische (OR 1,43; $p < 0,001$) und kardiale (OR 1,31; $p < 0,001$) Dysfunktion für die Krankenhaus-Sterblichkeit den höchsten Stellenwert (778, 779)

⇒ Für das **Akute Nierenversagen** (AKI, „*Acute Kidney Injury*“ (772, 776, 780) empfiehlt sich die KDIGO-Klassifikation (Tab. 8.5.III).

⇒ Zu **Organdysfunktionen der Leber und des Gastrointestinaltrakts**(776, 781) (Kap. 9.3. und 9.4).

Tab. 8.5.I.

„Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score

Organ-System	SOFA Score 1	SOFA Score 2	SOFA Score 3	SOFA Score 4
Lungen PaO ₂ / FiO ₂ in mm Hg	< 400	< 300	< 200 & maschinell beatmet	< 100 & maschinell beatmet
Nervensystem Glasgow Coma Scale (Punkte)	13 – 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Herz-Kreislauf MAP oder Vasopressoren- pressoren-Gabe in mm Hg bzw. µg x kg ⁻¹ x min ⁻¹	MAP < 70 mm Hg	Dop (≤ 5) oder Dob (jedwede Dosierung)	Dop (> 5) oder Adr (≤ 0,1) oder NA (≤ 0,1)	Dop (> 15) oder Adr (> 0,1) oder NA (> 0,1)
Leber Bilirubin in mg x dl ⁻¹ [µmol x l ⁻¹]	1, - 1,9 [> 20 – 32]	2,0 – 5,9 [33 – 101]	6,0 -11,9 [102 – 204]	> 12,0 [> 204]
Gerinnung Thrombozyten(10 ³ x l ⁻¹)	< 150	< 100	< 50	< 20
Nieren Kreatinin oder (Urinfluss) in mg x dl ⁻¹ [µmol x l ⁻¹] oder (ml x Tag ⁻¹)	1,2 – 1,9 [110-170]	2,0 – 3,4 [171 – 299]	3,5 – 4,9 [300-440] oder (< 500)	> 5,0 [> 440] oder (< 200)

Legende zu Tabelle 8.5.1.I.: Der SOFA-Score verwendet zur Charakterisierung der einzelnen Organdysfunktionen jeweils einen Prognose-validierten Parameter. Adr = Adrenalin; Dob = Dobutamin; Dop = Dopamin; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; NA = Noradrenalin. Nach(762).

⇒ Für die **Organdysfunktion „Gerinnung“** empfiehlt sich die SOFA-Klassifikation (Tab. 8.5.I). Weitere Parameter sind:

→ Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl ≤ 100.000 x mm⁻³,

→ INR > 1,5,

→ aPTT > 60 sec.

→ Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunnunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.

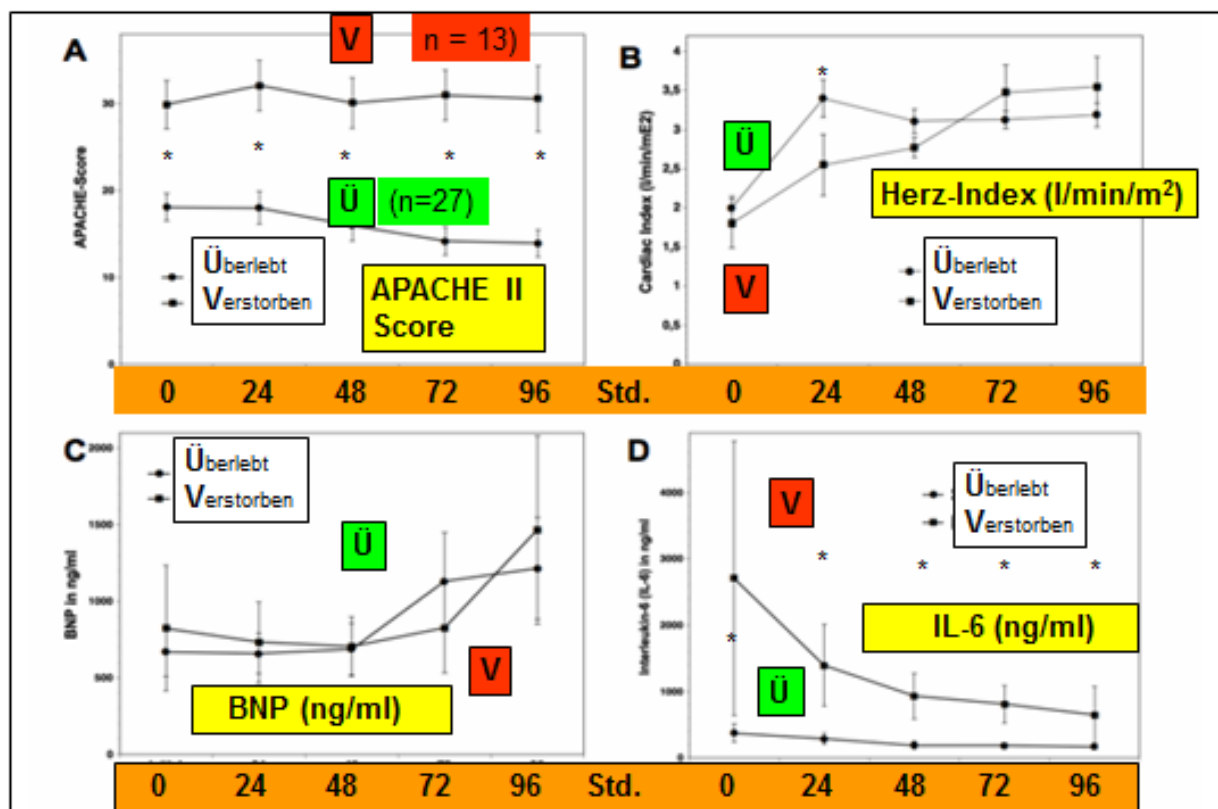
⇒ **Organdysfunktion „Stoffwechsel“**

→ „Base excess“ ≤ - 5 mmol x l⁻¹ oder

→ Laktatkonzentration > 1,5-fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs.

Abb. 8.5.I.

Prognoseparameter bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock



Legende zur Abbildung 8.5.1.: Die Abbildung zeigt folgende Prognosemarker bei überlebenden ($n = 27$; ausgefüllte Kreise) und nicht-überlebenden ($n = 13$; ausgefüllte Quadrate) Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock und primärer perkutaner Koronarintervention (Abszisse: Std.). A: APACHE II Score (Schweregrad der Erkrankung); B: Herz-Index (Herzfunktion); C: Plasmaspiegel des B-Typ-natriuretischen Peptids (BNP) (Pumpfunktionseinschränkung); D: Serumspiegel des Interleukin-6 (IL-6) (systemische Inflammation). * signifikant ($p < 0,05$). Modifiziert nach(389).

- ⇒ **Organdysfunktion „Gehirn“**
 - Eingeschränkte Vigilanz,
 - Desorientiertheit,
 - Unruhe,
 - Delirium.

Auf spezifische Aspekte der Therapie einzelner Organdysfunktionen bei IKS wird in Kapitel 9 eingegangen.

8.5.2. Systemisches Inflammations-Reaktions-Syndrom (SIRS)

Die zum Krankheitsbild des SIRS führenden Insulte können nichtinfektiöser oder infektiöser Genese (mikrobiologischer Keimnachweis oder klinische Infektionskriterien) sein. Bei infektiöser Genese spricht man in der Regel von der "Sepsis", bei nichtinfektiöser Genese von "SIRS".

• SIRS-Kriterien

Das Systemische Inflammations-Reaktions-Syndrom (SIRS) ist definiert als eine systemisch-entzündliche Reaktion auf verschiedene schwere klinische Insulte, charakterisiert durch zwei oder mehrere der folgenden, allerdings relativ unspezifischen Symptome (771, 782):

- ⇒ Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($< 36^{\circ}\text{C}$), bestätigt durch eine rektale, intranasale oder vesikale Messung;
- ⇒ Tachykardie: Herzfrequenz $> 90 \text{ x min}^{-1}$;
- ⇒ Tachypnoe (Frequenz $\geq 20 \text{ x min}^{-1}$) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa} / < 33 \text{ mm Hg}$);
- ⇒ Leukozytose ($> 12.000 \text{ x mm}^{-3}$) oder Leukopenie ($< 4.000 \text{ x mm}^{-3}$) oder $> 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild.

Tabelle 8.5.II.
Prognostische Biomarker bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock.

Biomarker	AUC / p (389)	AUC / p (770)
Hämodynamik		
Herzindex	0,771 (p = 0,088)	0,742 (p = 0,025)
Cardiac Power Index	0,502 (p = 0,987)	0,674 (p = 0,149)
BNP		
ProBNP		
MODS		
APACHE II Score	0,850 (p < 0,001)	0,873 (p < 0,001)
SAPS		
SIRS		
IL-6	0,769 (p = 0,011)	0,747 (p = 0,025)
CRP		0,502 (p = 0,987)

Legende zu Tab. 8.5.II.: Die Biomarker wurden initial bei Diagnosestellung „IKS“ ermittelt. Angegeben sind „Area under the Curve“(AUC)-Werte von ROC-Kurven von 40 (389) bzw. 30 Patienten(770) sowie die zugehörigen p-Werte („p“).

Herzindex in $\text{l x min}^{-1} \text{ x m}^{-2}$; Cardiac Power Index in W x m^{-2} ; BNP = B-Typ natriuretisches Peptid, Plasmaspiegel in ng x mL^{-1} ; ProBNP = Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; Plasmaspiegel in pg x mL^{-1} ; APACHE II Score = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score; SAPS = Simplified Acute Physiology Score; IL-6 = Interleukin-6, Serumspiegel in ng x mL^{-1} ; CRP = C-reaktives Protein, Serumspiegel in mg x l^{-1} .

• SIRS bei IKS-Patienten

⇒ **Biomarker:** Das Ausmaß des SIRS lässt sich bei IKS-Patienten mittels Biomarker anhand erhöhter / erniedrigter Blutspiegel pro- und anti-inflammatorischer Mediatoren, insbesondere der Zytokine (Abb 8.5.II.) beschreiben (8, 373, 389, 786).

⇒ **Häufigkeit:** Bei etwa 20 % (787) der Patienten mit IKS muss mit dem Auftreten eines SIRS (7, 371, 380, 788) gerechnet werden, drei Viertel dieser Patienten zeigen eine positive Blutkultur und damit formal eine Sepsis; die Sterblichkeit der Blutkultur-positiven Patienten liegt mehr als doppelt so hoch wie die der Nicht-SIRS-Schockpatienten (787). Hämodynamisch fallen diese Patienten durch inadäquat niedrige systemische Gefäßwiderstände auf (1051 (862-1486) vs 1402 (1088 - 1807) dyn x s x cm^{-5} (787)).

⇒ **Prokalzitonin:** Bei etwa jedem vierten Patienten mit IKS ohne zusätzliche Infektion muss mit einem erhöhten, üblicherweise auf eine Sepsis / einen septischen

Tabelle 8.5.III.**Klassifikation des Akuten Nierenversagens nach KDIGO(772)**

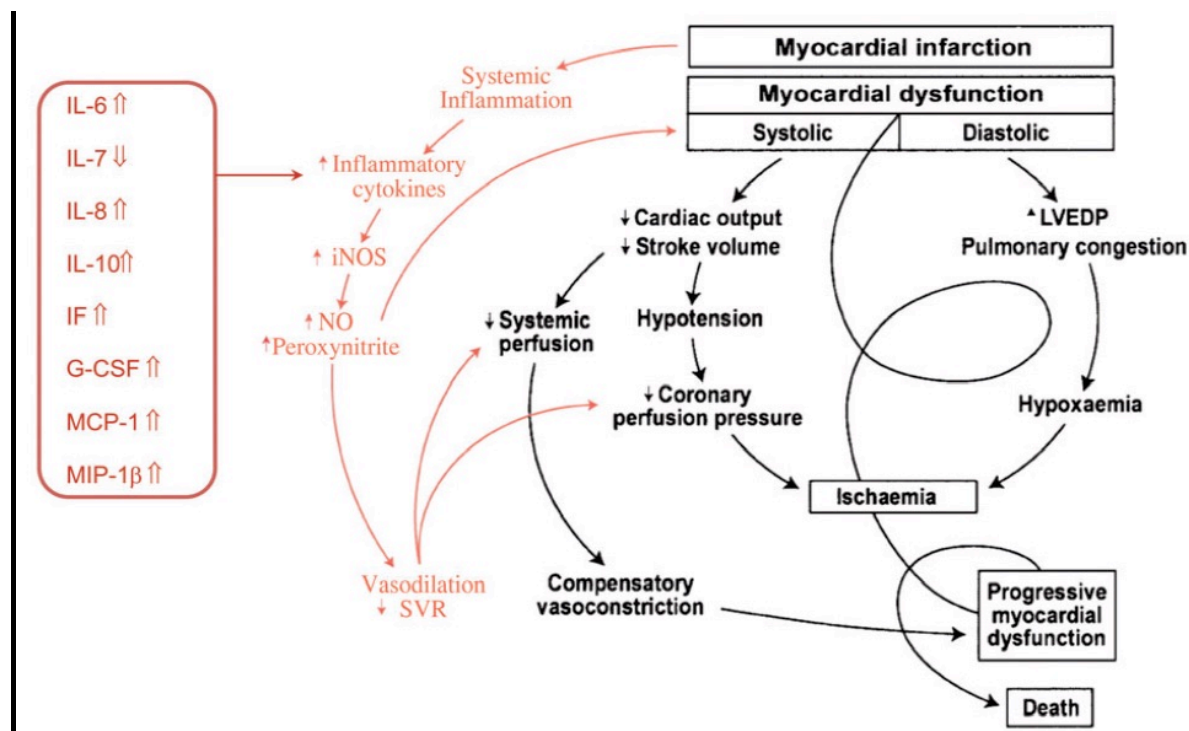
AKI Klassifizierung	Serumkreatinin-Kriterien	Urinfluss-Kriterien
AKI I	Anstieg um $\geq 0,3 \text{ mg x dl}^{-1}$ [$\geq 26,4 \text{ } \mu\text{mol x l}^{-1}$] oder Anstieg auf das 1,5 – 1,9-fache des Ausgangswertes	Oligurie $< 0,5 \text{ ml x kg}^{-1} \text{ KG x h}^{-1}$ für 6 – 12 h
AKI II	Anstieg auf das 2,0 – 2,9-fache des Ausgangswertes	Oligurie $< 0,5 \text{ ml x kg}^{-1} \text{ KG x h}^{-1}$ für $\geq 12 \text{ h}$
AKI III	Anstieg auf das $\geq 3,0$-fache des Ausgangswertes oder Anstieg $\geq 4,0 \text{ mg x dl}^{-1}$ [$\geq 354 \text{ } \mu\text{mol x l}^{-1}$], oder RRT-Behandlung	Oligurie $< 0,3 \text{ ml x kg}^{-1} \text{ KG x h}^{-1}$ für $\geq 24 \text{ h}$ oder Anurie für $\geq 12 \text{ h}$
AKI III (Patienten $< 18 \text{ Jahre}$)	eGFR-Abnahme auf $< 35 \text{ ml x min}^{-1} \text{ x } 1,73 \text{ m}^{-2}$	

Legende zu Tabelle 8.5.III.: Das Akute Nierenversagen (AKI) ist definiert als entweder „Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 0,3 \text{ mg x dl}^{-1}$ ($\geq 26,5 \text{ } \mu\text{mol x l}^{-1}$) innerhalb von 48 h“ oder „Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 1,5$ -fache des Ausgangswertes bekanntermassen oder vermutlich innerhalb der letzten 7 Tage“ oder „Oligurie $< 0,5 \text{ ml x kg}^{-1} \text{ x h}^{-1}$ für 6 h. Die AKI-Klassifizierung wird auch als Acute Kidney Injury Network(783) Score (AKIN-Score) bezeichnet (784). AKI = Akutes Nierenversagen („Acute Kidney Injury“); eGFR = geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate; KG = Körpergewicht; RRT = Nierenersatztherapie („Renal Replacement Therapy“). Nach(780, 785).

Schock hinweisenden Plasmaspiegel des Procalcitonin (PCT) von $> 2 \text{ ng x ml}^{-1}$ gerechnet werden(789), derjenigen Schwelle, welche die Diagnose einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks sehr wahrscheinlich macht. Für diese PCT-Erhöhung scheint der Schockzustand und nicht der Herzinfarkt bzw. das ACS verantwortlich zu sein, da bei Patienten mit ACS bzw. STEMI nur diejenigen mit IKS erhöhte PCT-Spiegel zeigen, mit Werten (Median; 25%-75%-Perzentile; ng x ml^{-1}) von 6,6; 1,1 - 35,9 bei Patienten mit IKS, 0,05; 0,04 - 0,19 bei STEMI-Patienten ohne Schock und 0,04; 0,03 - 0,05 bei Patienten mit NSTEMI / instabiler Angina(790). Eine mögliche Erklärung für diese PCT-Erhöhung trotz Fehlens einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks ist die bakterielle Translokation im Rahmen des Schockgeschehens mit Einschwemmung von Endotoxin / Bakterien in den Kreislauf(791–793). Ein PCT-Anstieg scheint auf drohende Komplikationen (MODS, Tod) hinzuweisen(786, 790). Zur Diagnosestellung einer Sepsis / eines septischen

Schocks mittels PCT bei IKS-Patienten wurde anstelle der üblichen Schwelle von 2 ng x ml⁻¹ ein Cut-off von 10 ng x ml⁻¹ empfohlen(789).

Abbildung 8.5.II. Prognose-relevante Komponenten des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks.



Legende zu Abbildung 8.5.II.: Zusätzlich zur ausgeprägten systolischen und diastolischen Dysfunktion des Herzens, welche sowohl Makrozirkulation als auch Mikrozirkulation schwer beeinträchtigen, kann sich ein schweres SIRS und sogar eine Sepsis entwickeln, und diese können ein MODS zur Folge haben. Die aufgeführten pro- und antiinflammatorischen Zytokine und weiteren Mediatoren besitzen in Bezug auf das Überleben prognostische Bedeutung, mit entweder höheren (↑) oder niedrigeren (↓) Serumspiegeln bei überlebenden im Vergleich zu nicht-überlebenden IKS-Patienten. G-CSF = Granulozyten-koloniestimulierender Faktor; IF = Interferon; IL = Interleukin; MCP = Monozyten-chemotaktischer Faktor; MIP = Makrophagen-inflammatorisches Protein. Aus(380).

⇒ Anti-inflammatorische Therapie:

→ Die **TRIUMPH-Studie** mit Einsatz des Argininanalogon L-N(G)-Monomethylarginin (L-NMMA, Tilarginine) zur Hemmung der Stickoxid-Synthasen zeigte bei IKS-Patienten keinen günstigen Effekt(3).

→ Eine **Kasuistik**(794) beschreibt beim kombinierten Einsatz von ECMO und einem **Hämabsorptions-System (CytoSorb®)** bei einem herzchirurgischen Patienten mit kardiogen-septischem Schock eine Abnahme der IL-6-, CRP- und PCT-Spiegel in Verbindung mit einer Reduktion des Vasopressorenverbrauchs.

→ Zur Dokumentation der Behandlungsergebnisse mit dem Cyto-Sorb®-Adsorber-System bei Intensivpatienten ist ein internationales Register etabliert worden (795).

→ Auch wenn kein direkter Zusammenhang mit dem IKS besteht, so sind die positiven Ergebnisse der **CANTOS-Studie**(374) von Interesse: Patienten nach

Herzinfarkt mit fortbestehender systemischer Entzündung ($\text{CRP} \geq 2 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$) wurden mit dem Interleukin-1 β -Antikörper Canakinumab behandelt. Innerhalb von 48 Monaten wurde der kombinierte Endpunkt kardiovaskulärer Ereignisse (nichtletaler Herzinfarkt und Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) um ca 15 % gesenkt. In Anbetracht der hohen Inflammations-Last des Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schocks wären Canakinumab-Studien mit IKS-Patienten sowohl in der Akutphase als auch nach überlebtem IKS von Interesse.

8.5.3. Sepsis

• Die neuen Sepsis-Definitionen

Aufgrund der großen Unschärfe der bisherigen Sepsis-Definitionen(771) hat eine amerikanisch-europäische Expertengruppe neue Definitionen für die Sepsis und den septischen Schock vorgeschlagen(796–798). Die neue Sepsis-Definition verzichtet auf die SIRS-Kriterien als integralem Bestandteil der Sepsis-Diagnose.

⇒ Die **Sepsis** ist nun definiert als die lebensbedrohliche Organdysfunktion, verursacht durch eine fehlregulierte Patientenantwort auf eine Infektion, erkennbar als akute Zunahme des SOFA-Score (Tab. 8.5.I.) um mindestens zwei Punkte (Krankenhaus-Sterblichkeit > 10 %)(798).

⇒ Der **septische Schock** ist nun definiert als eine Sepsis-Untergruppe mit besonders tiefgreifenden zirkulatorischen, zellulären und metabolischen Abnormalitäten, verbunden mit einem größeren Krankenhaus-Sterblichkeitsrisiko > 40 % als bei der Sepsis. Patienten mit septischem Schock können klinisch identifiziert werden durch die Notwendigkeit einer Vasopressorengabe, um einen arteriellen Mitteldruck von $\geq 65 \text{ mm Hg}$ aufrecht zu erhalten und durch einen Serum-Laktatspiegel $> 2 \text{ mMol} \times \text{l}^{-1}$ ($> 18 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$), ohne Vorliegen einer Hypovolämie(798).

⇒ **quickSOFA (qSOFA)**: Außerhalb des Krankenhauses, in der Notaufnahme und auf Krankenhaus-Allgemeinstationen können Patienten mit Sepsis-Verdacht und demzufolge ungünstiger Prognose daran erkannt werden, dass sie mindestens zwei der drei Kriterien des quickSOFA (qSOFA) erfüllen(798).

→ Atemfrequenz $\geq 22 \times \text{min}^{-1}$,

→ veränderter Bewusstseinszustand,

→ systolischer Blutdruck $\leq 100 \text{ mm Hg}$.

⇒ **Sepsis-Leitlinien weiterhin gültig!** Da die Komponente „lebensbedrohliche Organdysfunktion“ der neuen Sepsis-Definition der bisherigen Definition der „schweren Sepsis“ sehr nahe steht und an der hämodynamischen Charakterisierung des septischen Schocks nichts Wesentliches geändert worden ist, haben die Therapieempfehlungen der Sepsis-Leitlinien(63) für die schwere Sepsis und den septischen Schock weiterhin ihre Gültigkeit.

• Die Sepsis des IKS-Patienten

⇒ **Kombination von kardiogenem und septischem Schock:** Zumindest bei jedem sechsten Patienten mit IKS kommt es nach alter Sepsis-Definition während des Krankheitsverlaufes zur Ausbildung einer Sepsis (Sepsis ohne Organversagen), einer schweren Sepsis (Sepsis mit Organversagen) oder eines septischen Schocks (Sepsis mit Schock) (787, 799). Bei diesen Patienten muss mit einer weiteren Verschlechterung der Herzfunktion infolge der Ausbildung einer septischen Kardiomyopathie (36, 800, 801) und mit einem zunehmenden Kreislaufschock infolge septischer Vasodilatation („Vasoplegie“) gerechnet werden(37). Die Therapie der Sepsis ist in der aktuellen internationalen Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign(63) niedergelegt.

⇒ **Mikrobiologie:** In der vor 20 Jahren durchgeführten SHOCK-Studie waren die häufigsten Sepsiserreger bei IKS-Patienten *Staphylococcus aureus* (32 %), gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* (799). Das Sepsisrisiko bei diesen Patienten war bei Einsatz zentraler Venenkatheter beträchtlich erhöht (OR 4,7; 95%KI 1,2-18,3; $p=0,026$ (799)).

9. Therapie des Multiorgan-Dysfunktions-Syndroms (MODS)

- **Kardiologische und intensivmedizinische Kompetenz gefordert!** Die Schocksituation des Patienten mit IKS führt zu einer massiven Minderperfusion der

Organe, in deren Gefolge es - vor allem bei protrahiertem Schock - zur Ausbildung eines Prognose-mitbestimmenden MODS unterschiedlicher Ausprägung kommt. Für die bestmögliche Behandlung des IKS ist die kausale Therapie der einzelnen Organdysfunktionen und des MODS unerlässlich. Die zusätzliche supportive Therapie der einzelnen Organdysfunktionen unterstützt bzw. ersetzt zeitweilig die Funktionen lebenswichtiger Organe bis zu deren Erholung. Bei der Betreuung von IKS-Patienten müssen deshalb in besonderem Masse Kompetenzen sowohl auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie als auch der (internistischen) Intensivmedizin vorhanden sein. Ein alleiniges kardiologisches „Consulting“ ist für die Betreuung von IKS-Patienten nicht ausreichend: In einer koreanischen Studie(802) mit 513 Patienten mit kardiogenem Schock führte die Umstellung des Konzepts „Betreuung des Patienten auf der CCU durch den einweisenden Arzt“ auf „Betreuung des Patienten auf der CCU durch einen sowohl interventionell-kardiologisch als auch intensivmedizinisch zertifizierten Kardiologen“ zu einer Reduzierung der Intensivstations-Letalität (30,6% vs. 17,6%; aOR 0,44 [95%KI 0,25-0,75]; $p < 0,001$), insbesondere bei mit ECMO-behandelten Schock-Patienten (54,5% vs. 22,5%; aOR 0,24 [95%KI 0,07-0,77]; $p = 0,02$).

9.1. Organdysfunktion „Lunge“*

- **Interaktion „Herzinsuffizienz und Beatmung“:** Bei akuter Herzinsuffizienz kommt es zu einer Mitralinsuffizienz mit Anstieg des hydrostatischen Drucks im linken Vorhof, welcher im Sinne des Rückwärtsversagens einen Anstieg des Drucks in den Pulmonalkapillaren und damit eine Unausgewogenheit der kapillären Starling-Kräfte induziert. Bei repetitiven kardialen Dekompensationen können ein kardiopulmonales Remodelling, eine Störung des alveolären Gasaustausches, pulmonale Vasokonstriktion und schließlich eine pulmonale Hypertonie die Folge sein(500).
- **S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“:** Ein sehr hoher Prozentsatz der IKS-Patienten muss beatmet werden. Bedauerlicherweise gibt es nur wenige Studiendaten zum optimalen Vorgehen im Falle der Beatmungspflichtigkeit des IKS-Patienten. Insofern orientieren sich die folgenden Empfehlungen überwiegend an der im August 2017 publizierten S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“(100).

**Zur Angabe von Lungen- / Beatmungsdrücken werden in der Literatur die Einheiten „mbar“, „cm H₂O“ und „mm Hg“ verwendet. Im Interesse einer praxisnahen Darstellung (Beatmungsgeräte-Angaben überwiegend in „mbar“) wird im Text einheitlich die Einheit „mbar“ verwendet. Angaben aus der Literatur in „cm H₂O“ und „mm Hg“ wurden in „mbar“ umgerechnet, unter Zugrundelegung folgender Umrechnungsfaktoren: 1 mbar = 0,750062 mm Hg = 1,019716 cm H₂O.*

9.1.1. Auswirkungen der maschinellen Beatmung bei eingeschränkter Herzfunktion in experimentellen und klinischen Studien

Bei Patienten mit IKS sichert die maschinelle Beatmung nicht nur eine adäquate Oxygenierung, sondern hat zusätzlich auch situationsbezogen günstige Effekte auf Herz- und Kreislauffunktion(803–806i).

- **Reduktion der linksventrikulären Vor- und Nachlast:**

⇒ Beim kardiogenen Schock sind die **Effekte der Beatmung auf die links- und rechtsventrikuläre Funktion** zu unterscheiden(807): Bei linksventrikulärer

Funktionsstörung mit erhöhtem intravasalen Volumenstatus bewirken die erhöhten intrathorakalen Drücke (ITPs) einer positiven Druckbeatmung eine Reduktion von linksventrikulärer Vor- und Nachlast. Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) ist dabei die pathophysiologische Komponente der Vorlastminderung, welche die Verlagerung des Arbeitspunktes auf der Frank-Starling-Kurve in Richtung einer optimierten Druck-Volumen-Beziehung bewirkt(808, 809). Die erhöhten Atemwegsdrücke steigern den intrapulmonalen Druck und reduzieren damit sowohl den venösen Rückstrom in das intrathorakale Kompartiment als auch die linksventrikuläre Vorlast(808, 810). Eine moderate (bis 10 mbar) PEEP-Beatmung bewirkt bei Patienten mit kardialem Lungenödem eine Vorlastsenkung, wohingegen hohe PEEP-Werte (> 20 mbar) mutmasslich nicht zur Vorlastsenkung führen. Die Reduktion der pulmonalen Stauung verbessert das Ventilations-/Perfusions-Verhältnis, die Diffusion und die pulmonale Compliance. Gleichzeitig sinkt der Atemwegswiderstand. Die hämodynamischen Effekte sind dabei wesentlich vom intravasalen Volumenstatus und vom intraabdominellen Druck abhängig (811). Im kardiogenen Schock besteht in der Regel eine Normo- oder Hypervolämie(812). Dagegen profitieren Patienten mit kardiogenem Schock und Hypovolämie meist nicht von einer intrathorakalen Drucksteigerung, da diese häufig von einer Abnahme der Vorlast mit weiterem Blutdruckabfall, Tachykardie und Zunahme der myokardialen Ischämie gefolgt ist(813).

→ Die durch PEEP bedingte Zunahme des Druckgradienten zwischen intra- und extrathorakalem Kompartiment reduziert zudem den systemischen Gefäßwiderstand und damit die linksventrikuläre Nachlast(814).

→ Grundsätzlich hat der schwer funktionsgestörte linke Ventrikel den größeren funktionellen Nutzen von einer konsequenten Nachlastsenkung als von einer Vorlastsenkung; letztere sollte jedoch nicht unterlassen werden. Die Abnahme von Nach- und Vorlast führt zur Reduktion der myokardialen Wandspannung und damit zu einer Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauches.

⇒ **Erhöhung des Sauerstoffangebotes durch Optimierung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, durch Verbesserung der Diffusion, durch Anstieg der Lungencompliance sowie durch die Abnahme des Atemwegswiderstandes**

Das Sauerstoffangebot hängt von der Höhe des Herzzeitvolumens, der aktuellen Hb-Konzentration und der arteriellen Sauerstoffsättigung ab. Wegen der begrenzten Korrekturmöglichkeiten der ersteren beiden Faktoren kommt im kardiogenen Schock der Verbesserung der Lungenfunktion mit Optimierung der Sauerstoffaufsättigung eine wichtige Funktion zu.

Die dosierte Applikation von PEEP führt

→ zur Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses mit Anstieg der Sauerstoffsättigung und zu einer Reduktion des pulmonalen Shuntflusses; gleichzeitig verhindert ein ausreichender PEEP den endexpiratorischen Alveolenkollaps, vermindert somit die Scherkräfte im Rahmen zyklischer Rekrutierungs- / Derekrutierungsmanöver in atelektatischen Lungenarealen und wirkt damit dem Biotrauma entgegen;

→ zum Anstieg der Lungencompliance, zur Reduktion des Atemwegswiderstandes und zu einer verbesserten Diffusion als Folge der Reduktion des interstitiellen Ödems.

⇒ **Reduktion des Sauerstoffverbrauches durch Reduktion der Atemarbeit:** Die Verminderung der Compliance einer durch ein kardiales Ödem funktionsgestörten Lunge erfordert eine gesteigerte Atemarbeit, welche den Anteil des O₂-Verbrauchs der

Atem- / Atemhilfsmuskulatur am gesamten O₂-Verbrauch des Patienten erhöht. Eine kompensierende HZV-Steigerung kann im kardiogenen Schock nicht realisiert werden. Die Folgen sind Umverteilungsvorgänge mit möglicher Minderperfusion anderer Organe und deren Dysfunktion bis hin zum Multiorganversagen. Letztendlich erschöpft sich auch die Atemmuskulatur selbst. Die Applikation von PEEP setzt die erforderliche Atemarbeit herab. Eine inspiratorische Atemunterstützung kann die Atemmuskulatur zusätzlich entlasten. Beide Faktoren begründen eine frühe Indikationsstellung zur Beatmung (815–817).

9.1.2. Indikation zur Beatmung

• **Praktizierte Indikation zur Intubation und Beatmung bei IKS-Patienten:** Aktuell sind die Indikationen zur Intubation bzw. Beatmung bei Patienten mit akutem Herzinfarkt (818 bzw. 819): kardiogener Schock (56% bzw. 64%), Kammerflimmern/Kammertachykardien oder plötzlicher Herztod (48% bzw. 30,1%), Herzinsuffizienz (39% bzw. keine Angabe); Lungenödem (keine Angabe bzw. 9,5%) und nicht-kardiale Ursachen (13 % bzw. keine Angabe). Die Krankenhausletalität der intubierten und beatmeten Herzinfarktpatienten wurden als 38 % (820) bzw. 48 % (818), die der beatmeten IKS-Patienten bei 69 % (818) und damit in derselben Größenordnung wie die bei ARDS-Patienten.

• **Entscheidung zur Intubation und Beatmung:** Die fehlende Lungenstauung bei dominantem Vorwärtsversagen des IKS-Patienten führt häufig zur Unterschätzung der pulmonalen Funktionsstörung. Symptome, die zur Entscheidungsfindung beitragen, sind Tachypnoe, Hypoxämie, Hyperkapnie, Azidose, akutes Nierenversagen oder die rasche Verschlechterung der respiratorischen Situation. Nicht vergessen werden darf, dass es bei Intubation und Beatmungseinleitung infolge des Wegfalls des Sympathikotonus unter begleitender Analgosedierung und der gleichzeitig einsetzenden positiven Druckbeatmung zu einer erheblichen hämodynamischen Instabilität kommen kann, mit Zunahme der Hypotonie bis hin zum Kreislaufstillstand!

• **Letalitäts-Prädiktoren bei beatmeten Herzinfarkt-Patienten** sind ein APACHE II-Score > 29, eine progrediente Niereninsuffizienz binnen der ersten 24 Stunden und eine reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion (EF < 40%) (821).

<p>Empfehlung 9.1.2.A. Rückwärtsversagen</p> <p>Bei Zeichen des Rückwärtsversagens sollte die Indikation zur maschinellen Beatmung frühzeitig gestellt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die unmittelbar einer Koronarintervention zugeführt werden.</p> <p>Konsentierung: 11/1; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

<p>Empfehlung 9.1.2.B. Vorwärtsversagen</p> <p>Bei Zeichen des Vorwärtsversagens kann die Indikation zur Beatmung umso eher gestellt werden, je stärker eine respiratorische Insuffizienz an der instabilen klinischen Situation mitbeteiligt ist.</p> <p>Konsentierung: 9/9; 5/5 der Delegierten</p>	<p>↔ / EK</p>
---	---------------

*** KOMMENTAR ZU DEN EMPFEHLUNGEN 9.1.2.A. & 9.1.2.B.**

* **Defizit an klinischen Studien:** Entgegen pathophysiologisch begründeter und klinisch sichtbarer vorteilhafter Effekte der Beatmung im kardiogenen Schock gibt es bislang keine durch Studien gesicherten Daten, die dies bestätigen. Die Daten fehlen nicht nur hinsichtlich des optimalen Zeitpunktes für den Beatmungsbeginn, sondern auch bezüglich der zu

wählenden Beatmungsparameter und des Weaning. Demzufolge stützen sich die Empfehlungen zur Beatmungsindikation weitgehend auf Expertenmeinungen.

9.1.3. Invasive Beatmung: Methode der Wahl bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock!

- **Nicht-invasive Beatmung bei kardialem Lungenödem und invasive Beatmung bei kardiogenem Schock:** Bei akuter Herzinsuffizienz stehen generell mit der invasiven und der nicht-invasiven Ventilation (NIV)(822–824) zwei Beatmungsformen zur Verfügung: Während bei der „schweren Herzinsuffizienz mit Lungenödem“ die nichtinvasive Ventilation indiziert ist(825), sollte beim IKS die invasive Beatmung bevorzugt werden. Die Gründe dafür sind die konstant stabilen und vorgebbaren respiratorischen Konditionen bei der invasiven Beatmung und die ungünstigen Auswirkungen einer möglichen psychomotorischen Erregung und Erschöpfung des Patienten bei der NIV.
- Für die **High-Flow-Sauerstofftherapie via Nasenkanüle**(826) wurde in einer multizentrischen Studie(827, 828) bei Patienten mit akut-hypoxämischer, nicht-hyperkapnischer Lungeninsuffizienz ($\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$) primär pneumonischer Genese eine Senkung der 90-Tage Letalität (eines der sekundären Zielkriterien) beschrieben; das primäre Zielkriterium – Notwendigkeit der Intubation – war jedoch zwischen den Gruppen („standard oxygen therapy delivered through a face mask“ vs. „noninvasive positive-pressure ventilation“ vs. „high-flow oxygen therapy“) nicht signifikant unterschiedlich. Eine Meta-Analyse(829) mit 9 Studien und 2.507 Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz - unter Einbeziehung dieser Studie - konnte mit der High-Flow-Sauerstofftherapie mittels Nasensonde im Vergleich zur Standardtherapie keine signifikante Senkung von Intubationspflichtigkeit (9,9 % vs. 15,7 %; $p = 0,08$; OR 0,63 [95%KI 0,37 – 1,06]) und Letalität (6,0 % vs. 8,1 %; $p = 0,29$; OR 0,83 [95%KI 0,58 – 1,17]) nachweisen. Publierte Erfahrungen mit dieser Methode bei IKS-Patienten liegen nicht vor.

<p>Empfehlung 9.1.3.A. Invasive Beatmung</p> <p>Intubation und invasiver Beatmung sollte beim Infarkt-bedingten kardiogenen Schock der Vorzug vor der nichtinvasiven Beatmung gegeben werden.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 5/5 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 9.1.3.A.**

- * **NIV-Leitlinie: Kardiogener Schock als relative Kontraindikation:** Die **S3-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“** (830) sieht die hämodynamische Instabilität (kardiogener Schock, Myokardinfarkt) als relative Kontraindikation an: „Relative Kontraindikation“ bedeutet, dass NIV im Einzelfall, abhängig von der Erfahrung des Behandlungsteams und der verfügbaren technischen Ausstattung und unter ständiger Intubationsbereitschaft, auch in kritischen Situationen eingesetzt werden kann.“
- * Die **S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz**(100) hatte sich der gleichlautenden Empfehlung aus der Originalversion unserer IKS-Leitlinie – identisch mit der aktuellen Empfehlung 9.1.3.A. - angeschlossen.

9.1.4. Beatmungs-Muster und Oxygenierung

- **Beatmungsoptimierung:** Initial sollte bei IKS die druckkontrollierte Beatmungsform (PCV) vorgenommen werden, wobei dann zum frühestmöglichen Zeitpunkt, - ähnlich wie bei anderen Beatmungsindikationen - die Vorteile einer protektiven Beatmung in

Spontanatmungsmodi genutzt werden sollten. Dabei bewirkt eine erhaltene Zwerchfellbeweglichkeit eine Rekrutierung atelektatischer Lungenbezirke und eine Verbesserung des Ventilations- / Perfusionsverhältnisses sowie - durch den periodischen Abfall des ITP - auch einen verbesserten venösen Rückstrom und ein optimiertes HZV. Geeignete Beatmungsmodi sind CPAP/ASB und BIPAP. In einer Studie(818) wurden bei beatmeten Herzinfarktpatienten initial vor allem der BIPAP-Modus (48 %) und CPPV (33 %) verwendet und im weiteren Verlauf BIPAP (41 %), CPPV (20 %), CPAP/ASB (15 %) und SIMV/ASB (12 %).

- **I:E-Verhältnis:**

⇒ Die **S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“**(100) schlägt für Patienten mit hypoxämischem respiratorischen Versagen – wie im Falle des IKS-Patienten - eine Beatmung mit verlängerter Inspirationszeit (I:E 1:1 bis 1:1,5) vor (**schwacher Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz: - ; Expertenkonsens**).

- **„Real World“-Beatmung bei Intensivpatienten mit akuter Herzinsuffizienz und bei Herzinfarkt:**

⇒ **Akute Herzinsuffizienz:** 79 Intensivpatienten mit akuter Herzinsuffizienz (29 % mit kardiogenem Schock, 34 % mit Lungenödem, 18 % mit STEMI und 19 % mit NSTEMI) zeigten in einer prospektiven monozentrischen Studie(831) am ersten Beatmungstag folgende Beatmungs- / Lungenfunktionsparameter: Atemfrequenz $21,3 \pm 5,3 \text{ min}^{-1}$, Atemminutenvolumen $10,3 \pm 3,4 \text{ L} \times \text{min}^{-1}$, FiO_2 $65,3 \pm 25,9 \%$, Horowitz-Index ($\text{paO}_2 / \text{FiO}_2$) $252,8 \pm 153,3 \text{ mm Hg}$, entsprechend $336,2 \pm 203,9 \text{ mbar}$, PEEP $9,4 \pm 3,2 \text{ mm Hg}$, entsprechend $12,5 \pm 4,3 \text{ mbar}$; V_T $7,6 \pm 2,1 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1}$ prädiktives Körpergewicht, AaDO_2 $35,7 \pm 24,9 \text{ mm Hg}$, PIP minus PEEP („driving pressure“) $14,4 \pm 7,0 \text{ mm Hg}$.

⇒ Bei 106 **STEMI-Patienten**(819) hatten die beatmeten Patienten erwartungsgemäß ein beträchtlich erhöhtes ICCU („Intensive Cardiac Care Unit“)-Letalitätsrisiko (44,3% vs. 1,5%; $p < 0,001$).

- **Oxygenierung:** Die Oxygenierung sollte suffizient sein (S_aO_2 zwischen 94% und 98%), eine Hyperoxie sollte jedoch zur Vermeidung möglicher ungünstiger Effekte(832) vermieden werden.

⇒ Initial hyperoxisch beatmete Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand hatten in einer monozentrischen, retrospektiv analysierten Kohortenstudie mit 170 Patienten eine höhere Krankenhaussterblichkeit (OR 1,4) als normoxisch behandelte (833).

⇒ In einer monozentrischen Beobachtungsstudie(834) mit 688 Intensivpatienten, bei denen in der Notaufnahme eine maschinelle Beatmung eingeleitet worden war, zeigten 50,9 % der Patienten nach Beginn der Beatmung Normoxämie (p_aO_2 : 60 - 120 mm Hg; Median 88 mm Hg, IQR 76 - 101 mm Hg) und 43,6 % eine Hyperoxämie (p_aO_2 : > 120 mmHg; Median 189 mm Hg, IQR 146 - 249 mm Hg). Die Krankenhaus-Sterblichkeit der unter Beatmung hyperoxischen Patienten lag bei 29,7%, die der unter Beatmung normoxischen Patienten bei 19,4 % und die der unter Beatmung hypoxisch gewordenen Patienten (p_aO_2 : <60 mm Hg) bei 13,2 % ($p < 0,001$). In der Multivarianzanalyse war die in der Notaufnahme initiierte Hyperoxie ein unabhängiger Prädiktor der Krankenhaus-Sterblichkeit (aOR 1,95 [95%KI 1,34-2,85]).

⇒ Bei 6.629 nicht-hypoxämischen ($\text{S}_a\text{O}_2 \geq 90 \%$) Herzinfarktpatienten der DETO2X–SWEDEHEART-Studie führte die Sauerstoffgabe (6 l / min über 6 - 12 h) mittels Maskenatmung zu keiner Senkung der Letalität(835, 836). Auch in der prospektiv festgelegten Untergruppe der normoxischen DETO2X–SWEDEHEART-Patienten mit pPCI (n = 2.807; nicht eingeschlossen: reanimierte Patienten) fand sich

für die Sauerstoffgabe kein Nutzen für den kombinierten Endpunkt von Tod + Rehospitalisierung wegen Reinfarkt + kardiogener Schock + Koronarstent-Thrombose (HR 0,85 [95%KI 0,64 – 1,13]; p = 0,27) und auch nicht für die Einzelkomponenten(837).

⇒ In einer aktuellen Meta-Analyse (838) wurde bei 16.037 Patienten mit Sepsis, kritischen Krankheiten, Schlaganfall, Trauma, Notfalloperationen sowie bei knapp einem Drittel mit Herzinfarkt oder Herz-Kreislauf-Stillstand eine konservative Sauerstofftherapie - FiO₂ 0,21; Bereich 0,21 - 0,50; IQR 0,21 - 0,25 - mit einer liberalen Sauerstofftherapie - FiO₂ 0,52; Bereich 0,28 - 1,00; IQR 0,39 - 0,85 - verglichen. Die Sauerstoffgabe erfolgte mittels Nasensonde, Gesichtsmaske oder maschineller Beatmung. Die Patienten mit liberaler Sauerstofftherapie – SpO₂ (initialer Median der Pulsoxymetrie-Messung) 96 %, Bereich 94 – 99 %; IQR 96 -98) hatten im Vergleich zu den Patienten mit konservativer Sauerstofftherapie eine höhere Krankenhaussterblichkeit (RR 1,21 [95%KI 1,03-1,43]) und eine höhere 30-Tage-Sterblichkeit (RR 1,14 [95%KI 1,01-1,21]). Es ergab sich daraus ein NNH-Wert von 71 für die liberale Sauerstofftherapie. Bei der Untergruppe der Patienten mit akutem Koronarsyndrom lag die 30-Tage-Sterblichkeit in der Gruppe mit konservativer Sauerstofftherapie bei 6,7 % und in der Gruppe mit liberaler Sauerstofftherapie bei 7,6 %. Die Autoren(838) schlussfolgern aus ihren Untersuchungen, dass die im Rahmen einer Sauerstofftherapie bei kritisch Kranken erzielten SpO₂-Werte über 94 - 96 % nachteilige Folgen haben könnten. Es muss allerdings betont werden, dass diese Meta-Analyse mit einem sehr heterogenen Patientenkollektiv im Hinblick auf Patientengruppen und das Ausmass der Hypoxämie - Patienten mit Nasensonde (4 Studien), Gesichtsmaske (13 Studien) oder maschineller Beatmung (8 Studien) - keine Untergruppe mit nicht beatmeten oder beatmeten IKS-Patienten beschrieben hat.

<p>Empfehlung 9.1.4.A. Oxygenierung</p> <p>Da beim kardiogenen Schock die hämodynamische Instabilität im Vordergrund steht, soll das Beatmungsmuster so gewählt werden, dass eine suffiziente Oxygenierung (SaO₂ 94% - 98%) mit geringstmöglicher negativer hämodynamischer Beeinträchtigung und ohne Verzögerung der Revaskularisation erreicht wird.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
--	----------------

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 9.1.3.B.**

* Die **S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“**(100) schlägt vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz den niedrigst möglichen FiO₂-Wert zu wählen, um eine arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) von 90 – 94 % bzw. ein PaO₂ von 60 - 80 mmHg (8,0 - 10,7 kPa) zu erreichen (**schwacher Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz: - ; Expertenkonsens**).

* Die **IKS-Leitliniengruppe** hat für ihre Empfehlung 9.1.4.A. in Kenntnis der ausgeprägten Myokardischämie bei IKS bewusst etwas höhere SaO₂-Grenzwerte (94 – 98 %) gewählt als die von der Meta-Analyse bei akut kritisch Kranken (838) identifizierten (SaO₂ 94 - 96 %) und die von der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung...“ (100) bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz vorgeschlagenen (SaO₂ 90 - 94%) Grenzwerte. Die SaO₂-Obergrenze von 98 % trägt dem potentiellen Hyperoxämierisiko Rechnung.

9.1.5. Lungen-protective Beatmung auch beim Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock!

- **Lungen-protective Beatmung nicht nur bei ARDS!** Für Patienten mit ARDS (100, 839–841) und für beatmete Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock (63,

842, 843) wird eine „**Lungen-protective Beatmung ("lung protective ventilation")** mit einem Atemzug(Tidal)volumen V_T von maximal $6\text{ ml} \times \text{kg}^{-1}$ prädiktives KG^* (siehe *Fußnote zu Empfehlung 9.1.5.A.) bei einem endinspiratorischen Druck (P_{Ei}) von ≤ 30 cm H_2O - entsprechend 29,4 mbar - und einem PEEP von > 5 mbar und höher empfohlen. Für den IKS fehlen vergleichbare prospektive Studien. Retrospektiv konnte jedoch auch für Nicht-ARDS-Patienten mit Beatmungspflichtigkeit aufgrund kardialer und nicht-pulmonaler Ursachen gezeigt werden, dass sich durch eine Lungen-protective Beatmung das Auftreten eines ARDS drastisch vermindern lässt (844). Eine Lungen-protective Beatmung reduzierte bei Patienten nach bauchchirurgischen Eingriffen postoperativ die Notwendigkeit zur Intubation und Beatmung wegen respiratorischer Insuffizienz um 71 % (845). Eine Meta-Analyse (22 Publikationen, 2.822 Patienten) beschreibt bei Patienten mit Lungen-protectiver Beatmung ($6,45 \pm 1,09$ ml $\times \text{kg}^{-1}$ vs. $10,60 \pm 1,14$ ml $\times \text{kg}^{-1}$) ohne ARDS eine verminderte ARDS-Entwicklung (RR 0,33; 95%KI 0,23 – 0,47; NNT 11) und eine Letalitätssenkung (RR 0,64; 95%KI 0,46-0,89; NNT 23), allerdings bei erheblicher Studien-Heterogenität (ITS- und chirurgische Patienten) und Evidenzeinschränkungen (846). Eine nachfolgende Meta-Analyse (847) konnte einige positive Effekte bestätigen (Lungenschädigung: RR 0,268 [95%KI 0,123-0,585]; Lungeninfektionen: RR 0,349 [95%KI 0,246-0,632]), andere aber nicht oder nur im Trend (Atelektasen: RR 0,757 [95%KI 0,330-1,373]; Dauer des ITS-Aufenthaltes: $\Delta -0,403$ Tage [95%KI $\Delta - 1,020$ bis $\Delta +0,215$ Tage]; Letalität: RR 1,031 [95%KI 0,674-1,578]). Ein weiterer systematischer Review mit 7 Studien und 2.184 Patienten (847a) kam bei diesem Kollektiv zu dem Schluss, dass diejenigen Patienten mit dem niedrigen Tidalvolumen ($V_T \leq 7$ ml $\times \text{kg}^{-1}$ prädiktives Körpergewicht) im Vergleich zu denen mit intermediärem ($V_T > 7 - < 10$ ml $\times \text{kg}^{-1}$) und mit hohem ($V_T \geq 10$ ml $\times \text{kg}^{-1}$) mit 23 % die geringste Rate an pulmonalen Komplikationen (Auftreten von Pneumonie und ARDS) hatten: 23 % vs. 28 % vs. 31 % (niedriges V_T vs. hohes V_T : aOR 0,72 [95%KI 0,52 – 0,98]; $p = 0,042$). Und schließlich kam 2016 eine Netzwerk-Meta-Analyse mit 17 Studien und 575 beatmeten ITS-Patienten ohne ARDS unter Einbeziehung des Cochrane-Registers (848) zu dem Ergebnis, dass die Patienten mit niedrigem Tidalvolumen ($V_T \leq 8$ ml $\times \text{kg}^{-1}$ prädiktives KG) und höherem PEEP (PEEP ≥ 10 mm Hg, entsprechend 13,3 mbar) unter allen möglichen Gruppen die beste Oxygenierung zeigten (primärer Endpunkt $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$).

- **Lungen-protective Beatmung auch beim IKS-Patienten!**

⇒ **IKS-Patienten sind ARDS-gefährdet:** Da alle Patienten mit IKS gefährdet sind, im Rahmen eines MODS auch ein mildes, mäßiges oder schweres ARDS (849) zu erleiden (Ischämie-Reperfusionsschaden, Beatmungs(Ventilator)-assoziierte Pneumonie (850), Transfusions-assoziierte Lungenschädigung), sollte eine Lungen-protective Beatmung (mit einem Atemzugvolumen von 6 - 8 ml $\times \text{kg}^{-1}$ prädiktives KG^* - siehe *Fußnote zur Empfehlung 9.1.5.A. - bei einem maximalen Inspirationsdruck von 30 mbar und PEEP) nach hämodynamischer Stabilisierung erwogen werden.

⇒ **Bei noch fehlender Lungenschädigung:** Solange noch keine ausgedehnte Schädigung des Lungengewebes im Sinne eines ARDS vorliegt, können diese Vorgaben meist bei relativ niedrigen mittleren Atemwegsdrücken erreicht werden, so dass die Gefahr einer hämodynamischen Beeinträchtigung minimiert ist.

⇒ **Kein „Dogmatismus“:** Dennoch sollten die Zielvorgaben der Empfehlung 9.1.5.A. nicht „dogmatisch“ am Respirator eingestellt werden, denn dies könnte eventuell zur Hyperkapnie und respiratorischen Azidose führen, mit der Folge einer verminderten Reagibilität auf Katecholamine und Verstärkung einer bestehenden

Myokarddepression (100); stattdessen sollte eine schrittweise Annäherung an das Konzept der Lungen-protaktiven Beatmung erfolgen.

• **Komponenten der „Lungen-protaktiven“ Beatmung:** Die Lungen-protaktive Beatmung hat drei wichtige Stellglieder: den endinspiratorischen Atemwegsdruck (P_{EI}) – weitgehend identisch mit Plateaudruck, Atemwegsspitzenndruck (P_{peak}) und Inspirationsdruck (P_{insp}) (100) -, das Tidal-(Atemzug-)Volumen (V_T) und den positiv-endexpiratorischen Druck (PEEP). In den letzten Jahren wird zunehmend ein weiteres Stellglied diskutiert, der sog. „Driving pressure“ ΔP ($\Delta P = V_T \times C_{RS}^{-1}$) – klinisch orientierend als Druckdifferenz von P_{EI} und PEEP zu messen (siehe unten).

⇒ **Endinspiratorischer Atemwegsdruck (P_{EI}):** Die Einstellung eines P_{EI} von ≤ 30 cm H₂O - entsprechend $\leq 29,4$ mbar - ist bei ARDS(100) und bei beatmungspflichtigen Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock unstrittig und Bestandteil der Sepsisleitlinien(63, 843). Auch in einer prospektiven monozentrischen Non-Interventionsstudie (831) mit 129 nichtseptischen Intensivpatienten -79 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, davon 23 mit kardioogenem Schock; 50 Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation - besaß der P_{EI} in Bezug auf das Überleben prognostische Aussagekraft, nicht aber das $V_T \leq 6$ ml \times kg⁻¹. Bei 90 % der Patienten wurde ein $P_{EI} < 30$ mm Hg, entsprechend $< 29,4$ mbar, erzielt, wohingegen ein $V_T \leq 6$ ml \times kg⁻¹ nur bei jedem vierten Patienten in den ersten sieben Behandlungstagen erreicht wurde.

⇒ **Tidal(Atemzug)-Volumen (V_T):** Das V_T von ≤ 6 ml \times kg⁻¹ prädiktives Körpergewicht bzw. Standard-Körpergewicht (Berechnung siehe *Fußnote zur Empfehlung 9.1.5.A.) als Zielkriterium bei der Therapie des ARDS baut auf den Studienergebnissen des ARDS-Netzwerkes (851) auf und hat auch Eingang in die Sepsisleitlinien gefunden (63, 843). Aber auch für beatmete Patienten ohne ARDS belegen mehrere Meta-Analysen (siehe oben) einen günstigen Effekt kleiner Tidalvolmina (6 - 8 ml \times kg⁻¹ prädiktives KG bzw. Standard-KG).

⇒ **Positiv endinspiratorischer Druck (PEEP):** Ein PEEP (üblicherweise 5 – 15 mbar) wird bei maschineller Beatmung wegen seiner günstigen Wirkungen – Verbesserung des Gasaustausches, Steigerung der Alveolen-Rekrutierung, Eindämmung einer zum Lungenödem führenden hydrostatischen Druckerhöhung, Offenhalten der Atemwege – generell angewandt. Akut appliziert beeinflusst PEEP beim Herzgesunden nicht die systolische Funktion, wohl aber modifiziert er den diastolischen Fluss durch die Mitralklappe und reduziert die Größe beider Vorhöfe (852).

→ **Probleme** können allerdings bei denjenigen Patienten durch einen hohen PEEP entstehen, bei denen die Erhöhung des intrathorakalen Drucks die hämodynamische Stabilität beeinträchtigt oder bei denen das Risiko eines Barotraumas der Lunge hoch ist (ausführliche Diskussion und Literatur in(554). Zu diesen unerwünschten hämodynamischen Wirkungen können zählen: die Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen, die Steigerung der rechtsventrikulären Nachlast sowie die Reduktion der linksventrikulären Füllung und des Herzzeitvolumens und damit der Organdurchblutung. Beim gesunden linken Ventrikel, der vorwiegend Vorlast-abhängig ist, kann die positive Druckbeatmung mit Vorlastsenkung via reduziertem venösen Rückstrom demzufolge zur Abnahme des Herzzeitvolumens führen.

→ Bei einem Recruitment-Manöve r kommt es zu einer geringen und vorübergehenden kardialen Dysfunktion(853, 854) wobei die Hälfte der Patienten – Non-responders – eine stärkere hämodynamische Beeinträchtigung erfahren.

→ Beim **Patienten mit kardiogenem Schock**, dessen linker Ventrikel äußerst empfindlich auf eine hohe Nachlast und auf Sauerstoffmangel reagiert, scheinen allerdings weniger diese negativen Effekte einer positiven Druckbeatmung von Relevanz zu sein, sondern vielmehr die günstigen Wirkungen im Sinne einer Reduktion des linksventrikulären O₂-Bedarfs und einer Verbesserung des O₂-Angebotes an das ischämische Myokard, erkennbar an einer verminderten kardialen Laktatproduktion.

→ Für die **günstigen Wirkungen der positiven Druckbeatmung und eines moderaten PEEP sind beim IKS-Patienten verantwortlich**: Reduzierung der linksventrikulären Nachlast infolge eines verminderten transmuralen (oder transthorakalen) pulmonalen Drucks, Senkung der linksventrikulären Vorlast mit Entlastung des insuffizienten Herzens, verminderte Atemarbeit, Reduktion metabolischer Anforderungen, Rückbildung der Hypoxie-verursachten pulmonalen Vasokonstriktion und verbesserte Oxygenierung mit Optimierung des O₂-Angebotes an das geschädigte Myokard. Die Vorlast des rechten Herzens wird durch positive Druckbeatmung gesenkt und die rechtsventrikuläre Nachlast erhöht.

→ Einige wenige **Studien mit geringer Aussagestärke bei Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz bzw. kardiogenem Schock** (Zusammenstellung in(554) sprechen für eine Verbesserung der Hämodynamik durch PEEP mit Steigerung des HZV(810), Abnahme des PAOP, Reduktion intrapulmonaler Shunts, Verbesserung der Lungencompliance und Oxygenierung sowie Verminderung der Atelektasen. In einer nicht-kontrollierten Studie mit 28 Patienten mit IKS(855) fand sich in der Gruppe mit maschineller Beatmung und PEEP (10 cm H₂O, entsprechend 9.8 mbar) zusätzlich zur Standardbehandlung incl. IABP eine höhere erfolgreiche Weaning-Rate (9/10) als in der Gruppe mit Standardbehandlung incl. IABP (8/18; p = 0,04), ebenso wie eine höhere Krankenhaus-Entlassungsrate (8/10 vs. 5/18; p = 0,01).

→ **Hoher PEEP** bei Patienten mit schwerer dilatativer Kardiomyopathie kann allerdings auch negative Effekte auf die Septumkinetik ohne Besserung der systolischen Pumpfunktion bewirken(856).

→ **Algorithmus zur PEEP-Einstellung bei Patienten mit kardiogenem Schock**: Die Empfehlungen zur PEEP-Einstellung bei Patienten mit **ARDS** (100) und bei beatmungspflichtigen Patienten mit **Sepsis/septischem Schock**(63, 843) sind studienmäßig abgesichert. Für die PEEP-Einstellung beim beatmungspflichtigen IKS-Patienten kann dagegen nicht auf kontrollierte Studien zurückgegriffen werden, sondern nur auf Expertenmeinungen [Abb. 3 in (554)]: bei kardiogenem Schock als Folge eines myokardialen Pumpversagens kann ein PEEP von 5 cm H₂O (4,9 mbar) sicher eingestellt und unter HZV-Monitoring titriert werden; bei Hypovolämie oder Vorlast-Abhängigkeit des linken Ventrikels (z.B. Rechtsherzinfarkt) muss zuvor eine Euvolämie erzielt werden, ehe ein niedriger PEEP (3 - 5 cm H₂O) (2,9 – 4,9 mbar) initiiert und entsprechend des O₂-Bedarfs und der Blutdrucktolerierung titriert wird. Vorsicht ist ebenfalls nötig bei rechtsventrikulärer Dysfunktion infolge einer erhöhten Nachlast (pulmonale Hypertonie).

⇒ **„Driving pressure“**: Das rigide Lungen-protective V_T-Konzept wird allerdings bereits seit einigen Jahren hinterfragt, und es wurde die Hypothese aufgestellt, dass es nur für weitgehend belüftete und funktionale Lungen Gültigkeit habe und bei ARDS das verbleibende Parenchym auch schädigen könne [Diskussion und Literatur in (857)]. Eine 2015 erschienene retrospektive Analyse mit 3.562 ARDS-Patienten aus 9 Studien, welche das Verfahren des „multilevel mediation analysis“ anwandte, hat versucht, der „ARDS-Wirklichkeit“ durch Berücksichtigung der Lungendehnbarkeit

(„respiratory-system compliance“, C_{RS}) näherzukommen (858). Unter Einbeziehung von C_{RS} konnten die Autoren zeigen, dass der sog. „driving pressure“ ΔP ($\Delta P = V_T/C_{RS}$) – klinisch orientierend als Druckdifferenz von P_{EI} und PEEP – enger mit der Letalität verknüpft ist als V_T und PEEP. Als eine Grenze von ΔP in Richtung Lungenschädigung wurde ein Wert von 13 - 15 cm H_2O – entsprechend 12,7 – 14,7 mbar - identifiziert (858, 859). Sowohl Autoren (858, 859) als auch Kommentatoren (857, 860) sind sich aber einig, dass prospektive Validierungsstudien notwendig sind, ehe das derzeit empfohlene Vorgehen der Lungen-protektiven Beatmung mit $PIP \leq 30$ mbar, $V_T \leq 6$ ml \times kg^{-1} prädiktives KG (*siehe Fußnote zur Empfehlung 9.1.5.A.) und PEEP ggfs. zu modifizieren ist.

<p>Empfehlung 9.1.5.A. Lungenprotektive Beatmung</p> <p>Nach hämodynamischer Stabilisierung sollte die Beatmung entsprechend den Kriterien einer lungenprotektiven Beatmung (Spitzendruck / maximaler Plateaudruck ≤ 30 mbar, V_T 6 – 8 ml \times kg^{-1} prädiktives KG*, PEEP 5 – 15 mbar) erfolgen, sofern die Herzfunktion dies zulässt.</p> <p>Konsentiert: 10/10; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

*Prädiktives Körpergewicht (851):

- Männer: $50 + 0,91 [Körpergröße (cm) - 152,4]$
- Frauen: $45,5 + 0,91 [Körpergröße (cm) - 152,4]$

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 9.1.5.A.**

Die **S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“** (100)

→ **empfiehlt**

→ die invasive Beatmung von Patienten ohne ARDS mit einem V_T von 6-8 ml \times kg^{-1} Standard-KG (entspricht prädiktivem Körpergewicht, siehe *Fußnote zur Empfehlung 9.1.5.A.) (**Starker Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz +++**);

→ invasiv beatmete Patienten mit einem **PEEP nicht unter 5 cm H_2O** , entsprechend 4,9 mbar, zu beatmen (**starker Empfehlungsgrad, Qualität der Evidenz: +**)

→ **schlägt vor**

→ bei der invasiven Beatmung von Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz einen **endinspiratorischen Atemwegsdruck (P_{EI}) ≤ 30 cm H_2O** - entsprechend 29,4 mbar - zu halten (**schwacher Empfehlungsgrad, Qualität der Evidenz: +++**).

→ bei der invasiven Beatmung eine **inspiratorische Druckdifferenz („driving pressure“) von ≤ 15 cm H_2O** – entsprechend 14,7 mbar – anzustreben (**schwacher Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz: +**).

*** Die IKS-Leitliniengruppe empfiehlt die Lungen-protektive Beatmung beim IKS-Patienten mit einem $P_{EI} \leq 30$ mbar, einem V_T von 6 – 8 ml \times kg^{-1} prädiktives KG - in Anlehnung an die Ergebnisse der Netzwerk-Analyse von Guo et al(848) - und einem PEEP von 5 – 15 mbar, sofern die Herzfunktion dies zulässt. Sie spricht diese Empfehlung aus, wohl wissend um die spärliche Datenlage, insbesondere bezüglich hoher PEEP-Werte. Die Datenlage zur „Driving Force“ erschien der IKS-Leitliniengruppe für eine Empfehlung noch nicht ausreichend.**

9.1.6. Beatmung des IKS-Patienten mit Rechtsherzinfarkt:

• **Beatmungs-Algorithmus:** Das ESC-Positionspapier zur Behandlung des akuten Rechtsherzversagens bei Patienten auf der Intensivstation(500) beschreibt den

Beatmungs-Algorithmus zur Prävention bzw. Abschwächung des akuten Rechtsherzversagens bei ARDS-Patienten(861) folgendermassen:

- Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion mittels Echokardiographie
- Plateaudruck (entspricht P_{EI}) < 27 cm H₂O, entsprechend 26,5 mbar
- $\Delta P_{insp} - PEEP$ („driving pressure“) < 17 cm H₂O, entsprechend 16,7 mbar
- $paCO_2$ < 8 kPa / 60 mm Hg
- PEEP angepasst an rechtsventrikuläre Funktion und Plateaudruck
- Bauchlage, falls PaO_2 / FiO_2 < 20 kPa / 150 mm Hg

Zur Beatmung der IKS-Patienten mit Rechtsherzinfarkt (siehe Kap. 08.01.) nimmt das ESC-Positionspapier(500) nicht explizit Stellung.

• **Pulmonalarterienkatheter- und Echokardiographie-Monitoring:** Die **S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“**(100) schlägt vor, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und Hinweisen auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion den Einsatz eines pulmonalarteriellen Katheters oder der Echokardiographie zur Steuerung der Therapie zu erwägen (**schwacher Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz - ; Expertenkonsens**). (siehe auch Kapitel 8.1.2. • Invasives hämodynamisches Monitoring).

• **PVR-Anstieg vermeiden!** Bei rechtskardialer Infarkt-Beteiligung (siehe Kap. 8.1.3.) bzw. rechtskardialer Vorschädigung ist darauf zu achten, dass es nicht zu einem Anstieg des PVR kommt. Teils gegensätzliche Therapiestrategien sind in der individuellen Situation gegeneinander abzuwägen: Einerseits kommt es in Abhängigkeit des mittleren Beatmungsdruckes zu einer Erhöhung des PVR, andererseits ist dieser Beatmungsdruck notwendig, um eine Atelektasenbildung zu verhindern, welche ihrerseits zu einer Erhöhung des PVR führt. Wichtig ist in dieser Situation v.a. eine ausreichende Volumengabe vor Beginn einer Beatmung mit hohen Atemwegsdrücken.

• **PEEP-Titration:** Bei Vorlast-Abhängigkeit des linken Ventrikels infolge eines Rechtsherzinfarkts muss zunächst Eurolämie erzielt werden, ehe ein niedriger PEEP (3 - 5 cm H₂O / 2,9 – 4,9 mbar) initiiert und entsprechend des O₂-Bedarfs und der Blutdrucktolerierung titriert wird.

9.1.7. Hämodynamisch-pulmonales Monitoring

Das geforderte hämodynamisch-pulmonale Monitoring muss neben dem erweiterten hämodynamischen Monitoring (siehe Kap. 4.6.) auch das Beatmungsmonitoring mit engmaschiger Erfassung von Beatmungsparametern beinhalten(100).

• Die **S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“** (100)

⇒ **empfeht**, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz ein Monitoring bestehend mindestens aus kontinuierlicher Pulsoxymetrie, EKG und Blutdrucküberwachung (**starker Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz: - ; Expertenkonsens**);

⇒ **empfeht**, bei invasiv beatmeten Patienten die regelmäßige Kontrolle der arteriellen Blutgase (**starke Empfehlung; Qualität der Evidenz: - ; Expertenkonsens**);

⇒ **empfeht**, bei beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz ein kontinuierliches Monitoring der Beatmungsparameter (Beatmungsdrücke, Tidalvolumen, PEEP, I:E-Verhältnis, Beatmungsfrequenz, Fluss-Zeitkurven) (**starker Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz: - ; Expertenkonsens**);

⇒ **empfeht**, auf den routinemäßigen Einsatz eines pulmonalarteriellen Katheters bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz zu verzichten (**starker Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz: +++**);

⇒ **schlägt vor**, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und Hinweisen auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion den Einsatz eines pulmonalarteriellen Katheters oder der Echokardiographie zur Steuerung der Therapie zu erwägen (**schwacher Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz - ; Expertenkonsens**).

• Die **IKS-Leitliniengruppe** übernimmt für die beatmungspflichtigen IKS-Patienten die von der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung..“(100) aufgeführten pulmonalen Monitoring-Parameter: regelmäßige Kontrolle der arteriellen Blutgase, Beatmungsdrücke, Tidalvolumen, PEEP, I / E-Verhältnis, Beatmungsfrequenz und Fluss-Zeitkurven. Hinsichtlich des hämodynamischen Monitorings sei auf Kapitel 4.6. verwiesen.

9.1.8. Oberkörperhochlagerung bei IKS-Patienten: maximal 30%!

• **Rationale:** Durch die Oberkörperhochlagerung (862) soll die Aspiration bakteriell kontaminierter Sekrete des oberen Magen-Darm-Trakts und des Pharynx reduziert und so das Risiko einer Beatmungs-induzierten Pneumonie vermindert werden.

• **Verkürzung der Beatmungsdauer:** In einer retrospektiven Kohortenstudie (n = 5.539) führte Oberkörperhochlagerung zu einer Verkürzung der Beatmungsdauer (HR 1,38; 95%KI 1,14 - 1,68; p = 0,001) (863).

• Die **S2e-Leitlinie „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“**(857, 864) schlägt als bevorzugte grundsätzliche Lagerungsform für intubierte Patienten die Oberkörperhochlagerung von 20° bis 45° vor, vorzugsweise ≥ 30°, unter Beachtung von Einschränkungen (**abgeschwächte Empfehlung Grad B, geringer Evidenzgrad 3**).

• **Cave Hypotonie!** Allerdings kann die Oberkörperhochlagerung von 45° - weniger die von 30° - eine **Hypotonie** induzieren, vor allem bei kontrollierter Beatmung und Analgosedierung, hohem PEEP, erhöhtem Vasopressorenbedarf sowie hohem Erkrankungsschweregrad (SAPS-II-Score) des Patienten(857). Bei dieser Konstellation wird die Oberkörperhochlagerung nicht empfohlen. Eine maximale Oberkörperhochlagerung von 30 % sollte bei solchen Patienten durchgeführt werden (**mittelgradiger Evidenzgrad 2b, abgeschwächter Empfehlungsgrad B**) (**S2e-Leitlinie „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“**).

• Der **IKS-Leitliniengruppe** erscheint bei beatmeten IKS-Patienten mit den genannten Risikofaktoren eine Oberkörperhochlagerung von maximal 30° angebracht.

9.1.9. Kinetische Lagerungstherapie zeigt bei beatmeten Patienten mit kardiogenem Schock positive Ergebnisse

• **Konzept und Ergebnisse:** Die kinetische Lagerungstherapie („kontinuierliche laterale Rotation“) besteht in der langsamen kontinuierlichen Drehung des Patienten um die Longitudinalachse bis zu 62° auf beiden Seiten. Initial zur Vermeidung von Druckulcera eingesetzt, zeigte sich in Studien auch eine Besserung der Lungenfunktion sowie eine Reduktion beatmungsinduzierter Pneumonien(857). In einer prospektiven, monozentrischen, randomisierten, offenen Studie(865) mit 89 Patienten mit kardiogenem Schock und prolongierter maschineller Beatmung (65 % mit IKS; mittlerer APACHE II Score von 33) wurde der primäre Endpunkt „Beatmungs-

induzierte Pneumonie“ in der Kinetische-Therapie-Gruppe signifikant seltener erreicht als in der Standard-Therapie-Gruppe (10 / 45 vs. 28 / 44; $p < 0,002$). Druckulcera (sekundärer Endpunkt) waren ebenso seltener (2 / 45 vs. 10 / 44; $p < 0,001$), und auch die 1-Jahres-Letalität (sekundärer Endpunkt) lag in der Kinetische-Therapie-Gruppe signifikant ($p = 0.028$) niedriger (41 % vs. 66 %).

- Die **S2e-Leitlinie „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“** (857) schlägt in Kenntnis der aktuellen Studienlage den frühzeitigen Einsatz der kontinuierlichen lateralen Rotationstherapie bei bestimmten Gruppen von beatmeten Patienten additiv zur Prävention von beatmungsassoziierten Pneumonien vor; allerdings sollten andere Maßnahmen (z.B. angepasste Analgosedierung, Mobilisierungskonzept) hiervon nicht beeinflusst werden (**abgeschwächte Empfehlung Grad B, geringer Evidenzgrad 3**)

- Die **IKS-Leitliniengruppe** ist der Meinung, dass basierend auf der Studie von (865) Patienten mit kardiogenem Schock den „bestimmten Gruppen von beatmeten Patienten“ (857) zugeordnet werden können, bei welchen eine kinetische Lagerungstherapie sinnvoll erscheint.

9.1.10. Narkoseeinleitung und Analgosedierung

- **Generelles Ziel der Analgosedierung** (866–868) ist die für den beatmeten Intensivpatienten optimale Sedierung und adäquate Schmerzbehandlung, welche

- ⇒ ein individuell optimiertes Beatmungsmuster,
- ⇒ ein problemloses Weaning,
- ⇒ eine möglichst programmierte Extubation

gewährleistet, sowie

- ⇒ keine unerwünschten kardiopulmonalen Nebenwirkungen hervor ruft (869).

Eine aktuelle Übersicht zu speziellen Aspekten der Analgosedierung bei Patienten mit kardiogenem Schock findet sich in (870).

- **Sedierung: Cave Hypotonie-Auslösung!** Bei akut kardial beeinträchtigten Patienten besteht im Rahmen der Einleitung der Analgosedierung die Gefahr einer relevanten Hypotonie-Auslösung infolge der damit induzierten Reduktion der endogenen Katecholaminspiegel und der Applikation von Substanzen mit vasodilatierender und negativ inotroper Wirkung. Diese Gefahr ist besonders bei vorbestehender Hypovolämie gegeben.

- ⇒ In dieser Hinsicht zeigte vor allem **Etomidat** (871, 872) eine relativ neutrale kardiozirkulatorische Wirkung. Sein Einsatz als Narkotikum zur Narkoseeinleitung sollte jedoch wegen der Suppression der Cortisolproduktion (873) auf Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Insuffizienz beschränkt bleiben. Wie die deutsche Leitlinie zur Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (866) konstatiert, hat Etomidat bei diesen Patienten die Vorteile einer guten hämodynamischen Stabilität, eines schnellen Wirkungseintritts und einer geringen Atemdepression.

- ⇒ Als Alternative bietet sich **Ketamin** an (866, 874).

<p>Empfehlung 9.1.10.A. Einleitung von Narkose/Analgosedierung Bei Einleitung von Narkose/Analgosedierung sollen die eingesetzten Substanzen vorsichtig nach klinischer Wirkung titriert werden, um eine hämodynamische Verschlechterung zu vermeiden. Konsentiert: 10/10; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
--	----------------

* KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 9.1.10.A.

* **Substanzwahl:** Wenngleich bislang keine Daten bezüglich des Effektes der Induktionsnarkotika auf die Letalität kardial beeinträchtigter Patienten vorliegen, so sollten doch primär Substanzen ausgewählt werden, welche einen möglichst geringen negativen Einfluss auf die kardiale Pumpfunktion, die koronare Durchblutung, die Herzfrequenz und den Blutdruck haben. Solche Kenndaten sind in der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“(866) (sowie in den entsprechenden amerikanischen Leitlinien(875) enthalten. Allerdings wird auf die Untergruppe der IKS-Patienten nicht speziell eingegangen.

* Die **IKS-Leitlinien-Delegierten der ÖGIAIM und ÖGK** vertreten im Rahmen dieser IKS-Leitlinie die Meinung, dass **Etomidat** wegen der bei septischen und kritisch Kranken gezeigten Gefahr der Nebenniereninsuffizienz(873) nur in Ausnahmefällen zur Narkoseeinleitung appliziert werden soll.

• **Opioide als Analgetika der ersten Wahl:**

⇒ **Sufentanil** erreicht aufgrund seiner vorteilhaften kontextsensitiven Halbwertszeit und seiner guten kardiovaskulären Stabilität beim IKS-Patienten eine adäquate Analgesie in einer Dosierung von maximal $0,7 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \text{KG} \times \text{h}^{-1}$. In Kombination mit Ketamin kann die Opioiddosierung reduziert und eine Toleranzentwicklung gegenüber dem Opioid verzögert werden. Die dafür benötigten Ketamin-Dosierungen ($< 1 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{KG} \times \text{h}^{-1}$) induzieren keine klinisch relevanten kardiovaskulären Nebenwirkungen.

⇒ **Remifentanil** gewinnt im intensivmedizinischen Analgesiekonzept aufgrund seiner guten Steuerbarkeit zunehmend an Bedeutung(866); allerdings zeigte Remifentanil im Vergleich zu Fentanyl bei länger als 24 Std. beatmeten Intensivpatienten keine Vorteile(876).

<p>Empfehlung 9.1.10.B. Analgesie Zur Analgesie sollte in erster Linie eine Opioid-basierte Therapie verwendet werden. Konsentiert: 10/10; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

* **KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 9.1.10.B.**

* **Analgesie:** Sowohl die deutsche Leitlinie(866)als auch die amerikanischen Leitlinien(875) empfehlen bei Intensivpatienten ein **Opioid** als Analgetikum der ersten Wahl.

• **Langzeit-Analgosedierung:** Im Rahmen der Langzeit-Analgosedierung bietet die Kombinationstherapie analgetischer und sedierender Substanzen den Vorteil, durch synergistische Effekte individuelle Medikamenten-spezifische Nebenwirkungen zu minimieren. Ein derzeit in der Validierung befindlicher Ansatz ist die Gabe von Inhalationsanästhetika anstelle intravenös zu applizierender Substanzen(877).

⇒ **Benzodiazepine:** siehe unter Kommentare zur Empfehlung 9.1.10.C.

⇒ **Propofol:** siehe unter Kommentare zur Empfehlung 9.1.10.C.

⇒ **Non-Benzodiazepine:** Die amerikanischen Leitlinien(875) schlagen vor, Non-Benzodiazepine wie Propofol oder Dexmedetomidin bei der Sedierung kritisch kranker Intensivpatienten gegenüber Benzodiazepinen (Midazolam oder Lorazepam) zu bevorzugen. Kürzere Beatmungs- und ITS-Dauer(878, 879) sowie niedrigere Letalitätsraten ((879) werden als Vorteile des Propofols aufgeführt(867).

⇒ **Clonidin:** Die adjunktive Therapie mit dem α_2 -Adrenozeptoragonisten Clonidin gewinnt im intensivmedizinischen Bereich aufgrund der Opioid-einsparenden Effekte zunehmend an Bedeutung(866). Bei katecholaminpflichtigen IKS-Patienten ist Clonidin wegen seiner Sympathikotonus-senkenden Wirkung nicht indiziert. Clonidin

kann jedoch bei IKS-Patienten nach Absetzen der Katecholamintherapie und hämodynamischer Stabilisierung eingesetzt werden, insbesondere in der Weaningphase.

⇒ **Dexmedetomidin:** Der α_2 -Adrenozeptor-Agonist Dexmedetomidin kann zu Hypotonien und Bradykardien führen.

→ In kontrollierten Studien mit je 500 **beatmeten Intensivpatienten** ist Dexmedetomidin sowohl mit Propofol (PRODEX-Studie) als auch mit Midazolam (MIDEX-Studie) verglichen worden(880). Dexmedetomidin zeigte im Vergleich zu Propofol und Midazolam keine Unterlegenheit in Bezug auf ITS- und Krankenhausaufenthaltsdauer sowie Letalität; bessere Ergebnisse fanden sich für Dexmedetomidin hinsichtlich Patientenkommunikation (VAS-Skala) sowie in Bezug auf die Dauer der maschinellen Beatmung, letzteres jedoch nur für den Vergleich mit Midazolam (Median 123 h vs. 164 h, $p = 0,03$), nicht jedoch für den Vergleich mit Propofol (Median 97 h vs. 118 h; $p = 0,24$). Nur im Vergleich zu Midazolam zeigte Dexmedetomidin eine höhere Rate an Hypotonien (20,6 % vs. 11,6 %; $p = 0,007$) und an Bradykardien (14,2 % vs. 5,2 %; $p < 0,01$). Bei herzchirurgischen Patienten trat postoperativ unter Dexmedetomidin-Sedierung seltener Vorhofflimmern auf (13,6 %; 6/44) als unter Propofol (36,4 %; 16/44) (OR 0,28; 95%KI 0,10 - 0,80; $p = 0,025$)(881).

→ **Bradykardien und Hypotonien!** In einer Meta-Analyse (882) zur Sedierung von Patienten nach Herzchirurgie (11 Studien mit 28 – 10.352 Patienten pro Studie) zeigten sich im Vergleich zu Propofol, Midazolam und Lorazepam für Dexmedetomidin eine kürzere Dauer der maschinellen Beatmung (mittlere Differenz 2,7 Tage), ein geringeres Delir-Risiko (RR 0,36 [95%KI 0,21-0,64]) und weniger Hyperglykämien (RR 0,78 [95%KI 0,61-0,99]). Überraschenderweise fanden sich unter Dexmedetomidin weniger Kammertachykardien (RR 0,27 [95%KI 0,08-0,97]), jedoch erwartungsgemäß häufiger Bradykardien (RR 2,08 [95%KI 1,16-3,74]).

→ **Für Herzpatienten geeignet!**

Das beschriebene kardiovaskuläre Nebenwirkungsprofil mit Bradykardien und Hypotonien tritt allerdings vorwiegend bei Überdosierungen auf. Bei adäquater Titration ist gerade Dexmedetomidin für Herzpatienten geeignet, v.a. wegen hämodynamischer Stabilität und Delirreduktion. In der kardiologischen Intensivmedizin ist Dexmedetomidin fest etabliert.

⇒ **Barbiturate** haben laut **DAS-Leitlinie 2015**(866) ihre vorrangige Indikationsstellung in der Neurochirurgie und Neurotraumatologie. Wegen ihrer langen (effektiven) Halbwertszeit werden sie nur selten zur kontinuierlichen Sedierung eingesetzt.

→ Die **IKS-Leitliniengruppe** sieht bei IKS-Patienten keinen Einsatz von Barbituraten zur Sedierung. Die ÖGIAIM- und ÖKG-Delegierten lehnen für ihre Fachgesellschaften den Einsatz von Barbituraten bei IKS-Patienten sogar ab.

Empfehlung 9.1.10.C. Langzeitsedierung

Zur Langzeitsedierung (> 72 h) sollten Benzodiazepine - vor allem das Midazolam - eingesetzt werden.

Konsentiert: 10/10; 6/6 der Delegierten

↑ / EK

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 9.1.10.C.**

* **Benzodiazepine:** Die **DAS-Leitlinie 2015**(866) führt aus: „Midazolam kann unter adäquatem Sedierungsmonitoring zu einer Sedierung mit Ziel-RASS $\leq - 2$ eingesetzt werden.“ („**Kann**“, **Empfehlungsgrad 0**, „**offene Empfehlung**“). Bezug nehmend auf die Publikation von(883) sieht diese Leitlinie bei der Langzeitsedierung keinen Vorteil von Propofol gegenüber

Midazolam bezüglich der Dauer der Entwöhnung vom Respirator. Auch die Autoren eines Review (884) sehen keine Überlegenheit von Propofol gegenüber Midazolam. Andererseits weist eine systematische Übersichtsarbeit (885) auf das Auftreten Benzodiazepin-induzierter Nebenwirkungen wie Delir, posttraumatisches Stress-Syndrom, Angst, Depression und kognitive Dysfunktion hin, welche den Einsatz von Benzodiazepinen auf ein Minimum reduzieren sollten (886).

* **Propofol:** Bei einer zu erwartenden Sedierungsdauer bis zu 7 Tagen empfiehlt die **DAS-Leitlinie 2015** (866) allerdings nicht Benzodiazepine, sondern Propofol (878) („**Soll**“, **Empfehlungsgrad A**), das im Vergleich zu Midazolam möglicherweise auch das Risiko des Auftretens eines Akuten Nierenversagens vermindert(887, 888).

* Die Empfehlung der **IKS-Leitliniengruppe**, Benzodiazepine – vor allem Midazolam – zur Langzeitsedierung (> 72 h) einzusetzen, steht im Einklang mit der „Kann-Empfehlung“(Empfehlungsgrad 0) der **DAS-Leitlinie 2015**(866) (siehe oben), wohingegen deren „Soll-Empfehlung (Empfehlungsgrad A) für Propofol nicht berücksichtigt worden ist. Dabei handelt es sich um eine ausschließliche Expertenmeinung, da valide Vergleichsdaten speziell für IKS-Patienten nicht vorliegen.

• Sedierungs-Tiefe

⇒ **Unnötig tiefe Sedierung vermeiden!** Eine unnötig tiefe Sedierung („oversedation“) - selbst für kurze Perioden – ist bei beatmeten Intensivpatienten mit prolongierten Beatmungszeiten, längeren Aufhalten auf der ITS, gesteigerten Delir-Raten und einer erhöhten Letalität assoziiert(889–893). Günstige Effekte zeigen dagegen in einer retrospektiven Kohortenstudie (n= 5.539) die Unterbrechung der Sedierungsgabe (kürzere Beatmungszeit bis zur Extubation: HR 1,81 [95%KI 1,54 – 2,12], p < 0,001; niedrigere Letalität: HR 0,51 [95%KI 0,38-0,68], p < 0,001) sowie Spontanatmungsphasen (kürzere Beatmungszeit bis zur Extubation: HR 2,48 [95%KI 2,23 – 2,76], p < 0,001; niedrigere Letalität: HR 0,28 [95%KI 0,20 – 0,38], p = 0,001; geringere VAE-Rate: HR 0,55 [95%KI 0,40-0,76], p < 0,001)(863). Insofern wird angestrebt, mit einem Minimum an Sedierung auszukommen(867). Deswegen empfiehlt die entsprechende **Amerikanische Praxis-Leitlinie**(875), die sedierende Medikation auf eine niedrige anstelle einer tiefen Stufe zu titrieren, solange klinische Gründe nicht dagegen sprechen. Daten zum Vorgehen bei IKS-Patienten fehlen.

⇒ **Strategien zur Minimierung der Sedierung:** Unterschiedliche Strategien zur Minimierung der Sedierung wurden evaluiert, ohne die Überlegenheit eines bestimmten Konzepts zu belegen(867):

- **Tägliche Unterbrechung der Sedierung**(894–896)
- **Sedierungsprotokolle** basierend auf validierten Sedierungs-Scores, welche vom ITS-Pflegepersonal erhoben werden können(897).
- **Symptom-basierter Ansatz**, der unter Vermeidung zu starker Sedierung die Schmerz- und Delir-Kontrolle in den Vordergrund stellt(898)
- Auch der **Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS)**(899, 900) (Tab. 9.1.1.) gehört zu diesen hilfreichen Strategien der Sedierungs-Optimierung.
- Für **IKS-Patienten** gibt es keine entsprechenden Studien zu diesem Thema.

<p>Empfehlung 9.1.10.D. Sedierungs-Skala</p> <p>Die Analgosedierung sollte mit einer Sedierungs-Skala konsequent erfasst und dokumentiert werden.</p> <p>Konsentiert: 10/10; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

* **KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 9.1.10.D.**

* **Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS):** Die Richmond Agitation-Sedation-Scale (899, 900)(Tab. 9.1.1.) gilt als valide Skala zur Erfassung des Sedierungsstatus über den Behandlungsverlauf, zumal sie eine signifikante Korrelation mit den applizierten Dosen an Analgetika und Sedativa zeigt. Der RASS ist 3 x täglich zu erfassen; anzustreben ist ein Zielwert von -2 bis -3. Mittels Herzfrequenzvariabilitätsmessung kann die RASS-Sedierungstiefe automatisiert erfasst werden(901).

* Die **IKS-Leitliniengruppe** schätzt die Richmond Agitation-Sedation Skala(899, 900) als eine praktikable und empfehlenswerte Sedierungs-Skala ein.

9.1.11. Weaning

Eine ausführliche Beschreibung des generellen Weaning-Vorgehens findet sich in(100, 902).

- **Weaning-Steuerung:** Generell bietet sich für die Weaning-Steuerung ein standardisiertes Vorgehen anhand von Weaning-Protokollen an (Abb. 9.1.1.)(100, 902–908).

Auf diese Weise kann versucht werden, das Aufschieben der geplanten Extubation (Häufigkeit: 10 % – 20 %), ein Weaning-Versagen (30 – 40 %), eine Reintubation (ITS-Sterblichkeit 25 % - 50 %) und ein prolongiertes(902) Weaning zu verhindern. Kardiales Versagen ist eine der häufigsten Ursachen eines Weaning-Versagens(904, 909, 910).

<p>Empfehlung 9.1.11.A. Weaning-Protokoll</p> <p>Das Weaning der Beatmung sollte nach einem standardisierten und etablierten Protokoll erfolgen.</p> <p>Konsentiert: 10/10; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ EK</p>
---	--------------------

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 9.1.11.A.**

* Die **S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“**(100) empfiehlt, eine Einteilung invasiv beatmeter Patienten in einfach, schwierig und prolongiert entwöhnbare Patienten vorzunehmen (**starker Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz - ; Expertenconsens**):

Einfaches Weaning: erfolgreiches Weaning im ersten Versuch; Ø SBT („spontaneous breathing trial“; Spontatmungsversuch); **schwieriges Weaning:** erfolgreiches Weaning nach ≤ 3 SBT bzw. ≤ 7 Tage Beatmungsdauer; **prolongiertes Weaning:** erfolgreiches Weaning nach > 3 SBT bzw. > 7 Tage Beatmungsdauer. Zur Relevanz dieser Klassifizierung siehe(100).

* Zur **Weaning-Steuerung** siehe Abb. 3g

Tabelle 9.1.I.

Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Score	Bezeichnung	Beschreibung
+4	Kämpferisch	Aggressiv, offensichtlich kämpferisch, Gefahr für das Personal
+3	Sehr agitiert	Aggressiv, entfernt Katheter und Zugänge
+2	Agitiert	Häufige ungerichtete Bewegungen, kämpft mit der Beatmungsmaschine
+1	Unruhig	Ängstlich, Bewegungen sind nicht aggressiv oder kräftig
0	Wach und ruhig	
-1	Benommen	Nicht gänzlich wach, aber anhaltende Reaktion (Augen öffnen, Augenkontakt) auf Ansprache (für >10 s)
-2	Leicht sediert	Kurzes Erwachen und Augenkontakt auf Ansprache (für <10 s)
-3	Mittelschwer sediert	Bewegungen oder Augen öffnen auf Ansprache (kein Augenkontakt)
-4	Tief sediert	Keine Reaktion auf Ansprache; Bewegung und/oder Augen öffnen nach körperlichen Stimuli (Schmerzreize)
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder körperliche Stimuli
Praktisches Vorgehen zur Erstellung des RASS-Scores		
1.	→ Patienten beobachten	
	→ Patient ist wach, unruhig oder agitiert	Score 0 bis +4 (s. oben)
2.	→ Wenn nicht wach, den Patient mit Namen ansprechen, er soll den Sprechenden ansehen	
	→ Patient erwacht mit anhaltendem Augenöffnen und Augenkontakt	Score -1
	→ Patient erwacht mit Augenöffnen und Augenkontakt, nicht anhaltend	Score -2
	→ Patient reagiert mit Augenbewegungen (ungerichtet), kein Augenkontakt	Score -3
3.	Wenn keine Antwort auf Ansprache, körperliche Stimulierung (Schulterschütteln, Reiben auf dem Sternum)	
	→ Patient reagiert mit ungerichteten Bewegungen	Score -4
	→ Keine Antwort	Score -5

Legende zu Tabelle 9.I.: Eingedeutscht nach(899).

- **Vorgehen bei Weaning:** Das Weaning sollte unmittelbar nach hämodynamischer und respiratorischer Stabilisierung beginnen. Kriterien der hämodynamisch-respiratorischen Stabilisierung finden sich in Abb. 3g und 9.1.II. Der Übergang von positiver Druckbeatmung zur Spontanatmung kann die Herzfunktion vor allem des herzkranken beatmeten Patienten erheblich beeinträchtigen, bis hin zum Weaning-induzierten Herzversagen mit Lungenödem(904, 909, 910).

<p>Empfehlung 9.1.11.B. Weaning-Beginn</p> <p>Das Weaning sollte unmittelbar nach hämodynamischer und respiratorischer Stabilisierung beginnen.</p> <p>Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

* **KOMMENTAR**e ZUR EMPFEHLUNG 9.1.11.B.

* **Kriterien der hämodynamisch-respiratorischen Stabilisierung:** Abb. 3g und 9.1.II.

* Ausführliche Vorschläge zur Vorgehensweise finden sich in der **S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“**(100)

* Das **Weaning-induzierte Herzversagen** (siehe unten und Abb. 9.1.II) kann die hämodynamische und respiratorische Stabilisierung des IKS erheblich erschweren.

* Die **IKS-Leitliniengruppe** weist darauf hin, dass vor allem beim beatmeten Patienten mit IKS und hochgradiger systolischer Pumpfunktionsstörung mit dem Auftreten eines schwerwiegenden, Weaning-induzierten Herzversagens (siehe unten) gerechnet werden muss. Studien speziell mit diesem Patientenkollektiv finden sich allerdings in der Literatur nicht. Auf jeden Fall empfiehlt es sich, während des Weaning von IKS-Patienten auf das Auftreten eines Weaning-induzierten Herzversagens zu achten und vorzugehen.

• Weaning-induziertes Herzversagen

⇒ **Ursachen des Weaning-induzierte Herzversagens** (Abb. 3g)(904) sind

→ eine **Abnahme des intrathorakalen Drucks** mit Zunahme der rechts- und damit auch der linksventrikulären Vorlast sowie einer Erhöhung der linksventrikulären Nachlast;

→ eine **Zunahme der Atemarbeit**;

→ eine **Steigerung des Sympathikotonus** mit konsekutiver Nachlastserhöhung des linken Ventrikels, der Atemfrequenz und der Atemarbeit;

→ eine **mögliche Nachlastserhöhung des rechten Ventrikels** infolge Hypoxie und Hyperkapnie-induzierter pulmonaler Vasokonstriktion, mit der Konsequenz einer rechtsventrikulären Dilatation und asynchronen, in Richtung des linken Ventrikels gerichteten Bewegung des interventrikulären Septums und damit einer Verminderung der linksventrikulären Compliance;

→ **ischämiebedingte Einschränkung der Myokardkontraktilität** durch den erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzens in der Weaningphase, insbesondere bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder chronischer koronarer Herzkrankheit;

→ möglicherweise eine **akute Mitralsuffizienz** mit weiterem Anstieg des linksventrikulär-enddiastolischen Drucks infolge Papillarmuskelschämie oder akuter Dilatation des linken Ventrikels aufgrund des erhöhten Füllungsdrucks;

→ die **diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels**: ein Spontanatmungsversuch kann nicht nur eine systolische Dysfunktion auslösen, sondern auch eine diastolische. Darüber hinaus scheint bei vorbestehender diastolischer Dysfunktion die Gefahr eines Weaning-Versagens erhöht zu sein (911).

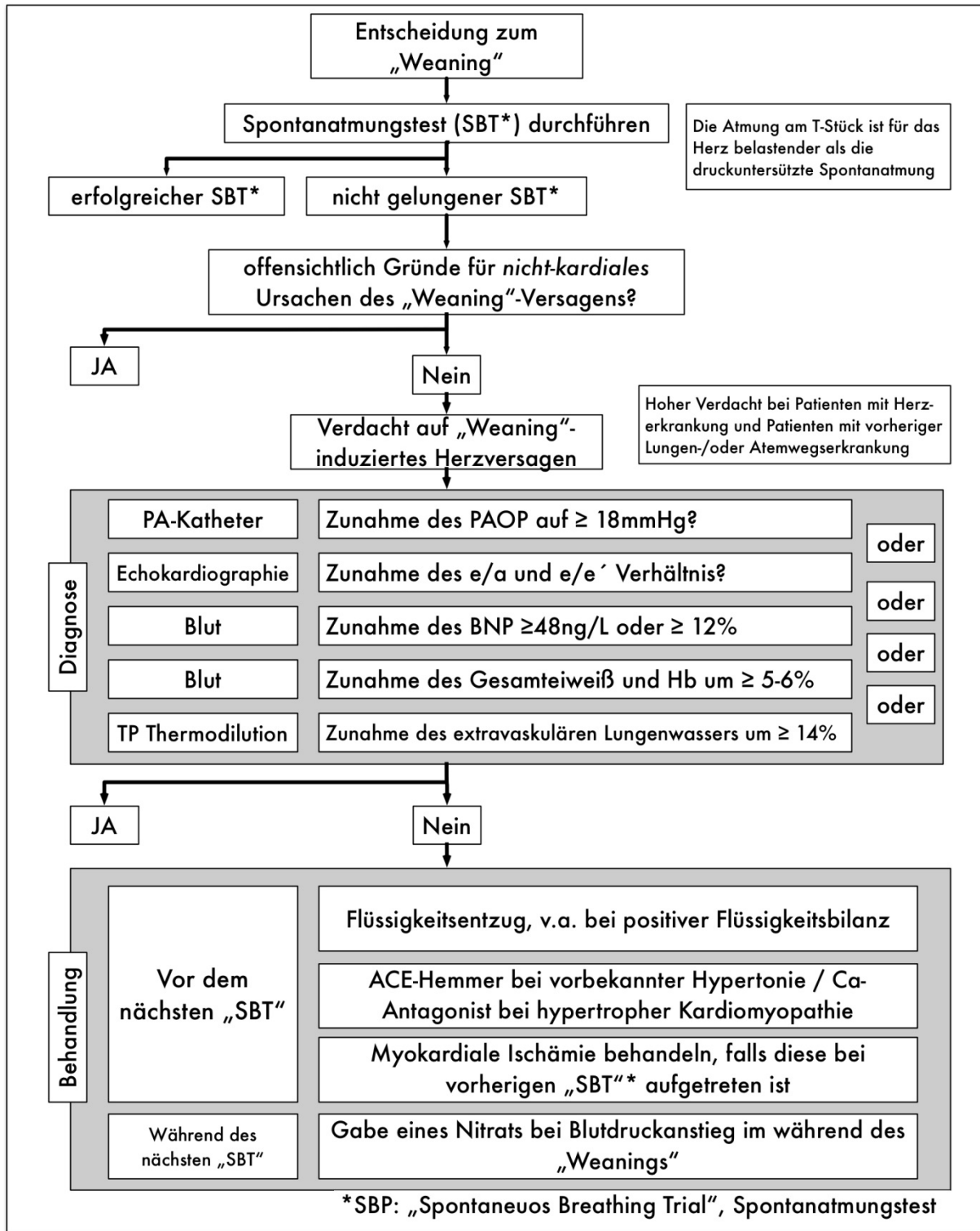
⇒ **Diagnose des Weaning-induzierten Herzversagens** (Abb. 9.1.II.):

→ Der **Spontanatmungsversuch mittels T-Stück** ist die sensitivste Art der Spontanatmung, ein Weaning-induziertes Herzversagen zu erkennen, da er zu dem ausgeprägtesten PAOP-Anstieg führt(903, 907).

→ An ein **Weaning-induziertes Herzversagen** muss vor allem dann gedacht werden, wenn nicht-kardiale Ursachen (fortbestehende Pneumonie, Schwäche der

Abb. 9.1.II.

Diagnose und Behandlung des Weaning-induzierten Herzversagens



Legende zu Abbildung 9.1.II.: ACE = Angiotensin-Konversions-Enzym; BNP = B-Typ natriuretisches Peptid; Hb = Hämoglobin; PAOP = Pulmonal-arterieller Occlusionsdruck; PA = Pulmonalarterie; TP = transpulmonal. Eingedeutscht nach (904).

Atemmuskulatur im Rahmen einer CIP / CIM) weitgehend ausgeschlossen werden können(912).

→ Abb 9.1.II. zeigt Kriterien, welche neben der Klinik zur **Diagnosestellung eines Weaning-induzierten Herzversagens** beitragen können (904, 912, 913): PAOP(910), Echokardiographie(914) , B-Typ natriuretisches Peptid(910, 914, 915), Hämokonzentration (Plasmaproteingehalt, Hb)(915, 916) und extravasales Lungenwasser: (915, 917).

⇒ **Behandlung des Weaning-induzierten Herzversagens:** Neben der möglichen Beseitigung auslösender Ursachen (siehe oben) können die in Abb. 9.1.II ausgeführten, noch wenig validierten Therapieansätze versucht werden(904, 913):

→ Der **BNP-gesteuerte Flüssigkeitsentzug** im Falle einer Lungenstauung verkürzt die Beatmungsdauer(918) und reduziert das Risiko einer Beatmungs-induzierten Pneumonie(918a).

→ **Nitroglyzerin-Infusionen** erleichtern das Weaning bei Blutdruckanstiegen unter Spontanatmung und bei Patienten mit COPD(919)

→ Zum Einsatz von **ACE-Hemmern** und von **Kalzium-Antagonisten** gibt es bisher nur wenige Publikationen mit geringer Evidenz.

→ Eindeutige Hinweise auf eine **Myokardischämie** sollten mittels Koronardiagnostik weiter abgeklärt und behandelt werden.

→ Der Anstieg des PAOP unter Spontanatmung lässt sich mit **Levosimendan** besser unterdrücken als mit Dobutamin(920), wobei Inotropika bei Weaning-induziertem Herzversagen keine Therapeutika der ersten Wahl sind.

⇒ **Monitoring:** Die zunehmende Belastung des linken Ventrikels während des Weaning erfordert ein engmaschiges hämodynamisches Monitoring (siehe Kapitel 4.4. – 4.6.).

⇒ **Nicht-invasive Beatmung während der Weaning-Phase**

→ **Vor allem COPD-Patienten profitieren!** Ein Cochrane-Review(921) hat den Stellenwert der nicht-invasiven Beatmung („*noninvasive ventilation*“, NIV) als Weaning-Strategie in 16 Studien mit 994 Patienten untersucht, wobei die meisten Patienten an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) litten. NIV reduzierte signifikant Letalität (RR 0,53 [95%KI 0,36-0,80]), Weaning-Versagen (RR 0,63 [95%KI 0,42-0,96]), Beatmungs-induzierte Pneumonie (RR 0,25 [95%KI 0,15-0,43]), Tracheotomie rate (RR 0,19 [95%KI 0,08-0,47]), Beatmungsdauer (Δ - 5,64 Tage [95%KI -9,50 bis -1,77 Tage]), ITS-Aufenthalt (Δ - 5,59 Tage [95%KI -7,90 bis -3,28 Tage]) und Krankenhaus-Aufenthalt (Δ -6,04 Tage [95%KI -9,22 bis -2,87 Tage]). Allerdings profitierten vor allem die Patienten mit COPD von der NIV in Bezug auf die Letalität (RR 0,36 [95%KI 0,24-0,56]), wohingegen der Effekt bei Patienten ohne COPD wesentlich geringer und auch nicht signifikant war (RR 0,81 [95%KI 0,47-1,40]).

→ **Nicht bei hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz!** In einem Kommentar zu dem oben geschilderten Cochrane-Review(921) betont Schönhofer(922), dass für den erfolgreichen Einsatz der NIV als Strategie im Weaningprozess unverzichtbare Voraussetzungen große Erfahrung, ein kontinuierliches Schulungskonzept des Behandlungsteams und eine optimale technische Ausrüstung (u.a. ein breites Spektrum an Beatmungsmasken) seien. Besonders wichtig ist Schönhofers Statement „*Die guten Ergebnisse zum Einsatz von NIV im Weaningprozess bei Patienten mit COPD sind nicht übertragbar auf den Entwöhnungsprozess bei invasiver Beatmung infolge hypoxämischer Insuffizienz.*“

→ **Keine Daten zum IKS!** Derzeit unklar ist, ob NIV im Weaningprozess bei IKS-Patienten eher nützt oder sogar schädlich sein könnte (Auswirkungen der NIV auf das Weaning-induzierte Herzversagen?)(824).

⇒ **Nicht-invasive Beatmung nach Extubation:** Nach Extubation kann eine frühzeitige intermittierende Anwendung der NIV die hämodynamische und respiratorische Funktion der Patienten verbessern(22, 902).

⇒ **Tracheotomie:** Bei prolongiertem Weaning(22, 902) kann eine Tracheotomie in Erwägung gezogen werden.

→ Die **S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“**(100)**schlägt vor**, bei invasiv beatmeten Patienten im Erwachsenenalter im prolongierten Weaning und ohne NIV-Option eine Tracheotomie zu erwägen (**schwacher Empfehlungsgrad; Qualität der Evidenz: - ; Expertenkonsens**).

9.2. Organdysfunktion "Niere": Nierenersatzverfahren

9.2.1. Akutes Nierenversagen (ANV; „Acute Kidney Injury“, AKI) des Intensivpatienten

• Das **Akute Nierenversagen** betrifft sowohl Intensivpatienten mit als auch ohne vorbestehende chronische Niereninsuffizienz (780, 923–930).

• **Schweregrad-Klassifizierung des Akuten Nierenversagens:** Entsprechend den KDIGO-Leitlinien (772, 785) wird das Akute Nierenversagen in drei Schweregrade (AKI I – III) eingeteilt (siehe Tab. 8.5.III.).

• **Häufigkeit und Prognose:** Mehr als die Hälfte aller kritisch kranken ITS-Patienten haben ein akutes Nierenversagen(780), mit einer 1,7-fach (AKI Grad I), 2,9-fach (AKI Grad II) und 6,9-fach (AKI Grad III) erhöhten Letalität (Letalität ohne AKI: 7.2 %) und einer stärker eingeschränkten Nierenfunktion bei Entlassung(931). Dabei scheint die Schwere des AKI prognostisch relevanter zu sein als die Dauer(932, 933). Studienergebnisse mit Patienten mit schwerer Sepsis / septischen Schock zeigen die ungünstige Wirkung niedriger Blutdruckwerte auf die Progression des AKI: einerseits sind hypotensive Episoden (MAP < 73 mm Hg) mit der AKI-Progression assoziiert (934), und andererseits benötigen Patienten mit vorbestehendem Bluthochdruck seltener eine Nierenersatztherapie bei Ziel-MAP-Werten von 80 – 85 mm Hg im Vergleich zu 65 – 70 mm Hg(935).

9.2.2. Therapie des Akuten Nierenversagens bei Intensivpatienten

• **Nicht erfolgreich:** Weder die Prophylaxe mittels Diuretika oder frühzeitiger Nierenersatztherapie, die Früherkennung mittels elektronischer Alarmsysteme (936) noch die Verwendung sehr hoher Filtrat- oder Dialysatmengen kann das Auftreten des akuten Nierenversagens verhindern bzw. dessen Prognose verbessern(772, 927, 937, 939, 940).

• Welches Verfahren?

Die Wahl des Nierenersatzverfahrens(772, 785, 938, 939) - kontinuierliche Nierenersatztherapie (Hämo(dia)-filtration; „Continuous Renal Replacement Therapy“, CRRT; „Continuous Venovenous Hemofiltration“, CVVH) oder intermittierende Hämodialyse (IHD) - wird kontrovers diskutiert.

⇒ **Studie „pro CRRT“ wird angezweifelt:** Die Annahme, dass der kontinuierliche Nierenersatz („Continuous Renal Replacement Therapy“, CRRT; „Continuous Venovenous Hemofiltration“, CVVH) kritisch kranker ITS-Patienten mit AKI zu weniger Episoden **hämodynamischer Instabilität** und einer besseren Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz als die intermittierende Hämodialyse (IHD) führe – wie in einer Meta-

Analyse vermutet worden ist(941) - wird aufgrund der mangelnden Qualität der ausgewerteten Studien mit Zurückhaltung interpretiert(930).

⇒ **Studien ohne Wirksamkeits-Unterschied:**

→ Eine randomisierte Studie(942) mit 252 Patienten fand keine Prognose-relevanten Unterschiede (14-Tage-Überlebensrate) bei Einsatz der IHD vs. der CVVH (OR 0,84 [95%KI 0,49-1,42]; $p = 0,50$), und auch keine Unterschiede in der Dauer der RRT-Behandlung, des Blutdrucks sowie des Vasopressorenbedarfs in den beiden Gruppen.

→ Eine weitere Meta-Analyse zeigte keinen Letalitätsunterschied der CVVH im Vergleich zur IHD: RR 0,96; 95%KI 0,73-1,25; $p = 0,76$ (943).

⇒ **Studien „contra IHD“:**

→ Möglicherweise führt die IHD zu einer höheren Rate an Dialysepflichtigkeit der überlebenden Patienten(944).

→ Im Einklang mit dieser letzten Aussage sind die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie(945), durchgeführt auf 291 französischen Intensivstationen: von den 25.750 überlebenden Intensivpatienten mit RRT wegen eines akuten Nierenversagens waren 38% mittels IHD und 62% mittels CRRT behandelt worden. Mit IHD behandelte Patienten hatten eine etwas geringere Erholung der Nierenfunktion – definiert als Dauer einer RRT von nicht mehr als drei Tagen bis zur Krankenhausentlassung – als Patienten mit CRRT (OR 0,910 [95%KI 0,834-0,992]).

⇒ **„Personalisierte AKI-Therapie“:** Ein Editorial(946) zu(945) will weg von „entweder - oder“ und hin zur „personalisierten AKI-Theapie“ mit dem jeweils geeignetsten Verfahren: Die Autoren des Editorial sehen die IHD als effektivste Methode beim Entzug von Flüssigkeit und gelösten Substanzen und damit als beste Technik für die Entfernung wasserlöslicher toxischer Substanzen. Die CRRT schätzen sie als die geeignetste Technik zur Behandlung instabiler Patienten ein, bei denen Fluktuationen in der Flüssigkeitsbilanz und im „*Milieu interieur*“ unerwünscht sind.

• Wann beginnen?

⇒ **Keine einheitliche Studienlage:** Derzeit kann sich der Arzt auf keine einheitliche Studienlage stützen (926).

→ **Früher vs. verzögerter Beginn: kein Unterschied!** Bei 620 Intensivpatienten einer multizentrischen Studie(947) mit schwerem akuten Nierenversagen (KDIGO 3) zeigte sich bei frühem RRT-Beginn – unmittelbar nach KDIGO 3-Diagnosestellung - im Vergleich zum verzögerten RRT-Beginn – bei Auftreten von Hyperkaliämie, metabolischer Azidose, Lungenödem, HarnstoffN $> 112 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$, Oligurie $> 72 \text{ h}$ - kein Unterschied in der 60-Tage-Letalität (48,5 % vs. 49,7 %; $p = 0,79$).

→ **Früh ist besser!** Dagegen ließ sich in einer monozentrischen Studie(948) mit 231 Patienten und mittelschwerem Nierenversagen (KDIGO 2) bei frühem Beginn der RRT (innerhalb von 8 h nach KDIGO 2-Diagnosestellung) im Vergleich zum verzögerten Beginn der RRT (innerhalb von 12 h nach KDIGO 3-Diagnosestellung oder Verzicht auf RRT) der primäre Endpunkt – 90-Tage-Letalität – signifikant senken (39,3 % vs. 54,7 %; $p = 0,03$).

→ **Früher vs. verzögerter Beginn: kein Unterschied!** Die IDEAL-ICU-Studie(21) hat Patienten mit frühem septischem Schock und akutem Nierenversagen entweder einer frühen Nierenersatztherapie (innerhalb von 12 Std. nach Diagnosestellung) zugeführt, oder erst nach einem Verzug von 48 h bei fehlender Besserung der Nierenfunktion. Nach Randomisierung von 488 Patienten erfolgte der

Abbruch wegen zu erwartender Nicht-Signifikanz des primären Endpunktes: nach 90 Tagen betrug die Letalität in der Frühbehandlungsgruppe 58 % und in der Gruppe mit verzögerter Behandlung 54 % ($p = 0,38$).

⇒ **Expertenmeinung:** Die Erfahrung zeigt aber, dass der Beginn einer RRT neben den klassischen Indikationen(940) folgende Aspekte berücksichtigen sollte:(772, 926, 930, 949, 950)

→ das **Vorliegen eines AKI** entsprechend der KDIGO-Klassifikation mit Anstieg des Serum-Kreatinins und / oder Abnahme der Urinausscheidung;

→ „früher“ **Beginn** des Nierenersatzes: das Auftreten klassischer Indikationen wie Urämie, Hypervolämie, Hyperkaliämie oder metabolische Azidose sollte auf keinen Fall abgewartet werden;

→ eine **klare Regel**, was „früh“ bedeutet, gibt es mangels eindeutiger Daten jedoch nicht;

→ **Startkriterien** - wie Serum-Harnstoff $> 150 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1} / 25 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ und Beginn innerhalb der ersten beiden Tage nach ITS-Aufnahme – müssen immer in einem klinischen Gesamtkontext angewendet werden.

• **Durchführung:**

⇒ Als **gesicherte Maßnahmen**(772, 927, 930, 949–951) gelten bei AKI:

→ **Herstellung eines hinreichenden Perfusionsdrucks (MAP > 65 mm Hg)** mit Noradrenalin (bei vorbestehender arterieller Hypertonie evtl. auch höher, z.B. $> 75 \text{ mm Hg}$);

→ Flüssigkeitsmanagement(952) mit **Einsatz balanzierter kristalloider Lösungen** bei Volumenbedarf und – falls eine Substitution mit Kolloiden indiziert – ggfs. mit **Humanalbumin**;

→ **Meiden nephrotoxischer Substanzen** (v.a. Aminoglykoside, NSAID und Kontrastmittel).

→ Um die **empfohlene CVVH-Dosis** von $20 - 30 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG} \times \text{h}^{-1}$ (930) bzw. $20 - 25 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG} \times \text{h}^{-1}$ (950)) zu erreichen, müssen oft $30 - 35 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG} \times \text{h}^{-1}$ eingeplant werden(950).

→ Die **Antikoagulation** mit Zitrat anstelle des Heparins bei blutungsgefährdeten Patienten(930, 953, 954) bzw. mit Argotroban(955), Danaparoid und im Falle eines HIT II mit Bivalirudin(930) kann im Einzelfall auch für IKS-Patienten mit Akutem Nierenversagen von Nutzen sein(930, 937, 950).

⇒ **Nicht sinnvoll** dagegen sind Dopamin „in Nierendosis“, N-Acetylcystein, Fenoldapam und ANP sowie Diuretika zur Prophylaxe und Therapie eines AKI (Diuretika können aber zum Volumenmanagement eingesetzt werden).

⇒ **Neue Biomarker** wie NGAL, KIM-1, IL-18 und Cystatin C (776, 950, 956, 957) sind für die klinische Praxis noch nicht ausreichend validiert.

⇒ Der Stellenwert neuer **Hybridverfahren** (SLEDD = "sustained low-efficiency daily dialysis") kann für die Praxis noch nicht eindeutig bewertet werden(930, 937, 950).

• **Wann beenden?** Als Kriterium zur Beendigung der RRT wird eine Kreatinin-Clearance $> 20 \text{ ml} \times \text{min}^{-1}$ bzw. $12 - 20 \text{ ml} \times \text{min}^{-1}$ vorgeschlagen(930).

9.2.3. Akutes Nierenversagen des Patienten mit Herzinfarkt und mit akuter Herzinsuffizienz

• 20 % der Herzinfarktpatienten haben ein ANV im Sinne eines kardiorenenalen Syndroms 1(940, 951, 958); mit einer Letalität von 14 %(959).

- Bei Patienten mit kombinierter akuter / dekompensierter Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz (kardiorenale Syndrome) konnte Ultrafiltration die Prognose nicht verbessern(930, 960).

9.2.4. Akutes Nierenversagen des IKS-Patienten

- **AKI als Prädiktor:** Bei IKS-Patienten ist die Einschränkung der Nierenfunktion im Rahmen eines Nierenversagens (entweder „akut“ oder „akut - auf-chronisch“) trotz der Möglichkeit der Nierenersatztherapie einer der schwerwiegendsten Prädiktoren der 12-Monate-Letalität, erfassbar als „Oligurie“ (< 30 vs. ≥ 30 ml \times h⁻¹: HR 1,40 [95%KI 1,08-1,82]; $p = 0,01$)(961) und als eGFR (pro 10 mL \times min⁻¹-Zunahme: aOR 0,77 [95%KI 0,69-0,86]; $p < 0,0001$)(122). Das Risiko der chronischen Dialysepflichtigkeit bei AKI nach 5 Jahren ist bei IKS-Patienten 16-fach höher (11 % vs. 1 %, aHR 15,9; 95%CI 8,7-29,3), die 5-Jahres-Letalität 1,55-fach (aHR; 95 %CI: 1.22–1.96)(962).
- **Wahl des Nierenersatzverfahrens:** Die Diskussion um die Wahl des Nierenersatzverfahren bei AKI wird nicht nur generell bei Intensivpatienten kontrovers geführt, sondern auch beim IKS-Patienten.

<p>Empfehlung 9.2.3.A. Wahl des Nierenersatzverfahrens</p> <p>Zur Behandlung des Akuten Nierenversagens sollte eines der beiden Nierenersatzverfahren - die kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT, Hämo(dia)filtration) oder die intermittierende Hämodialyse (IHD) - eingesetzt werden.</p> <p>Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
<p>* KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 9.2.</p> <p>* Die KDIGO-Leitlinien(772, 785)konstatieren, dass sich die kontinuierliche und die intermittierende Nierenersatztherapie in der Therapie des Patienten mit ANV ergänzen (ohne Graduierung).</p> <p>* Die IKS-Leitliniengruppe sieht die Studien-Datenlage als nicht ausreichend an, eines der beiden RRT-Verfahren zu priorisieren. Sie favorisiert vielmehr die „personalisierte AKI-Therapie (siehe Kap. 9.2.2. • Welches Verfahren? \Rightarrow Personalisierte AKI-Therapie).</p>	

9.3. Organdysfunktion "Leber"

- **Risikomarker:** Die Leberdysfunktion ist definiert durch den Symptomenkomplex „Koagulopathie, Ikterus und hepatische Enzephalopathie“. Zur Diagnostik und zum Monitoring der Leberdysfunktion ist neben der Bildgebung (vor allem Sonographie und CT) auch die Laboranalytik hilfreich: bei hepatozellulärem Schaden: AST \uparrow , ALT \uparrow ; bei gestörter Syntheseleistung: Cholinesterase \downarrow , INR \uparrow ; bei akuter Phasenreaktion: CRP \uparrow , Albumin \downarrow und bei gestörter Leberexkretion: Bilirubin \uparrow , Indozyaningrün-Elimination („Plasma disappearance rate“ PDR_{ICG}), Ammoniak \uparrow . Eine Einschränkung der PDR_{ICG} korreliert bei Intensivpatienten und insbesondere bei Patienten mit Sepsis mit der Morbidität(963) und der Sterblichkeit(964) Der LiFe-(„liver, injury, failure, evaluation“) Score(965) ist als Prognose-Score für Intensivpatienten mit vorbestehender Lebererkrankung etabliert und validiert worden; der Scorewert (Lactat, Gesamt-Bilirubin, INR) bei Aufnahme korreliert mit der Krankenhausletalität.

9.3.1. Leberdysfunktion beim kritisch Kranken

- Eine **Erhöhung der Bilirubin-Serumkonzentration** > 2 mg \times dl⁻¹ / 34 μ mol \times l⁻¹ innerhalb der ersten 48 h nach Aufnahme auf die ITS findet sich bei 10 % aller

Intensivpatienten; die Bilirubinerhöhung ist ein Indikator für eine ungünstige Prognose, mit einer längeren Verweildauer auf der ITS und einer Letalitätsverdopplung (30,4 % vs. 16,4 %; $p < 0,001$)(966).

- Auch eine **vorbestehende Leberzirrhose** bei Patienten mit einer auf der ITS erworbenen Pneumonie verdoppelt deren Letalitätsrisiko(967).

9.3.2. Hypoxische Hepatitis

- **Akute Herzinsuffizienz, schwere Hypotonie und kardiogener Schock** können eine hypoxische Hepatitis auslösen(968), deren klinisches Bild von asymptomatischen Verlaufsformen bis zum akuten Leberversagen reicht. Ein rascher, starker Anstieg der Serum-Aminotransferasen und der LDH ist typisch für die hypoxische Hepatitis, wohingegen ein Ikterus nur bei den schweren Formen des akuten Leberversagens beobachtet wird. Dennoch kann eine lang anhaltende Hyperbilirubinämie aufgrund der starken Bindung des Bilirubins an Albumin auftreten. Bei hämodynamischer Stabilisierung kommt es zu einem raschen Abfall der Serum-Aminotransferasen. Andererseits ist ein INR-Anstieg auf > 2 ein unabhängiger Letalitätsindikator (969).

⇒ **Prognostische Aussagekraft:**

→ Bei **akuter Herzinsuffizienz** zeigt ein $\geq 20\%$ -iger Anstieg der ALT und AST innerhalb der ersten 48 h eine Zunahme des 180-Tage-Letalitätsrisikos um 66 % bzw. 96 % an(776, 970).

→ Bei **Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und linksventrikulärem Herzunterstützungssystem** signalisieren die Abfälle von ALT, AST und Bilirubin im Blut die Besserung der Leberfunktion(971).

- **Infarkt-bedingter kardiogener Schock:** Bei 172 der 600 Patienten der IABP-SHOCK II-Studie wurden Leberwerte im Hinblick auf das Auftreten einer hypoxischen Hepatitis analysiert, charakterisiert als mindestens 20-facher Anstieg der Aminotransaminasen(972). Patienten mit hypoxischer Hepatitis hatten eine beträchtlich erhöhte 30-Tage-Sterblichkeit (68% vs 34%; $p < 0,001$). In der Multivarianzanalyse zeigte sich unter den Leberwerten der ASAT-Serumspiegel als bester unabhängiger Prädiktor der 30-Tage-Letalität, mit einem AUC-ROC-Wert von 0,667.

- Die **Therapie** beschränkt sich im Wesentlichen auf die Besserung der Schocksymptomatik, die Vermeidung hepatotoxischer Pharmaka und ggfs. die Substitution von Gerinnungsfaktoren.

9.4. Organdysfunktionen "Gastrointestinaltrakt"

Bei Patienten mit MODS, Schock und Sepsis finden sich häufig Dysfunktionen und Schäden des Magen-Darm-Trakts.

9.4.1. „Gastrointestinal Failure“ (GIF) und „Acute Gastrointestinal Injury“ (AGI)

Beide Begriffe finden sich im internationalen Schrifttum weitgehend synonym für die Dysfunktionen des Gastrointestinaltrakts des kritisch Kranken. Patienten mit GIF / AGI haben ein mehrfach erhöhtes Letalitätsrisiko(964, 973).

- **GIF / AGI-Prädiktoren** sind

⇒ der **Schweregrad der Erkrankung** (APACHE II Score),

⇒ **Notfallsituationen**,

⇒ **Katecholamingabe**,

⇒ **Schweregrad einer eventuell bestehenden Sepsis** (SOFA-Score).

• **Häufigkeit und Formen der gastrointestinalen Dysfunktion bei ITS-Patienten:** Bei 10 % der ITS-Patienten findet sich GIF / AGI trotz adäquater Prophylaxe-Maßnahmen

⇒ als **Unmöglichkeit der ausreichenden enteralen Ernährung:** wegen Erbrechens oder weil die Volumina der nasogastrischen Aspiration größer sind als die enteral applizierten Volumina;

⇒ als **gastrointestinale Blutung:** sichtbares Blut in der Magensonde oder im Stuhl trotz prophylaktischer Antazidagabe;

⇒ als **Ileus:** Darmobstruktion infolge verminderter Darmmotilität trotz prophylaktischer Prokinetikagabe;

⇒ als **akalkulöse Cholezystitis** (Hydrops, Dreischichtung der Wand, echodichtere Galle („sludge“)): ist eine schwer zu diagnostizierende, beim beatmeten und analgosedierten Intensivpatienten mit SIRS/Sepsis häufig verkannte Erkrankung(964, 974).

• **GIF-Konsequenzen:** Das Auftreten von GIF ist verbunden mit einer Verlängerung der Beatmungsdauer und der ITS-Pflichtigkeit sowie einer Letalitätssteigerung(964, 973).

9.4.2. Schweregradklassifikation der akuten gastrointestinalen Dysfunktion (AGI):

• **Das AGI-Konzept:** Die „Working Group on Abdominal Problems“ der Europäischen Intensivmedizinischen Gesellschaft (ESICM) hat Empfehlungen zur Terminologie, zu Definitionen und zur Behandlung der akuten gastrointestinalen Dysfunktion („acute gastrointestinal injury“, AGI) bei Intensivpatienten vorgeschlagen(774). Eine Synopsis findet sich in Abb. 9.4.1.). Die wesentlichen Aspekte sind im Folgenden zusammengefasst(964):

• **AGI Grad I**

⇒ **Kennzeichen:** Risiko der Entwicklung einer gastrointestinalen Dysfunktion oder eines Versagens, mit partieller Funktionseinschränkung und potentieller Reversibilität.

⇒ **Beispiele:** Übelkeit und / oder Erbrechen; fehlende Darmgeräusche oder eingeschränkte Darmmotilität in den ersten Tagen nach abdominalchirurgischen Eingriffen.

⇒ **Behandlungskonzepte:**

→ Der Zustand bessert sich in der Regel, sodass keine spezifische Behandlung erforderlich ist, allenfalls muss der Flüssigkeitsbedarf durch intravenöse Infusionen sichergestellt werden.

→ Empfohlen wird die frühe enterale Ernährung innerhalb von 24 - 48 h.

→ Auf den Einsatz von Medikamenten, welche die gastrointestinale Motilität beeinträchtigen können (z.B. Katecholamine, Opioide), sollte möglichst verzichtet werden.

• **AGI Grad II**

⇒ **Kennzeichen:** Gastrointestinale Dysfunktion – der Magen-Darm-Takt ist nicht in der Lage, Verdauung und Absorption adäquat zu bewerkstelligen, um den Nahrungs- und Flüssigkeitsbedarf des Patienten zu decken; das Allgemeinbefinden des Patienten ist dadurch nicht beeinträchtigt.

⇒ **Beispiele:** Gastroparese mit ausgeprägtem Reflux; Paralyse des unteren

Magen-Darm-Trakts; Durchfall; intraabdominelle Hypertension Grad I (12-15 mm Hg); sichtbares Blut in der Magensonde oder im Stuhl; innerhalb von 72 h keine enterale Ernährung von mindestens 20 kcal x kg⁻¹ KG x Tag⁻¹ möglich.

⇒ **Behandlungskonzepte:**

→ Maßnahmen zur Behandlung der Dysfunktion und zur Progressionsverhinderung müssen eingeleitet werden: a) Verbesserung der Magen-Darm-Motilität, z.B. durch Prokinetika(975); b) Messung des intraabdominellen Drucks und Behandlung einer manifesten intraabdominellen Hypertonie.

→ Beginn oder Fortsetzung einer enteralen Ernährung: a) bei Reflux oder Intoleranz Beginn mit kleinen Mengen enteraler Portionen; b) bei Gastroparese und Erfolglosigkeit von Prokinetika Beginn einer postpylorischen Ernährung via perkutane endoskopische Gastrostomie.

• **AGI Grad III**

⇒ **Kennzeichen:** Gastrointestinales Versagen / Verlust der Gastrointestinalfunktion: eine Wiederherstellung der Funktion kann trotz Intervention nicht erreicht werden, keine Besserung des Allgemeinzustandes.

⇒ **Beispiele:** Persistierende gastrointestinale Paralyse; Auftreten oder zunehmende Verschlimmerung der Darmdilatation; zunehmende intraabdominelle Hypertension bis Grad II (15 - 20 mm Hg); niedriger abdomineller Perfusionsdruck (< 60 mm Hg); Unmöglichkeit der enteralen Ernährung, möglicherweise assoziiert mit Persistenz oder Verschlimmerung eines MODS.

⇒ **Behandlungskonzepte:**

→ Präventionsmaßnahmen zur Progressionsverhinderung der gastrointestinalen Dysfunktion sind erforderlich, z.B. Monitoring und gezielte Behandlung einer intraabdominellen Hypertonie.

→ Suche nach bisher nicht erkannten gastrointestinalen Problemen (Cholezystitis, Peritonitis, Darmischämie).

→ Zur Magen-Darm-Paralyse führende Medikamente müssen weitestmöglich abgesetzt werden.

→ Frühe parenterale Ernährung (innerhalb der ersten sieben Tage der Intensivstationsbehandlung) zusätzlich zur ungenügenden enteralen Ernährung sollte vermieden werden, da dieses Vorgehen mit einer erhöhten Rate an Krankenhausinfektionen assoziiert ist.

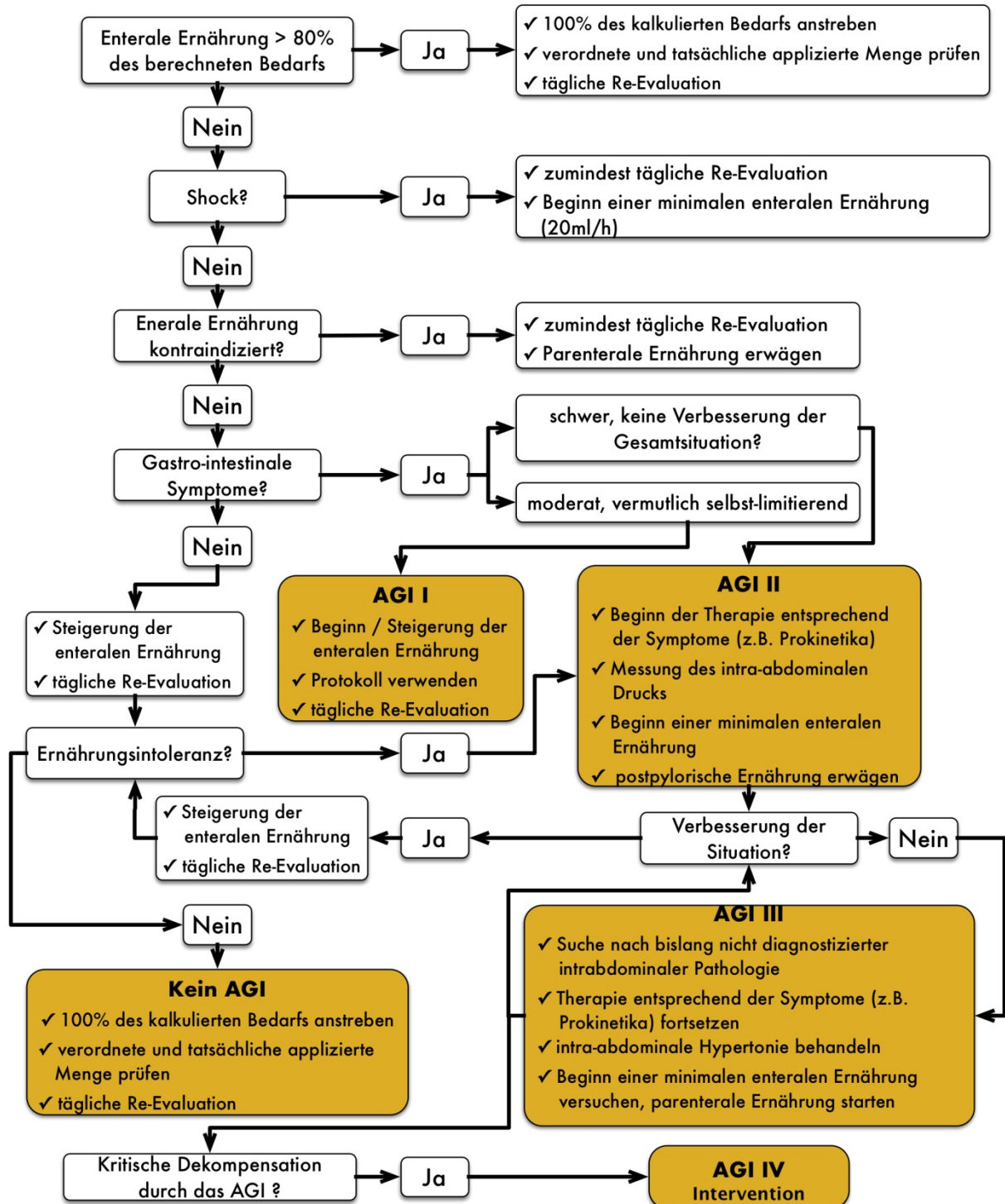
→ Geringe enterale Ernährungsportionen sollten regelhaft versucht werden.

• **AGI Grad IV**

⇒ **Kennzeichen:** Gastrointestinales Versagen mit gravierenden Auswirkungen auf weitere Organfunktionen, mit direkter und unmittelbarer Lebensgefahr und Verschlimmerung von MODS und Schock.

Abbildung 9.4.I. 9.4.I.

Leitlinie zu Diagnose und Behandlung des akuten gastro-intestinalen Versagens (AGI)



Legende zu Abbildung 9.4.I.: AGI = „Acute Gastrointestinal Failure“; EF = „Enteral Feeding“; GI = „Gastrointestinal“; IAH = „Intraabdominal Hypertension“; PN = „Parenteral Nutrition“. Eingedeutscht nach(774).

⇒ **Beispiele:** Darmischämie mit Nekrose; zum hämorrhagischen Schock führende Magen-Darm-Blutung; Ogilvie-Syndrom; abdominelles Kompartiment-Syndrom mit Notwendigkeit zur Dekompression.

⇒ **Behandlungskonzepte:**

→ Es gibt kein validiertes konservatives Vorgehen, um diese Situation zu meistern.

→ Der Zustand erfordert lebenserhaltende Maßnahmen wie Laparotomie oder andere Notfallinterventionen (Koloskopie zur Darmdekompression).

9.5. Organdysfunktion "Endokrinium"

9.5.1. Spezifische endokrine Reaktionen beim kritisch Kranken

Beim kritisch Kranken kommt es zu einer Reihe endokriner Veränderungen wie Stresshormonaktivierung, „Non-Thyroidal-Illness-Syndrome“ und „Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency“(976). Es liegen jedoch keine ausreichenden Studiendaten vor, welche eine therapeutische Intervention hormoneller Veränderungen bei Schwerkranken(976) incl. des Patienten mit IKS rechtfertigen.

9.5.2. Schilddrüsenfunktionsveränderungen beim kritisch Kranken

• **„NiederT3-Syndrom“/„Euthyroid-sick-Syndrom“:** Während einer schweren Erkrankung kommt es zu typischen pathophysiologischen Veränderungen, mit frühzeitig verminderter TRH- sowie TSH-Sekretion und konsekutivem T4- und geringerem fT4-Abfall, sowie einem raschen Abfall des T3, begleitet von einem reziproken Anstieg des rT3 (Konstellation einer klinischen Euthyreose mit laborchemisch sekundärer Hypothyreose).

⇒ **Keine Behandlungspflichtigkeit!** Ein „Euthyroid-sick-Syndrom“ ist keine eigenständige Erkrankung und muss nicht behandelt werden(976).

• **Hypo- und Hyperthyreose beim kritisch Kranken:** Ein im Normbereich liegendes TSH bei einem schwer Kranken mit niedrigem T4 und T3 ist ein klares Indiz für eine Hypothyreose. Umgekehrt ist ein nicht nachweisbares TSH bei im oberen Normbereich gelegenen T3 und T4 bei schwer kranken Patienten ein Hinweis auf eine Hyperthyreose(976).

9.5.3. „Critically Illness Related Corticoid Insufficiency“ (CIRCI)

• **CIRCI** ist definiert als eine - in Relation zur Schwere der kritischen Krankheit - inadäquate zelluläre Kortikosteroid-Aktivität und manifestiert sich durch eine unzureichende Glukokortikoid-Glukokortikoidrezeptor-vermittelte Downregulation proinflammatorischer Transkriptionsfaktoren im Rahmen kritischer Krankheiten(976–982). Klinisch imponiert eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse mit Nebenniereninsuffizienz in Verbindung mit einer Gewebe-Kortikoidresistenz und einem gestörten Cortisol-Metabolismus. Mit CIRCI muss bei denjenigen kritisch Kranken gerechnet werden, welche inadäquat auf Volumengabe und Vasopressoren reagieren.

• **Kausale Therapie wäre die Hydrokortisongabe.**

⇒ Dieses Konzept ist bei einigen Patientengruppen evidenzbasiert untersucht worden, sowohl bei erwachsenen Patienten (siehe unten) als auch bei Neugeborenen im Rahmen herzchirurgischer Operationen(983, 984) und auch bei pädiatrischen Schockpatienten(985).

⇒ **Erwachsene Patienten mit septischem Schock:**

→ **Studien:** Bei septischem Schock senkt Hydrokortison den Katecholaminbedarf und verkürzt die Schockphase. Eine Letalitätssenkung ließ sich allerdings in der **CORTICUS-Studie**(986) nicht erzielen, ebenso wenig konnte mit Hydrokortison das Auftreten eines Schocks bei schwerer Sepsis verhindert werden (987). In der aktuellen **ADRENAL-Studie** (988, 989) führte die adjunktive Hydrokortisongabe von 200 mg / Tag über sieben Tage bei den 3.800 randomisierten Patienten mit septischem Schock weder zu einer Senkung der 90-Tage-Letalität (Hydrokortison: 27,9%; Placebo 28,8%; OR 0,95 [95%KI 0,82 – 1,10]; p = 0,50) noch der 6-Monate-Letalität (Hydrokortison: 31,5%; Placebo 31,8%; OR 0,99 [95%KI 0,86 – 1,13]; p = 0,83). Dagegen fand sich in der aktuellen **APROCCHSS-Studie**(990) mit 1.241 Patienten mit septischem Schock in der Hydrokortison+Fludrocortison-Gruppe eine signifikant geringere Letalität als in der Placebo-Gruppe (43,0% vs. 49,1%; p=0,03).

→ **Meta-Analysen:** In der Meta-Analyse mit sequentieller Studienauswertung von 22 RCTs mit 7.297 erwachsenen Patienten mit septischem Schock(991) erbrachte die niedrig-dosierte Hydrokortisongabe keine Senkung der Kurzzeit- und Langzeit-Letalität, wohl aber eine Verkürzung der Schockdauer (im Mittel -1,52 Tage [95%KI - 1,71 - -1,32]; p < 0,0001), der Beatmungsdauer (im Mittel -1,38 Tage [95%KI -1,96 - .0,80]; p < 0,0001) und der Dauer des ITS-Aufenthaltes (im Mittel -0,75 Tage [95%KI -1,34 - 0,17]; p = 0,01). In der Meta-Analyse von (992, 993) mit 42 RCTs (10.194 Patienten) zeigte sich ein geringer Effekt von niedrig-dosiertem Hydrokortison auf die Kurzzeit-Letalität (28 – 31 Tage) von 1,8 Absolut-% (RR 0,93 [95%KI 0,84-1,03] und auf die Langzeit-Letalität (60 Tage – 1 Jahr) von 2,2 Absolut-% (RR 0,94 [95%KI 0,89-1,00]); allerdings stieg das Hybernatriämie-Risiko (RR 1,64 [95%KI 1,32 - 2,03]), das Hyperglykämie-Risiko (RR 1,16 [95%KI 1,08-1,24]) und das neuromuskuläre Schwäche-Risiko (RR 1,21 [95%KI 1,01-1,52]) an.

→ Die **internationalen Sepsis-Leitlinien**(63)geben – allerdings noch ohne Kenntnis der Ergebnisse der ADRENAL-Studie und der APROCCHSS-Studie! - eine **schwache Empfehlung geringen Evidenzgrades** für die tägliche Hydrokortisongabe von 200 mg, allerdings nur bei denjenigen Patienten mit septischem Schock, bei denen mit adäquater Flüssigkeits- und Vasopressorentherapie keine hämodynamische Stabilisierung erzielt werden kann. Auch die **CIRCI-Leitlinien** (978) empfehlen bei diesem Kollektiv die Hydrokortisongabe (**schwache Empfehlung, geringe Evidenzqualität**). Mögliche Nebenwirkungen sind Hyperglykämien und Hybernatriämien; nicht sicher belegbar ist ein erhöhtes Risiko für sekundäre Infektionen oder eine CIM / CIP (987). Wiederholte Bolusapplikationen von Hydrokortison können gegenüber einer kontinuierlichen Infusion einekonstante Blutzuckereinstellung erschweren(994), Die derzeit in Überarbeitung befindliche **deutsche Sepsis-Leitlinie**(843) wird ebenfalls eine Empfehlung abgeben, in Kenntnis der kontroversen Diskussion(995) keine leichte Aufgabe.

⇒ **Herzchirurgische Patienten**

Für den Einsatz von Kortikosteroiden bei herzchirurgischen Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine liegen sowohl positive(982, 996) als auch neutrale(997) RCTs und Meta-Analysen vor. Darauf aufbauend, geben die **CIRCI-Leitlinien**(982) eine **schwache Empfehlung mit mittelgradiger Evidenzqualität** für den Einsatz von Kortikosteroiden bei diesem Patientenkollektiv.

⇒ **Patienten mit überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand**

Bei Herz-Kreislauf-Stillstand geben die **CIRCI-Leitlinien**(982) für den Einsatz von Kortikosteroiden eine **schwache Empfehlung mit sehr geringem Evidenzgrad**.

⇒ **Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock**

→ Eine sehr kritisch diskutierte **Kasuistik**(998) berichtet über das Ansprechen eines 42-jährigen Patienten mit IKS auf eine Hydrocortison-Behandlung (4 x 50 mg tgl. über 8 Tage) mit Reduktion der Noradrenalin-Dosis im zeitlichen Zusammenhang und Absetzen 36 h später.

• In Kenntnis der aktuellen Datenlage sieht die IKS-Leitliniengruppe keine günstigen Effekte einer Hydrocortisongabe bei IKS-Patienten.

9.6. Organdysfunktion "Nervensystem und Gehirn"

9.6.1 Critical Illness Polyneuropathie (CIP) und Myopathie (CIM)

• **Klinik:** CIP und CIM(999–1001) sind häufige Komplikationen schwerkranker ITS-Patienten mit maschineller Beatmung, Schock, MODS und Sepsis. Sie protrahieren Weaning und Rekonvaleszenz und führen weiterhin zu anhaltenden psychischen und physischen Spätfolgen. CIP, CIM und die Kombination beider tritt etwa gleich häufig auf. 30 % der Patienten mit MODS und Sepsis zeigen die klinischen Zeichen einer CIP, wohingegen sogar 70 % elektrophysiologische CIP-Kriterien erfüllen(999).

• Das **Management** der Patienten mit CIP und CIM ist supportiv(999) und besteht neben der Behandlung des MODS in optimaler Ernährung, Physiotherapie(1002), schrittweisem Weaning, Krankengymnastik, Reduktion der assistierten Beatmung und früher Mobilisation.

⇒ Zwei weitere **Ansätze** wurden verfolgt:

→ Eine Insulin-gesteuerte **Blutzuckerkontrolle** ($< 110 \text{ mg x dl}^{-1} / 6,1 \text{ mmol x l}^{-1}$) kann das Auftreten einer CIP um 50 % reduzieren(1003), allerdings um den Preis eines hohen Hypoglykämierisikos.

→ Positive Effekte der frühzeitigen Gabe eines **Immunglobulin M-angereicherten Immunglobulinpräparates** in einer retrospektiven Analyse ließen sich durch eine nachfolgende prospektive randomisierte Studie(1004) nicht bestätigen.

9.6.2. Enzephalopathie und neurokognitive Dysfunktion

Die Dysfunktion des Gehirns des kritisch Kranken wird vor allem bei septischen Patienten beschrieben (999).

9.6.3. Kardiovaskuläre Autonome Dysfunktion

Die kardiovaskuläre autonome Dysfunktion bei kritisch kranken Patienten mit Schock, MODS und Sepsis manifestiert sich als eine Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität und als inadäquat hohe Herzfrequenz.

• **Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität (HRV):** Die mittels eines Langzeit-EKG objektivierbare hochgradige Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck einer autonomen Dysfunktion zeigt bei Patienten mit kardiogenem MODS eine ungünstige Prognose an(1005).

• **Inadäquat hohe Herzfrequenz (Sinusrhythmus):** Auch eine **hohe Herzfrequenz** weist bei MODS Patienten(1006) kardiogener (33 % nach Herzinfarkt) und nicht-kardiogener Genese auf eine ungünstige Prognose hin, mit einer 2- bis 3-fach höheren 28-Tage Sterblichkeit bei einer initialen Frequenz von $\geq 90 \text{ x min}^{-1}$. In der IABP-SHOCK II-Studie war allerdings die Herzfrequenz (Median 92; IQR 72-110) (4) kein signifikanter Prognoseprädiktor der IKS-Patienten(157).

• Die **Senkung einer inadäquat hohen Herzfrequenz (Sinusrhythmus)** bei kritisch Kranken mit dem Ziel einer Prognoseverbesserung ist bisher mit dem Betablocker Esmolol und dem Schrittmacherkanal („*funny current*“, I_f)-Hemmer Ivabradin versucht worden. Dabei handelt es sich nicht um die Frequenzsenkung bei tachykardem Vorhofflimmern durch kurz wirksame Betablocker, wie z.B. durch Landiolol(1007), sondern um die Senkung eines inadäquat hohen Sinusrhythmus.

⇒ **Esmolol bei Patienten mit septischem Schock:** In einer randomisierten Studie mit 154 Patienten mit septischem Schock ließ sich die inadäquat hohe Herzfrequenz ($\geq 95 \times \text{min}^{-1}$) mit dem kurz wirksamen, β_1 -selektiven Betablocker Esmolol dauerhaft auf Werte von $80 - 94 \times \text{min}^{-1}$ (im Mittel um $22 \times \text{min}^{-1}$ (Median)) senken, verbunden mit einer Stabilisierung der Hämodynamik(1008). Überraschend war die wesentlich geringere 28-Tage-Letalität in der Esmolol- im Vergleich zur Kontrollgruppe (49,4 % vs. 80,5 %; aHR 0,39 [95%KI 0,26-0,59]; $p < 0,001$).

⇒ **Ivabradin bei Patienten mit MODS:** In der MOD_fY-Studie(1009) wurden 70 Patienten mit MODS septischer bzw. kardiogener Genese, einem Sinusrhythmus $\geq 90 \times \text{min}^{-1}$ und Vorliegen einer Kontraindikation für β -Blocker randomisiert enteral über vier Tage mit Ivabradin (Procoralan[®]) behandelt, einem Hemmer des Schrittmacherstroms I_f . Nach vier Tagen fand sich in der Ivabradin-Gruppe eine um $9 \text{ Schläge} \times \text{min}^{-1}$ niedrigere Herzfrequenz (Median) als in der Placebogruppe (Frequenzabfall um $16 \times \text{min}^{-1}$ vs. $7 \times \text{min}^{-1}$), ohne Kompromittierung der Hämodynamik und ohne signifikante Beeinflussung der Letalität.

⇒ **Ivabradin bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenem Schock:** Erwähnenswert sind die Ergebnisse einer kleinen prospektiven randomisierten Studie (1010): In dieser Studie mit 58 Patienten mit IKS, Katecholamintherapie und Sinusrhythmus $\geq 75 \times \text{min}^{-1}$ führte die anhaltende enterale Medikation während des stationären Aufenthaltes und auch poststationär mit Ivabradin (Beginn mit $2 \times 2,5 \text{ mg} \times \text{d}^{-1}$, Steigerung nach Frequenz und Verträglichkeit auf $2 \times 5 \text{ mg} \times \text{d}^{-1}$ bzw. $2 \times 7,5 \text{ mg} \times \text{d}^{-1}$) zu einer effektiven Herzfrequenzsenkung nach einer Woche Behandlung von $6,2 \times \text{min}^{-1}$ und nach 6 Monaten um $18,8 \times \text{min}^{-1}$. Die Frequenzsenkung verursachte keine Beeinträchtigung der Herzfunktion, die diastolische Dysfunktion besserte sich sogar in der Ivabradin-Gruppe nach drei Monaten, nicht aber in der Kontroll-Gruppe. Die Krankenhaus-Letalität lag mit 6,7 % nicht-signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe (14,3 %).

Die **IKS-Leitliniengruppe** konstatiert, dass bei den insgesamt 2.200 Herzinfaktpatienten mit kardiogenem Schock der ausgewerteten Schockstudien (380, 961) die Herzfrequenz kein Prognoseprädiktor war. Somit fehlt bisher das Substrat für eine die Prognose dieser Patienten verbessernden therapeutischen Herzfrequenzsenkung, z.B. mit Betablockern, wie im Falle des septischen Schocks oder mit Ivabradin, wie für MODS- und IKS-Patienten gezeigt.

10. Allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen bei Patienten mit IKS

Dieses Kapitel beinhaltet für den IKS-Patienten die Ernährung und Insulintherapie zur metabolischen Kontrolle (Kap. 10.1.), das Vorgehen bei Anämie (Kap. 10.2.) die Pflege und Physiotherapie (Kap. 10.3.), die Prophylaxe-Maßnahmen (Kap. 10.4.) und die Betrachtungen zur Therapiebegrenzung (Kap. 10.5.).

10.1. Ernährung und Insulintherapie zur metabolischen Kontrolle

Kritisch kranke, beatmete Intensivpatienten besitzen das Risiko einer schweren Malnutrition, deren unerwünschte Auswirkungen gravierend sind: Infektionen, systemische Inflammation, endokrine Stressreaktionen, Muskelschwund, Immobilisation, verzögerte Rehabilitation und erhöhte Sterblichkeit(1011). Eine adäquate Ernährungstherapie ist deshalb für den kritisch Kranken essentiell. Die Leitlinien empfehlen während der akuten Phase der kritischen Krankheit eine enterale Ernährung mit 20-25 kcal / kg KG / Tag(1012–1014) bzw. 24 kcal / kg KG / Tag(1015). Die Evidenz dieser Empfehlungen ist in vielen Fällen allerdings gering.

Die beiden aktuellsten Leitlinien sind die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) zur Klinischen Ernährung in der Intensivmedizin(1015) mit zahlreichen praktischen Hinweisen und die Praxisleitlinien der Europäischen Intensivmedizinischen Gesellschaft zur frühen enteralen Ernährung(1014).

10.1.1. Ernährung des Schockpatienten

Die Ernährungstherapie des IKS-Patienten muss die unterschiedlichen Phasen des Schockpatienten – zu Beginn unkontrollierter Schockzustand, Schockstabilisierung, Rehabilitation – differenziert betrachten.

- **Keine Nahrungszufuhr bei unkontrolliertem Schock!** Schockzustand und hämodynamische Instabilität – MAP < 50 mm Hg, Beginn bzw. Dosissteigerung einer Katecholaminbehandlung – bergen die Gefahr der Schädigung der gastrointestinalen Mikrozirkulation durch Ischämie und Reperfusion(1014).

⇒ **RCT: Die NUTRIREA-2 Studie**(1016):

→ **Studien-Design:** In dieser randomisierten, kontrollierten Studie in 44 französischen Intensivstationen wurden beatmete, mit Vasopressoren wegen eines Schocks behandelte Intensivpatienten (≥18 Jahre) entweder enteral oder parenteral mit 20-25 kcal x kg⁻¹ KG pro Tag ernährt, begonnen innerhalb von 24 h. Erzielt wurde dabei eine tägliche Kalorieneinfuhr von im Mittel 17,8 ± 5,5 bzw. 19,6 ± 5,3 kcal x kg⁻¹ KG pro 24h. Der primäre Endpunkt war die 28-Tage-Letalität. Nach der zweiten Interim-Analyse wurde die Studie nach Einschluss von 2.410 der geplanten 2.854 Patienten abgebrochen, da keine signifikanten Änderungen der Ergebnisse im weiteren Verlauf zu erwarten gewesen wären. 62% der Patienten hatten einen septischen Schock und 19% einen kardiogenen Schock.


→ **Studien-Ergebnisse:** Die 28 Tage-Letalität betrug in der Gruppe mit enteraler Ernährung 37 % und in der Gruppe mit parenteraler Ernährung 35 % und war damit nicht signifikant unterschiedlich (absolute Differenz 2,0 % [95%KI -1,9 bis 5,8]; p = 0,33). Kein Unterschied fand sich bei den ITS-erworbenen Infektionen (14 % vs. 16 %; HR 0,89 [95%KI 0,72-1,09]; p = 0,25). Bei den gastrointestinalen Komplikationen zeigten sich allerdings in der Gruppe mit enteraler Ernährung höhere Raten für

Erbrechen (34 % vs. 20 %; HR 1,89 [95%KI 1,62-2,20]; p < 0,0001), Diarrhoen (36 % vs. 33 %; HR 1,20 [95%KI 1,05-1,37]; p = 0,009), Darmischämien (2 % vs. <1 %; HR 3,84 [95%KI 1,43-10,3]; p = 0,007) und akute Darm-Pseudo-Obstruktion (1 % vs. <1 %; HR 3,7 [95%KI 1,03-13,2]; p = 0,04). Auffällig war in der Gruppe mit enteraler Ernährung auch eine signifikant verzögerte Normalisierung des Serum-Laktats als Ausdruck eines erhöhten Sauerstoffbedarfs des Darmes.

→ **Schlussfolgerungen:** Die frühe isokalorische enterale Ernährung ist bei kritisch kranken Patienten mit Schock nicht in der Lage, die Letalität oder das Risiko sekundärer Infektionen zu reduzieren, birgt aber ein größeres Risiko gastrointestinaler Komplikationen als die frühe isokalorische parenterale Ernährung.

→ Bei der **Besprechung der NUTRIEA-2-Studie** warnt Druml(1017) vor den Gefahren einer früh-enteralen Ernährung bei instabilen Schockpatienten. Er empfiehlt, bei hämodynamisch instabilen Patienten - im Schockstadium ohne Normalisierungstendenz des Laktats und mit steigendem Katecholaminbedarf - keine Ernährung durchzuführen; der nachfolgende Ernährungsbeginn solle in niedriger Dosierung und langsam erfolgen, in den ersten 24 Stunden lediglich mit trophischer Ernährung („Zottenernährung“).

⇒ **Retrospektive Kohortenanalyse: Hochkalorische Ernährung bei ARDS-Patienten mit schwerem MODS ungünstig!** In einer retrospektiven Auswertung (1018) von 298 ARDS-Patienten (41 % Sepsis, 31 % Pneumonie) korrelierte die ICU-Letalität mit der MODS-Schwere bei Aufnahme und der Kalorienaufnahme von der Intubation bis zum 7. ICU-Behandlungstag. Im Vergleich (OR 1,0) zum Referenzkollektiv mit niedrigem MODS und geringerer Kalorienaufnahme (SOFA-Score bei Aufnahme < 9; durchschnittliche Kalorienaufnahme < 12 kcal / kg KG / Tag) fanden sich zunehmend höhere ICU-Letalitätsraten in der Niedrig-MODS-Gruppe mit „hoch-kalorischer“ Ernährung (SOFA-Score < 9; ≥ 12 kcal / kg KG / Tag: OR 1,99 [95%KI 1,03-3,84]; p = 0,04) und in der Hoch-MODS-Gruppe mit „niedrig-kalorischer“ Ernährung (SOFA-Score ≥ 9; < 12 kcal / kg KG / Tag: OR 3,86 [95%KI 1,78 – 8,37]; p = 0,001), und die höchste ICU-Letalitätsrate fand sich in der Hoch-MODS-Gruppe mit „hochkalorischer“ Ernährung (SOFA-Score ≥ 9; ≥ 12 kcal / kg KG / Tag: OR 5,35 [95%KI 2,55 – 11,20]; p < 0,001). Demzufolge spricht diese retrospektive Kohortenanalyse dafür, bei Patienten mit hohem MODS-Schweregrad – wie im Falle des IKS-Patienten – mit der enteralen Ernährung langsam unter engmaschiger metabolischer Kontrolle zu beginnen und nur vorsichtig zu steigern.

<p>Empfehlung 10.1.1.A. Ernährungspause bei unkontrolliertem Schock</p> <p>Bei Patienten mit unkontrolliertem Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock sollte bis zur Kontrolle des Schockzustandes mittels Volumenzufuhr und Gabe von Vasopressoren / Inotropika keine enterale Ernährung gegeben werden.</p> <p>Konsentiert: 11/11; 5/5 der Delegierten</p>	 / EK
---	--

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 10.1.1.A**

* Die **Praxis-Leitlinien der Europäischen Intensivmedizin-Gesellschaft (ESICM) zur frühen enteralen Ernährung**(1014) schlagen vor, die enterale Ernährung in der Phase des unkontrollierten Schocks und im Falle nicht erreichter hämodynamischer und Gewebep erfusions-Ziele aufzuschieben; sobald aber der Schock durch Flüssigkeits- und Vasopressorengabe kontrolliert ist, sollte mit einer enteralen Ernährungstherapie in geringer Menge begonnen werden (**bedingte - „conditional“ – Empfehlung** (Empfehlungsgrad 2);

mittelmäßige – „moderate“ – Evidenz (Evidenzgrad b)). Bedenklich erscheint der Leitlinie die enterale Ernährung, falls sehr hohe Vasopressoren-Dosierungen (z.B. Noradrenalin $> 1\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) benötigt werden und eine Hyperlaktatämie persistiert oder andere Zeichen der Endorgan-Hypoperfusion vorhanden sind.

* Weiterhin schlagen die **Praxis-Leitlinien der Europäischen Intensivmedizin-Gesellschaft (ESICM) zur frühen enteralen Ernährung**(1014) vor, die enterale Ernährung aufzuschieben im Falle einer unkontrollierten, lebensbedrohlichen Hypoxämie, Hyperkapnie oder Azidose; mit der frühen enteralen Ernährung sollte aber begonnen werden, sobald die Hypoxämie stabilisiert und eine kompensierte oder permissive Hyperkapnie und Azidose erreicht ist (**bedingte - „conditional“ – Empfehlung (Empfehlungsgrad 2); sehr geringe – „very low“ – Evidenz (Evidenzgrad d)**).

* Die Experten der **Amerikanischen Ernährungs-Leitlinie**(1012) sprechen sich dafür aus, bei hämodynamischer Instabilität – MAP < 50 mm Hg, Beginn bzw. Dosissteigerung einer Katecholaminbehandlung - die enterale Ernährung wegen der Gefahr der Schädigung der gastrointestinalen Mikrozirkulation durch Ischämie und Reperfusion zu pausieren. Unter laufender Vasopressorentherapie sollte während der enteralen Ernährung besonders auf Zeichen der gastrointestinalen Dysfunktion (siehe Kap. 9.4.) geachtet werden(1012).

* Die **S2k-DEGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“**(1015) formuliert in der **Empfehlung 24**: „Bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität (hohe oder steigende Dosen an vasoaktiven Medikamenten, persistierende oder progrediente Zeichen einer Organminderperfusion) sollte keine enterale Ernährungstherapie durchgeführt werden, sondern es sollte gesteuert nach der Phase der Erkrankung und der individuellen metabolischen Toleranz eine parenterale Ernährung erfolgen.“ (**Konsens, 86%**).

* Die **IKS-Leitliniengruppe** geht mit den Empfehlungen der genannten Ernährungs-Leitlinien (1012, 1014, 1015) konform und empfiehlt bei unkontrolliertem IKS-Schock die Ernährungspause. Die Betonung liegt dabei auf „unkontrolliertem“ Schock, geprägt durch eine persistierende Laktatazidose und eine Noradrenalinindosierung $> 1\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ (1014). Die Rationale dieser ablehnenden Empfehlung ist zum einen die Sorge, dass enterale Ernährung die im unkontrollierten Schock schon beeinträchtigte Splanchnikusperfusion weiter verschlechtern könnte und zum anderen, dass positive Effekte einer enteralen Ernährung im Sinne einer Stabilisierung der Schockphase nicht wahrscheinlich sind(1014), wohl aber unerwünschte gastrointestinale Nebenwirkungen(1016).

• **Enterale Ernährung hat Vorzug vor parenteralen: eine Leitlinienempfehlung mit schwacher Evidenz:**

⇒ **Initial „Zottenernährung“**: Am Beginn einer schweren Erkrankung werden zunächst endogene Reserven mobilisiert, ohne dass eine exogene Zufuhr dies beeinflussen kann. Frühe enterale Ernährung ist das bevorzugte, Leitlinienempfohlene(1012–1015, 1017, 1019) Ernährungskonzept bei kritisch kranken Intensivpatienten. Sie dient nicht nur der Kalorien- und Substratzufuhr, sondern erhält auch die Struktur und Integrität des Darmes. Dabei scheint in den ersten Tagen eine minimale Ernährung – „Zottenernährung“(1017) - bereits auszureichen(1019), wobei eine Verzögerung dieser minimalen (mindestens 25 %) Kalorienzufuhr ab dem zweiten Tag die nosokomiale Sepsisrate erheblich steigert(1020).

⇒ **Evidenz für das Konzept der frühzeitigen, ausschließlich enteralen Ernährung bei kritisch Kranken:**

→ **Leitlinien-**(1012-1015) **und Expertenmeinungen**(1021) sprechen sich eindeutig für den Beginn mit enteraler und nicht mit parenteraler Ernährung aus, wegen weniger Infektionen, geringerer Letalität und niedrigeren Kosten, auch wenn die Datenlage weniger eindeutig ist als erwartet(1012-1015, 1021, 1022, 1022):

→ Diejenigen der 1.174 mit Vasopressoren behandelten und beatmeten Patienten einer multizentrischen **Datenbank**(1023), die frühzeitig (innerhalb 48h)

enteral ernährt worden waren, hatten niedrigere ITS- und Krankenhaus-Sterblichkeitsraten als die mit verzögerter enteraler Ernährung (22,5 % vs. 28,3 %; $p = 0,03$ und 34,0 % vs. 44 %; $p < 0,001$). Der günstige Effekt war ausgeprägter bei den mit mehreren Vasopressoren gleichzeitig behandelten schwerkranken Patienten (OR 0,36 [95%KI 0,15-0,85]) und bei denjenigen Patienten ohne frühzeitige Verbesserung (OR 0,59 [95%KI 0,39-0,90]). Keine Unterschiede fanden sich bei der Rate beatmungsinduzierter Pneumonien, beatmungsfreier Tage, und der Tage auf der Intensivstation.

→ Eine **Meta-Analyse**(1024) mit 18 RCTs und 3.347 kritisch kranken Patienten fand beim Vergleich von enteraler und parenteraler Ernährung keinen Letalitätsunterschied (RR 1,04 [95%KI 0,82-1,33]; $p = 0,75$), wohl aber bei enteraler Ernährung weniger infektiöse Komplikationen (RR 0,64 [95%KI 0,48-0,87]; $p = 0,004$) und einen kürzeren ITS-Aufenthalt (-0,80 Tage [95%KI -1,23 bis -0,37 Tage]; $p = 0,0003$).

→ Eine **aktuelle Meta-Analyse**(1014) findet beim Vergleich der frühen enteralen vs. frühen parenteralen Ernährung bei kritisch kranken Patienten eine signifikant geringere Infektionsrate für die frühe enterale Ernährung (2.729 Patienten: RR 0,55 [95%KI 0,35-0,86]), aber keinen Unterschied in der Letalität (2.686 Patienten: RR 0,95 [95%KI 0,76-1,19]). Beim Vergleich der frühen enteralen vs. verzögerten enteralen Ernährung bei kritisch kranken Patienten findet sich in dieser Meta-Analyse eine signifikant geringere Infektionsrate für die frühe enterale Ernährung (597 Patienten: RR 0,64 [95%KI 0,4-0,90]), aber kein Unterschied in der Letalität (662 Patienten: RR 0,76 [95%KI 0,52-1,11]).

→ Eine weitere **aktuelle Meta-Analyse**(1025) mit 3.225 kritisch Kranken fand in der Untergruppe mit frühzeitig (≤ 24 h) begonnener enteraler Ernährung eine geringere Letalität als bei verzögert begonnener enteralen Ernährung (OR 0,45 [95% KI 0,60-0,94]; $p = 0,038$).

→ In einer sekundären Analyse der **VISEP-Studie**(1026) fand sich für die zusätzlich parenteral ernährten Sepsispatienten eine höhere Sterblichkeit (aHR 1,86 [95%CI 1,16 – 2,98]; $p = 0,010$) und eine höhere Infektionsrate (aHR 1,89 [95%CI 1,27–2,81]; $p = 0,002$) als bei den ausschließlich enteral ernährten.

→ Nicht nur die europäischen(1015, 1027, 1028), sondern auch die amerikanischen Leitlinien(1012) zur parenteralen Ernährung zitieren **mehrere Studien**, in denen eine zusätzliche parenterale Ernährung in den ersten Tagen keinen Nutzen erbrachte bzw. der spätere Beginn der parenteralen Zusatz-Ernährung an Tag acht im Vergleich zum Beginn an Tag drei(1029) sogar zu weniger Infektionen, zu kürzeren ITS-Liegedauern und zu geringeren Kosten führte.

⇒ **Studien-/Meta-Analysen-Ergebnisse mit vergleichbaren oder günstigeren Effekten der parenteralen vs. enteralen Ernährung bei kritisch Kranken:**

→ Der Nutzen einer zusätzlichen parenteralen Ernährung zum Ausgleich eines Kaloriendefizits bei **inkompletter enteraler Ernährung** – Verminderung sekundärer Infektionen, Verkürzung der Beatmungszeit – wird als belegt angesehen(1015, 1021, 1030–1032).

→ Die **CALORIES-Studie**(1033) hat fand bei enteraler und parenteraler Ernährung kritisch Kranker keinen Unterschied in der 30-Tage-Letalität.

→ In der **NUTRIREA-2-Studie** mit 2.410 eingeschlossenen beatmeten Schockpatienten(1016) traten bei früher enteraler im Vergleich zu parenteraler Ernährung signifikant häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auf (siehe oben).

→ In einer **aktuellen Meta-Analyse**(1025) mit 3.225 kritisch kranken Patienten fand sich bei frühzeitig (≤ 24 h) enteral begonnener und bei parenteraler Ernährung kein Unterschied in der Letalität (OR 1,04 [95%KI 0,89-1,22]; $p = 0,58$), wohl aber in der Pneumoniehäufigkeit (OR 0,75 [95%KI 0,60-0,94]; $p = 0,012$).

<p>Empfehlung 10.1.1.B. Enterale Ernährung der parenteralen vorziehen Die enterale Ernährung sollte der parenteralen vorgezogen werden. Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
---	---------------

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 10.1.1.B.**

* **Empfehlungen der Ernährungs-Leitlinien:** Die Europäischen Leitlinien zur enteralen Ernährung(1013) empfehlen für Intensivpatienten, die nicht innerhalb von 3 Tagen eine vollständige orale Diät erhalten können, eine enterale Ernährung (**Empfehlungsgrad C, Expertenmeinung**).

* Die aktuellen Amerikanischen Leitlinien(1012) empfehlen für Intensivpatienten, die sich nicht selbst ernähren können, eine enterale Ernährung mit Beginn innerhalb von 24 – 48 h. vor (**sehr geringes Evidenzniveau**).

* Die Europäischen Praxisleitlinien zur frühen enteralen Ernährung des kritisch Kranken (1014) ziehen bei kritisch kranken erwachsenen Patienten die frühe (Beginn innerhalb von 48 h) enterale Ernährung anstelle der frühen parenteralen Ernährung (**bedingte - „conditional“ – Empfehlung** (Empfehlungsgrad 2); **geringe – „low“ – Evidenz** (Evidenzgrad C)) und anstelle der verzögerten enteralen Ernährung (**bedingte - „conditional“ – Empfehlung** (Empfehlungsgrad 2); **geringe – „low“ – Evidenz** (Evidenzgrad c)) in Betracht.

* Die S2k-DEGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“(1015) konstatiert in der **Empfehlung 20:** „In allen Krankheitsphasen sollte bei nicht-zielgerechter oraler Ernährung eine enterale Ernährung bevorzugt eingesetzt werden.“ (**Starker Konsens, 97%**).

* Spezifischer Studienergebnisse oder Empfehlungen für IKS-Patienten fehlen.

* Die **IKS-Leitliniengruppe** geht mit ihrer Empfehlung 10.1.1.B. mit den Praxisleitlinien zur frühen enteralen Ernährung (1014) konform, wohl wissend um die schwache Evidenzlage. Mit der enteralen Ernährung sollte bei allen IKS-Patienten innerhalb von 48 h begonnen werden, welche nicht oral ernährbar sind und bei denen durch Volumengabe und Vasopressoren / Inotropika der Schockzustand „stabilisierbar“ ist (Richtwerte: Noradrenalin $\leq 1 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$; keine Persistenz der Hyperlaktatämie; keine anderen Zeichen der Endorgan-Hypoperfusion vorhanden).

• Vorgehen bei enteraler Ernährung(1014; 105):

⇒ **Gastrale vs. jejunale Sonde:** Kein Unterschied besteht hinsichtlich der Effektivität der enteralen Ernährung mit Magensonde im Vergleich zur jejunalen Sonde; möglicherweise kommt es bei jejunaler Applikation zu weniger auf der Intensivstation erworbenen Pneumonien(1034, 1035). Bei erheblichem Sondenreflux kann die i.v.-Gabe von Metoclopramid bzw. Erythromycin in Erwägung gezogen werden. Neuere Gastrokinetika sind in klinischer Erprobung(1036).

→ Die Europäischen Praxisleitlinien zur frühen enteralen Ernährung des kritisch Kranken(1014) konstatieren, dass im Falle einer gastralen Retention ohne neu aufgetretene abdominelle Symptome Prokinetika und / oder eine postpylorische Sonde in protokollierter Form eingesetzt werden sollen.

→ Die S2k-DEGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ (1012) stellt in der **Empfehlung 25 fest:** „Der gastrale Zugangsweg sollte gegenüber dem jejunalen Zugangsweg bevorzugt werden, wobei bei hohem Aspirationsrisiko /

hohem gastralem Reflux und geringem technischen Aufwand (Sondenlage) ein jejunaler Zugang verwendet werden kann.“ (**Starker Konsens, 97 %**).

⇒ **Spezifische Ernährungslösungen:**

→ **Peptid-basierte Ernährungslösungen** haben gegenüber den üblicherweise eingesetzten Protein-basierten keinen Vorteil gezeigt.

→ Für den bei Intensivpatienten z.T. kontrovers diskutierten Einsatz (1012, 1019, 1027) immunmodulierender Lösungen („**Immunnutrition**“, angereichert mit Arginin, Nukleotiden und mehrfach ungesättigten ω -3-Fettsäuren), von **Antioxidantien** (Vitamin C und E), **Spurenelementen** (Selen, Zink, Kupfer) und **Probiotika** gibt es bei IKS-Patienten bisher keine gesicherte Indikation(1012). So konnte in der REDOXs-Studie(1037) die Gabe von Antioxidantien in toto (Selen, Zink, Beta-Caroten, Vitamin E, Vitamin C) die 28-Tage-Letalität nicht senken (30,8 % vs. 28,8 %; $p = 0,48$).

⇒ **Energiezufuhr:** Die Energiezufuhr kritisch Kranker ist an den Verlauf der Erkrankung anzupassen(1012, 1013, 1015, 1027, 1028, 1038): Bei kritisch Kranken liegt im katabolen **Akutstadium** die erforderliche Energie im Bereich des aktuellen Gesamtenergieumsatzes oder sogar leicht darunter. Die Ausbildung eines Schocks geht mit einer relativen Abnahme des Energieumsatzes einher. Eine Kalorienzufuhr von mehr als 20 – 25 kcal / kg KG / Tag ist bei kritisch Kranken im Akutstadium der Erkrankung eher schädlich. Nach Überwindung der Akutphase ist die aktuelle Energiezufuhr enteral schrittweise auf 25 - 30 kcal x kg^{-1} KG x Tag^{-1} zu steigern, bei Nichterreichen durch parenterale Ernährung zu komplettieren. Eine adäquate Kalorienzufuhr ist bei beatmeten Intensivpatienten prognostisch günstig (1039, 1040). Andererseits führte eine bis zu vierzehntägige permissive hypokalorische enterale Ernährung bei regelrechter Proteinzufuhr (40 – 60 % des Kalorienbedarfs, 835 ± 297 kcal x Tag^{-1} , 57 ± 24 g Eiweiß x Tag^{-1}) bei 448 kritisch kranken Intensivpatienten zu keiner höheren oder geringeren 90-Tage-Letalität (27,2 % vs. 28,9 %; RR 0,94 [95%KI 0,76-1,16]; $p = 0,58$) als eine normokalorische enterale Ernährung (70 – 100 %; 1299 ± 467 kcal x Tag^{-1} , 59 ± 25 Eiweiß x Tag^{-1}) (1041). Die optimale Energiezufuhr im Akutstadium scheint in der Gesamtschau zwischen 50 % und 80 % des gemessenen Energieumsatzes zu liegen (1042), ohne eindeutige Vor- oder Nachteile der normo- und der hypokalorischen Vorgehensweise (1043, 1044). Eine energiereiche enterale Ernährung (1.863 ± 478 kcal x Tag^{-1} ; 103 ± 27 % des geschätzten täglichen Kalorienbedarfs) führte in einem RCT mit 3.997 Intensivpatienten(1045)im Vergleich zu einer enteralen Standard-Ernährung (1.262 ± 313 kcal x Tag^{-1} ; 69 ± 18 % des geschätzten täglichen Kalorienbedarfs) zu keiner geringeren 90-Tage Letalität (26,8 % vs. 25,7 %).

→ Die **Berechnung des Energieumsatzes** sollte laut **S2k-DEGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“**(1015) mittels der indirekten Kalorimetrie erfolgen (**Empfehlung 5a; Starker Konsens, 100 %**). Ergänzend konstatiert die **Empfehlung 5b:** „Wenn keine Kalorimetrie zur Verfügung steht, sollte in der Akutphase der Energieumsatz bzw. das kalorische Ziel bei nicht adipösen kritisch kranken Patienten ($\text{BMI} < 30 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$) mit $24 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1}$ aktuelles Körpergewicht x Tag^{-1} geschätzt werden. Komplexe Formeln zur Berechnung des Energieumsatzes sollten nicht angewendet werden.“ (**Konsens, 86 %**).

⇒ **Proteinzufuhr:** Eine ausreichende Proteinzufuhr bei kritisch kranken Intensivpatienten scheint enger mit einer positiven Prognose korreliert zu sein als die aufgenommene gesamte Kalorienaufnahme (1012). Die empfohlene Proteinzufuhr der kritisch kranken Intensivpatienten sollte bei $1,0 - 2,0 \text{ g} \times \text{kg}^{-1}$ KG liegen(1012, 1015,

1021, 1046). Hinsichtlich einer frühen Aminosäure-Supplementierung konnten mehrere aktuelle RCTs keinen Nutzen nachweisen, und einige der Studien berichten sogar über einen potentiellen Schaden, möglicherweise als Folge einer Aminosäure-induzierten Autophagie-Hemmung (1047). Demzufolge gibt es derzeit keine Evidenz einer Aminosäure-Supplementierung (1047).

→ **Leitlinien-Empfehlungen** der **S2k-DEGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“**(1015): Die **Empfehlung 14a** definiert das Proteinziel: „In der Regel sollte für die Akutphase als Ziel der Proteinzufuhr 1,0 bzw. als Ziel der Aminosäurezufuhr 1,2 g pro kg aktuellem Körpergewicht und Tag zugrunde gelegt werden.“ (**Konsens, 87,5 %**). **Empfehlung 14b** beantwortet die Frage, wie hoch die Proteinzufuhr in der Akutphase sein soll: „Die Protein- / Aminosäuren-Zufuhr-Rate sollte mit 75 % des Proteinziels beginnen, und sollte entsprechend der individuellen metabolischen Toleranz so gesteigert werden, dass bis zum Ende der Akutphase (4 – 7 Tage nach Beginn der kritischen Erkrankung) 100 % des Proteinziels erreicht werden.“ (**Konsens, 82 %**).

• **Parenterale Ernährung – wann und wie?**

⇒ Eine **parenterale Ernährung** ist bei Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber einer ausreichenden enteralen Ernährung angezeigt.

⇒ **Parenterale Ernährung zusätzlich zur enteralen**: siehe **Abschnitt • Enterale Ernährung hat Vorzug vor parenteralen**: eine Leitlinienempfehlung mit schwacher Evidenz.

⇒ **Zusammensetzung der parenteralen Ernährung**: Die **europäischen Leitlinienempfehlungen**(1027) geben für die Substratzusammensetzung der parenteralen Ernährung kritisch Kranker eine Mischung an aus Aminosäuren (1,3 – 1,5 g / kg Idealgewicht / Tag), Kohlenhydraten (mindestens 2 g / kg Glukose / Tag) und Lipiden (sichere Infusion von 0,7 – 1,5 g / kg über 12 – 24 h) sowie Elektrolyten und Mikronährstoffen. Eine Hyperglykämie ist auf jeden Fall zu vermeiden ist.

⇒ **Dauer der parenteralen Ernährung**: Die Indikation zur parenteralen Ernährung sowie die Höhe der Kalorienzufuhr ist täglich zu überprüfen (1019). Die parenterale Ernährung kann laut Expertenkonsens(1012) beendet werden, sobald mindestens 60 % der Ziel-Kalorienzufuhr mittels enteraler Ernährung erreicht wird.

<p>Empfehlung 10.1.1.C. Parenterale Ernährung</p> <p>Eine parenterale Ernährung sollte bei Patienten mit normalem Ernährungsstatus erst nach 7 – 10 Tagen erfolgen, wenn der Aufbau der enteralen Ernährung keine Kalorien- und Proteinzufuhr > 60 % des Ruhe-Energieumsatzes ermöglicht.</p> <p>Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
---	---------------

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 10.1.1.C.**

* Die **ESPEN-Leitlinien zur parenteralen Ernährung**(1027) empfehlen, dass bei denjenigen Patienten, bei denen nicht erwartet werden kann, dass sie innerhalb von drei Tagen normal ernährt werden können, innerhalb von 24 – 48 h im Falle einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber einer enteralen Ernährung eine parenterale Ernährung begonnen werden sollte (**schwache “low“ – Evidenz** (Evidenzgrad C), **Expertenmeinung**).

* Die **amerikanischen Ernährungsleitlinien**(1012) empfehlen, bei Patienten sowohl mit niedrigem (NRS-2002 ≤ 3 oder NUTRIC Score ≤ 5) als auch hohem (NRS-2002 ≥ 5 oder NUTRIC Score ≥ 6) Ernährungsrisiko eine Supplementierung mit parenteraler Ernährung in Betracht zu ziehen, falls sie nach 7 – 10 Tagen nicht in der Lage sind, > 60% ihres Energie- und Proteinbedarfs mittels alleiniger enteraler Ernährung zu decken. Eine Supplementierung kritisch kranker Patienten mit parenteraler Ernährung vor der 7 - 10-Tage-Periode zusätzlich

zur möglichen enteralen Ernährung verbessert nicht die Prognose und kann sich schädlich auf den Patienten auswirken (**Empfehlung G3. Qualität der Evidenz: mittelmäßig – „moderate“**).

* Die **S2k-DEGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“**(1015) kritisiert die Zeitkarenz von 7 – 10 Tagen und befürchtet dadurch das Risiko einer hochgradig hypokalorischen Ernährung bei bestimmten Patienten.

* Die **IKS-Leitliniengruppe** hat sich der Empfehlung G3 der amerikanischen Ernährungsleitlinie(1012) angeschlossen, ohne die Bedenken der DEGEM-Leitlinie außer Acht zu lassen.

• **Thiamin-Supplementierung bei Patienten mit septischem Schock:** In einer retrospektiven monozentrischen gematchten Kohorten- Studie (1048) wurden aus 1049 Studienpatienten mit septischem Schock 123 Thiamin-substituierte Patienten mit 246 Patienten ohne Thiamin-Substitution gematcht und verglichen. Die Patienten-Gruppe mit Thiamin-Substitution hatte im Vergleich zur Patienten-Gruppe ohne Thiamin-Substitution eine verbesserte Laktat-Clearance (HR 1,307 [95%KI 1,002-1,752]) und eine niedrigere 28-Tage-Letalität (HR 0,666 [95%KI 0,490-0,905]).

• **Keine Glutamin-Supplementierung bei IKS-Patienten!**

⇒ **Empfehlung zur routinemäßigen Glutamin-Supplementierung überholt!**

Kommerziell verfügbare parenterale Ernährungslösungen werden ohne die semi-essenzielle Aminosäure L-Glutamin aufgrund deren Instabilität geliefert. Deshalb ist als Ernährungszusatz Glutamin als Dipeptid verfügbar. Die Empfehlung der ESPEN-Leitlinien von 2009(1027), der parenteralen Ernährung Glutamin als Dipeptid zuzusetzen, muss seit der Publikation der SIGNET- Studie(1049) – kein Vorteil für die intravenöse Glutaminzufuhr – und der REDOXs-Studie(1037) - Übersterblichkeit bei Patienten mit Schock und Multiorganversagen bei enteraler oder parenteraler Glutaminsubstitution – kritisch hinterfragt werden(1019): Weder die enterale Glutamin-Substitution - Meta-Analyse mit 5 Studien und insgesamt 558 Intensivpatienten – noch die parenterale Glutaminsubstitution zeigte einen signifikanten letalitätssenkenden Effekt; bei der parenteralen Glutamin-Supplementierung musste in einer Meta-Analyse mit fünf Multicenter-Studien und 2.463 Patienten sogar eine Übersterblichkeit durch Glutamin (35 % vs 31 %; p = 0,015) konstatiert werden(1012).

⇒ **REDOXS-Studie:** In der z.T. kritisch diskutierten REDOXs-Studie (kritisiert: Glutamin als größter Eiweißlieferant)(1037) zeigte sich bei 1.223 eingeschlossenen beatmeten Patienten mit Multiorganversagen – ca. 20 % mit kardiogenem Schock – in der Glutamin-Gruppe (sowohl enterale als auch parenterale Supplementierung war möglich) eine im Trend höhere 28-Tage-Letalität (32,4 % vs. 27,2 %; adjustierte OR 1,28 [95%KI 1,00 - 1,64]; p = 0,05) und eine signifikant höhere Krankenhaus- (37,2 % vs. 31,0 %; p = 0,02) und 6-Monate-Letalität (43,7 % vs. 37,2 %; p = 0,02).

10.1.1.D. **Keine Glutamin-Supplementierung**

Sowohl bei der enteralen als auch bei der parenteralen Ernährungstherapie sollte auf die Supplementierung mit Glutamin verzichtet werden.

Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten

↓ / EK

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 10.1.1.D.**

* Die **amerikanische Ernährungsleitlinien**(1012) schlagen vor, bei kritisch kranken Patienten keine routinemäßige enterale Supplementierung von Glutamin der enteralen Ernährungsregime zuzusetzen (**F4.; Evidenzqualität: mittelgradig - „moderate“**). Eben so wenig empfehlen sie eine parenterale Glutamin-Supplementierung (**H6.; Evidenzqualität: mittelgradig - „moderate“**).

* Die **S2k-DEGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“** (1015) hat zum Glutamin zwei Empfehlungen verfasst: **Empfehlung 48a:** „Eine enterale Glutamin-Pharmakotherapie sollte nicht durchgeführt werden.“ (**Starker Konsens, 94 %**). **Empfehlung 48b:** „Eine parenterale Glutamin-Pharmakotherapie kann bei Patienten erfolgen, die überwiegend parenteral ernährt werden müssen, und bei denen kein schweres Leber-, Nieren- oder Multiorganversagen vorliegt.“ (**Konsens, 87 %**).

* Die aktuelle Datenlage (1012, 1050–1053) führte zu der eindeutigen Empfehlung der **IKS-Leitliniengruppe**, bei Patienten im Schock oder Multiorganversagen – und demzufolge auch bei IKS-Patienten – keine Glutamin-Supplementierung vorzunehmen, weder bei enteraler noch bei parenteraler Ernährung.

• **Ernährung während therapeutischer Hypothermie:** Während therapeutischer Hypothermie (TTM) ist der Energiestoffwechsel reduziert, die Darm-Motilität vermindert und die Toleranz gegenüber der enteralen Ernährung reduziert(1014). Die **Praxis-Leitlinien der Europäischen Intensivmedizin-Gesellschaft (ESICM) zur frühen enteralen Ernährung** (1014) schlagen vor, bei Patienten mit therapeutischer Hypothermie (TTM) die frühe enterale Ernährung mit einer niedrigen Dosis zu beginnen und die Dosis nach der Aufwärmphase zu erhöhen (**bedingte - „conditional“ – Empfehlung (Empfehlungsgrad 2); sehr geringe – „very low“ – Evidenz (Evidenzgrad d)**).

• **Ernährung während ECMO:** Die wenigen vorliegenden Studiendaten(1014) sprechen dafür, dass – wie die **S2k-DEGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“**(1015) formuliert hat - ECMO-behandelte Patienten regulär enteral ernährt werden können, falls keine schwere intestinale Dysfunktion und / oder hämodynamische Instabilität vorliegt. Auch die **Praxis-Leitlinien der Europäischen Intensivmedizin-Gesellschaft (ESICM) zur frühen enteralen Ernährung**(1014) schlagen vor, ECMO-behandelte Patienten einer frühen enteralen Ernährung zuzuführen (**bedingte - „conditional“ – Empfehlung (Empfehlungsgrad 2); sehr geringe – „very low“ – Evidenz (Evidenzgrad d)**). Die Ergebnisse einer japanischen Datenbank (1054) mit 1.769 VA-ECMO-Patienten mit kardiogenem oder obstruktivem Schock unterstützen diese Empfehlung: die frühzeitig enteral ernährten Patienten (12 %) hatten eine niedrigere Krankenhaus- und 28-Tage-Letalität als die Patienten mit verzögerter enteraler Ernährung (HR 0,78 [95%KI 0,62 – 0,98]; p = 0,032 bzw. HR 0,74 [95%KI 0,56 – 0,97]; p = 0,031).

• **Ernährung von IKS-Patienten mit ventrikulären Herzunterstützungssystemen (VADs):** Die **Empfehlung 69** der **S2k-DEGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“**((1012) konstatiert: *Kritisch kranke Patienten mit VAD können entsprechend den Empfehlungen für die allgemeine Zielpopulation ernährt werden.*“ (**Starker Konsens, 97 %**).

10.1.2. Insulin-Therapie zur metabolischen Kontrolle

Die günstigen Auswirkungen einer kontinuierlichen intravenösen Insulintherapie zur Erzielung einer Normoglykämie (80 - 110 mg x dl⁻¹ / 4,4 - 6,1 mmol x l⁻¹) werden durch das hohe Hypoglykämierisiko zunichte gemacht, so dass die Erzielung einer Normoglykämie bei Intensivpatienten als Therapieziel nicht empfohlen werden kann. Allerdings konnten Sensor-gesteuerte, nahezu-kontinuierliche (alle 5 – 15 min) BZ-

Bestimmungen im Vergleich zum Standard-Vorgehen in einer prospektiven, Cluster-randomisierten Crossover-Studie(1055) mit 77 Patienten und 43,107 BZ-Bestimmungen sowohl den Prozentsatz der Patienten mit Hypoglykämien ($< 70 \text{ mg x dl}^{-1}$) - 20,5% vs. 39,5% - als auch die Zeit mit BZ-Spiegeln $< 70 \text{ mg x dl}^{-1}$ - $0,4 \% \pm 0,9 \%$ vs. $1,6 \% \pm 3,4 \%$ - signifikant senken. Der mittlere BZ-Wert im angestrebten Bereich von $90 - 150 \text{ mg x dl}^{-1}$ war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich ($121 \pm 26 \text{ mg x dl}^{-1}$ vs. $124 \pm 25 \text{ mg x dl}^{-1}$).

• **Intensivpatienten:**

⇒ **Studiendaten:** Die Daten der multizentrischen **NICE-SUGAR-Studie**(1056) - über 6.000 eingeschlossene Intensivpatienten mit einem zumindest dreitägigen ITS-Aufenthalt (63 % konservativ, 37 % operativ, mittlerer APACHE II Score bei ITS-Aufnahme 21,1; 20 % Diabetiker) - sprechen eindeutig dafür, dass die intensivierete Insulin-Therapie (IIT) mit angestrebten Blutzuckerspiegeln von $81-108 \text{ mg x dl}^{-1}$ ($4,5 - 6,0 \text{ mmol x l}^{-1}$) mit einer höheren Letalität vergesellschaftet ist als eine konventionelle Blutzuckereinstellung (CT) mit Werten von max. 180 mg x dl^{-1} ($10,0 \text{ mmol x l}^{-1}$): die täglichen Insulindosen bzw. die erzielten morgendlichen Blutzuckerspiegel lagen in der IIT-Gruppe bei $50,2 \pm 38,1$ Einheiten bzw. bei $118 \pm 25 \text{ mg x dl}^{-1}$ und in der CT-Gruppe bei $16,9 \pm 29,0$ Einheiten bzw. bei $145 \pm 26 \text{ mg x dl}^{-1}$, bei nicht signifikant unterschiedlicher täglicher Nichtprotein-Kalorienzufuhr von 891 ± 490 bzw. 872 ± 500 kcal. Die 90-Tage-Letalität betrug in der IIT-Gruppe 27,5% und in der CT-Gruppe 24,9% (absoluter Unterschied 2,6%; OR 1,14 [KI 1,02-1,28]; $p = 0,02$); der Behandlungsunterschied war sowohl bei den konservativen als auch bei den operativen ITS-Patienten vorhanden. Schwere Hypoglykämien (Blutzuckerwerte $\leq 40 \text{ mg x dl}^{-1}$ / $2,2 \text{ mmol x l}^{-1}$) traten bei 6,8% der Patienten in der IIT-Gruppe und bei 0,5% der Patienten in der CT-Gruppe auf ($p < 0,001$). Kein Unterschied fand sich hinsichtlich der Zahl der Beatmungstage und der Dauer des ITS- und Krankenhausaufenthaltes. Im Hinblick auf die Zusammensetzung der Patientenpopulation ist erwähnenswert, dass 35% der Patienten im septischen Schock waren und bei 20% bzw. 57% eine mittelgradige bzw. eine schwere kardiovaskuläre Dysfunktion vorlagen (kardiovaskulärer SOFA Score 1 - 2 bzw. 3 - 4). Angaben zur Häufigkeit von Patienten mit Infarkt-bedingtem kardioogenen Schock liegen für diese Studie nicht vor. Kardiovaskuläre Todesursachen waren in der IIT-Gruppe mit 41,6 % häufiger als in der CT-Gruppe mit 35,8 % ($p = 0,02$). Das begleitende Editorial(1057) kommt zu dem Schluss, dass Blutzuckerspiegel unter $140 - 180 \text{ mg x dl}^{-1}$ ($7,8 - 10,0 \text{ mmol x l}^{-1}$) bei ITS-Patienten keinen Nutzen haben und möglicherweise schaden.

⇒ **Leitlinien-Empfehlungen:** Derzeit wird in den Leitlinien für erwachsene Intensivpatienten ein Blutzucker-Zielbereich von $< 150 \text{ mg x dl}^{-1}$ / $8,3 \text{ mMol x l}^{-1}$ (1058) bzw. $140 - 180$ oder $150 - 180 \text{ mg x dl}^{-1}$ / $7,5 - 10,0$ oder $8,3 - 10,0 \text{ mmol x l}^{-1}$ (1012) empfohlen. Auf jeden Fall sollten unkontrollierte Hyperglykämien ($\text{BZ} \geq 180 \text{ mg x dl}^{-1}$ / $10,0 \text{ mMol x l}^{-1}$) und unkontrollierte Hypoglykämien ($\text{BZ} \leq 70 \text{ mg x dl}^{-1}$ / $3,8 \text{ mMol x l}^{-1}$) vermieden werden(1058, 1059). Entscheidend sind adäquate Qualitätsstandards bei der BZ-Messung(1060).

⇒ **Beste Überlebenschancen: BZ 80 – 140 mg x dl⁻¹:** In einer retrospektiven Analyse mit 2.550 nicht-diabetischen Intensivpatienten hatten diejenigen Patienten, bei denen mehr als 80% ihrer Blutzuckerwerte zwischen $80 - 140 \text{ mg x dl}^{-1}$ / $4,4 - 7,7 \text{ mMol x l}^{-1}$ lagen, die besten Überlebenschancen; dies galt jedoch nicht für die 747 untersuchten Diabetiker(1061).

• **Patienten mit Akutem Koronarsyndrom / STEMI**

⇒ **Akutes Koronarsyndrom:** 22 % der stationär aufgenommenen Patienten mit Akutem Koronarsyndrom haben einen bekannten oder einen bisher nicht diagnostizierten Diabetes mellitus, und weitere 36 % haben einen pathologischen Glukose-Toleranztest(1062). Zur Glukosekontrolle(1063, 1064) sollte entsprechend der NICE-Empfehlungen(1062) der Blutzucker bei ACS-Patienten innerhalb von 48 h nach Aufnahme auf Werte $< 11,0 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1} / < 198 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$ eingestellt werden.

⇒ **STEMI-Studiendaten:**

→ In der **CREATE-ECLA-Studie**(1065), welche die Wirkung einer Glukose-Insulin-Kalium-Gabe bei 20.201 Patienten mit STEMI untersuchte (17 % Diabetes mellitus Typ 2; nur wenige Patienten mit kardiogenem Schock: Killip-Klasse 4: 1,6 %), lag die 30-Tage-Letalität - unabhängig von der Glukose-Insulin-Kalium-Gabe - bei den Patienten in der höchsten Blutzuckertertile ($> 8 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1} / 144 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$) mit 14,0 % mehr als doppelt so hoch wie die Letalität von 6,6 % in der niedrigsten Tertile ($< 7 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1} / 126 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$); in der mittleren Tertile (7 - 8 $\text{mmol} \times \text{l}^{-1} / 126 - 144 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$) betrug die Sterblichkeit 8,5 %.

→ Auch in der **DIGAMI-2-Studie**(1066) mit 1.253 Diabetikern und vermutetem STEMI $< 12 \text{ h}$ war der Blutzucker ein starker, unabhängiger Prädiktor der Langzeitletalität: pro 3 $\text{mmol} \times \text{l}^{-1} / 54 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$ Blutzucker- oder 2 % HbA_{1c}-Anstieg lag die Letalität um jeweils 20-Relativprozent höher.

→ In der **HI-5-Studie**(1067) mit 240 diabetischen und nicht-diabetischen Herzinfarktpatienten mit einem Blutglukosespiegel bei Aufnahme $\geq 7,8 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ ($\geq 141 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$) hatten diejenigen Patienten mit einem Blutglukosespiegel $\leq 8 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ ($\leq 144 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$) innerhalb der ersten 24 h eine geringere 6-Monate-Letalität (2 % vs. 11 %; $p = 0,02$) als diejenigen mit einem Blutglukosespiegel $> 8 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ ($> 144 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$)

⇒ **STEMI-Leitlinien:**

→ Die **ESC-Leitlinien**(17) raten dazu, bei ACS-Patienten den Blutzuckerspiegel auf $\leq 10,0 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ ($\leq 180 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$) zu halten (**I/a/C**) und Hypoglykämien ($\leq 3,9 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1} / \leq 70 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$) unbedingt zu vermeiden.

⇒ Die **amerikanischen Leitlinien**(176, 1068) empfehlen, bei STEMI-Patienten den Blutzuckerspiegel unter $180 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1} / 10,0 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ zu halten, unter Vermeidung von Hypoglykämien.

⇒ **Blutzuckervariabilität:** Neben hohen Blutzuckerspiegeln ist bekanntermaßen auch eine große Blutzuckervariabilität ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Mehrere Studien belegen bei Herzinfarktpatienten den prognostisch ungünstigen Stellenwert hoher Blutglukosespiegel und großer Blutzuckervariabilität bei Krankenhausaufnahme (1069–1071).

⇒ **Relative Hyperglykämie:** In der HI-5-Studie mit 192 diabetischen und nicht-diabetischen Herzinfarktpatienten und einem Blutglukosespiegel bei Aufnahme $\geq 7,8 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ ($\geq 141 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1}$) korrelierte die Stress-Hyperglykämie - relative Glykämie = Blutzuckerspiegel innerhalb der ersten 24 h dividiert durch den Durchschnitts-Blutzuckerspiegel der letzten 3 Monate, ermittelt über den HbA_{1c}-Wert – mit Infarktkomplikationen wie dem kardiogenen Schock (OR 1,42 [95%KI 1,03-1,97]) und Tod (OR 1,55 [95%KI 1,14-2,11]) (1072).

• **Herzchirurgische Patienten:** In einem Regressionsmodell scheinen herzchirurgische Patienten ab einem Blutzuckerwert von $\geq 145 \text{ mg} \times \text{dl}^{-1} / 8,0 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ eine höhere Letalität aufzuweisen(1073).

• **Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock**

⇒ **BZ bei Aufnahme korreliert mit Letalität:** Der Blutzuckerspiegel bei Aufnahme korreliert bei IKS-Patienten mit einer ungünstigen Prognose:

→ Bei 816 IKS-Patienten (29,3 % mit Diabetes mellitus)(1074) war die 30-Tage-Sterblichkeit umso höher (20.4%, 23.3%, 39.8% und 43.1% $p < 0.001$), je höher der Blutzuckerspiegel bei Aufnahme war (< 7.8 , $7.8-10.9$, $11.0-16.5$ und ≥ 16.6 mmol $\times l^{-1}$ bzw. < 141 , $141 - 196$, $198 - 297$ und ≥ 299 mg $\times dl^{-1}$).

→ Bei 208 nicht-diabetischen IKS-Patienten(1075) fand sich eine ähnliche Korrelation: Blutzucker bei Aufnahme $< 7,8$; $7,8-11,0$; $> 11,0$ mmol $\times l^{-1}$ (< 141 / $141 - 198$ und > 198 mg $\times dl^{-1}$) vs. 1-Jahres-Letalität: 21 %; 27 %; 60 % ($p < 0,001$); die Multivarianzanalyse errechnete eine Letalitätszunahme von 16 % pro 1 mmol $\times l^{-1}$ / 18 mg $\times dl^{-1}$ (OR 1,155 [95%KI 1,070-1,247]).

→ Bei 67 konsekutiven IKS-Patienten (28,4 % mit Diabetes mellitus) (70) fanden sich während der ersten 48 h nach Aufnahme bei Versterbenden (43,3%) signifikant ($p = 0,019$) höhere Blutzuckerspiegel (Mittelwert \pm Standardabweichung) als bei Überlebenden (56,7 %), wobei die Unterschiede innerhalb der ersten 48 h rasch kleiner wurden: Aufnahme: 2.40 ± 1.38 vs. 1.65 ± 0.72 g $\times l^{-1}$ ($13,3 \pm 7,7$ vs. $9,2 \pm 4,0$ mMol $\times l^{-1}$); nach 48 h: 1.32 ± 0.34 vs. 1.16 ± 0.25 g $\times l^{-1}$ ($7,3 \pm 1,9$ vs. $6,4 \pm 1,4$ mMol $\times l^{-1}$). Nicht-Überlebende hatten einen signifikant ($p = 0,008$) höheren Spitzen-Blutzuckerspiegel (Median mit [Interquartilenbereich]) als Überlebende: 2.24 [2,03-3,00] vs. $1,89$ [1,60-2,32] g $\times l^{-1}$ ($12,4$ [11,3–16,7] vs. $10,5$ [8,9–12,9] mMol $\times l^{-1}$), mit einer aHR von 1.95 [95%KI 1.20–3.15]; $p = 0.007$). Die größte Aussagekraft in Bezug auf das Versterben hatte jedoch die Blutzuckervariabilität innerhalb der ersten 48 Stunden (mittlere absolute Blutzucker-Änderung $\times h^{-1}$ = MAGC: Nicht-Überlebende vs. Überlebende = 0.63 [0.30–0.97] vs. 0.37 [0.18–0.55] g $\times l^{-1}$; $p=0,011$; Standardabweichung (SD): 0.56 [0.29–0.91] vs. 0.31 [0.18–0.43]; $p = 0.008$), mit einer aHR von 8.60 [95%KI 2.21–33.41]; $p = 0.002$) für MAGC und einer aHR von 6.64 [95%KI 1.92–22.99]; $p = 0.003$) für SD.

→ Bei den 211 Patienten in der CardShock-Studie(1076) hatten diejenigen mit Hypoglykämie ($< 4,0$ mmol $\times l^{-1}$, entsprechend $< 72,1$ mg $\times dl^{-1}$) und schwerer Hyperglykämie (≥ 16 mmol $\times l^{-1}$, entsprechend $288,3$ mg $\times dl^{-1}$) bei Aufnahme in die Studie die höchsten Krankenhaus-Sterblichkeiten (60 % und 56%), verglichen mit der Krankenhaus-Sterblichkeit von 22% der Patienten mit Normoglykämie ($4,0 - 7,9$ mmol $\times l^{-1}$, entsprechend $72,1 - 142,4$ mg $\times dl^{-1}$).

→ In der **IABP-SHOCK II-Studie**(1077) war bei 513 IKS-Patienten ein Blutzuckerspiegel bei Aufnahme verfügbar. Diejenigen IKS-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus, bei denen der Aufnahme-Blutzuckerspiegel über dem Medianwert (11.5 mmol $\times l^{-1}$, entspricht 207 mg $\times dl^{-1}$) lag, hatten eine höhere 30-Tage-Letalität ($47,7$ vs. $36,5\%$; $p = 0,004$) und eine höhere 1-Jahres-Letalität ($57,7$ vs. $47,1\%$; $p = 0,011$) als diejenigen Patienten mit einem Aufnahme-Blutzuckerspiegel unter dem Medianwert.

<p>Empfehlung 10.1.2.A. Blutglukose Mittels Insulintherapie sollten Blutglukosespiegel von < 150 mg $\times dl^{-1}$ / $< 8,3$ mmol $\times l^{-1}$ erzielt werden. Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>↑ / 3/4</p>
---	----------------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 10.1.2.A.**

*** Die IKS-Leitliniengruppe hat sich aufgrund der geschilderten Datenlage einstimmig für die Empfehlung ausgesprochen, den Blutzucker bei IKS-Patienten auf Werte <150 mg $\times dl^{-1}$ /**

< 8,3 mmol x l⁻¹ mittels Insulingaben einzustellen. Für diese Empfehlung lassen sich folgende Argumente anführen:

→ Die niedrigste Letalität haben Herzinfarktpatienten, deren Blutzuckerspiegel in der untersten Tertile liegt (siehe oben) (1065). Es macht demzufolge Sinn, den Blutzucker niedrig zu halten, ohne das Risiko von Hypoglykämien zu provozieren.

→ Der in der NICE-SUGAR Studie (1056) erzielte effektive Blutzucker-Mittelwert in der überlegenen Kontrollgruppe der Intensivpatienten lag bei 145 ± 26 mg x dl⁻¹ (siehe oben).

→ Überlebende IKS-Patienten haben signifikant niedrigere Aufnahme- (165 ± 72 mg x dl⁻¹ / 9,2 ± 4,0 mmol x l⁻¹). und maximale Blutzuckerspiegel (189 [160-232] mg x dl⁻¹ / 10,5 (8,9–12,9) mmol x l⁻¹) als Nicht-Überlebende (siehe oben) (70). In der CardShock-Studie (siehe oben) (1076) hatten die Patienten mit Normoglykämie (72,1 – 142,4 mg x dl⁻¹) die geringste Letalität.

10.1.3. Glukose-Insulin-K⁺-Infusionen

Experimentelle und mehrere kleine klinische Studien ließen vermuten, dass Glukose-Insulin-K⁺-Infusionen (GIK) bei Herzinfarkt-Patienten – frühzeitig, vor der Koronar-Reperfusion gegeben - durch günstige metabolische Effekte die Infarktgröße reduzieren und die Letalität vermindern können(1078). Mehrere große, aussagekräftige Studien erbrachten jedoch daraufhin enttäuschende Ergebnisse.

• Glukose-Insulin-Kalium-Infusionen bei Akutem Koronarsyndrom

⇒ Studiendaten

→ In der **CREATE-ECLA-Studie**(1064) waren 20.201 Infarktpatienten randomisiert mit Glukose-Insulin-Kalium-Infusionen (1,5 ml x kg⁻¹ x h⁻¹ einer 25 %igen Glukoselösung mit 50 U x l⁻¹ Insulin und 80 mequ x l⁻¹ K⁺ über 24 h) im Vergleich zu Placebo behandelt worden. In den beiden Therapiegruppen zeigte sich kein Unterschied in den 30-Tage-Zielkriterien "Letalität", "Herzstillstand", "kardiogener Schock" und "Reinfarkt". Möglicherweise wurden potentiell günstige Insulineffekte durch die höheren Blutzuckerspiegel in der GIK-Gruppe im Vergleich zu denen der Placebo-Gruppe wieder zunichte gemacht (Randomisierung: 162 mg x dl⁻¹ / 9,0 mmol x l⁻¹ vs. 162 mg x dl⁻¹ / 9,0 mmol x l⁻¹; nach 6 Stunden: 187 mg x dl⁻¹ / 10,4 mmol x l⁻¹ vs. 148 mg x dl⁻¹ / 8,2 mmol x l⁻¹; nach 12 Stunden: 155 mg x dl⁻¹ / 8,6 mmol x l⁻¹ vs. 135 mg x dl⁻¹ / 7,5 mmol x l⁻¹). Dafür spricht auch die kombinierte Auswertung der GIK-Studien „OASIS-6“ und „CREATE-ECLA“(1079): In den ersten drei Tagen lag die Sterblichkeit in den GIK-Gruppen (Blutzucker 24 h nach Studienbeginn 153 ± 79 mg x dl⁻¹ vs 135 ± 63 mg x dl⁻¹ in der Kontrollgruppe) um 13 % höher (OR 1,13, p = 0,03), in den Tagen 4 - 30 um 9 % niedriger (OR 0,91, p = 0,20), und in der Gesamtphase (Tag 0 – 30) fand sich kein Unterschied im Vergleich zur Letalität in der Kontrollgruppe (OR 1,04, p = 0,33).

→ In der **IMMEDIATE-Studie**(1080) wurden 871 Patienten mit hochgradigem Verdacht auf ein Akutes Koronarsyndrom bereits in der Prähospitalphase von Notfallsanitätern randomisiert mit GIK-Lösung behandelt. Hinsichtlich des primären Endpunktes – Entwicklung eines manifesten STEMI – zeigte sich kein Unterschied (GIK: 48,7 %, Placebo: 52,7 %; OR 0,88 [95%CI 0,66-1,13]; p = 0,28) ebenso wenig wie bei dem sekundären Endpunkt „30-Tage-Letalität“ für die Gesamtpopulation noch für die Subgruppe der Patienten mit manifestem STEMI. Signifikant günstiger für die GIK-Gruppe präsentierte sich der zusammengesetzte sekundäre Endpunkt „Herz-Kreislauf-Stillstand oder Krankenhausletalität“, sowohl für die Gesamtpopulation (4,4 % vs. 8,7 %; OR, 0,48 [95%KI, 0,27-0,85]; p = 0,01) als auch für die Subgruppe der Patienten mit manifestem STEMI (6,1 % vs. 14,7 %; OR, 0,39 [95%KI, 0,18-0,82]; p = 0,01).

→ Auch in der relativ kleinen **HI-5-Studie** mit 240 diabetischen und nicht-diabetischen Herzinfarktpatienten mit einem Blutzuckerwert bei Aufnahme von $\geq 7,8$ mmol x l⁻¹ (≥ 141 mg x dl⁻¹)(1067) fand sich in der Gruppe der mit Insulin-Dextrose-Infusionen behandelten Patienten keine Letalitätssenkung, wohl aber nach 3 Monaten eine geringere Inzidenz an Herzinsuffizienz (12,7% vs. 22,8%; p = 0,04) und an Reinfarkten (2,4% vs. 6,1%; p = 0,05).

→ Eine **Meta-Analyse**(1081) mit 38 Studien zur GIK-Therapie bei PCI (überwiegend Patienten mit akutem Herzinfarkt, n = 29.116) und bei CABG (Notfall- und elektive CABG, n = 3.270 Patienten) zeigte keinen relevanten Nutzen in Bezug auf prognostische Parameter wie Herz-Kreislauf-Stillstand, Schlaganfall, Reinfarkt und Letalität in den PCI-Studien bzw. Vorhofflimmern, Kammerflimmern, Reinfarkt, Infektion, Beatmungs- und Behandlungsdauer sowie Letalität in den CABG-Studien. Bei den PCI-Studien fand sich kein Einfluss der GIK-Therapie auf die Entwicklung eines kardiogenen Schocks (6,1 % vs. 5,9 %; OR of 1.02 [95%KI: 0.92–1.14]; p = 0.6). Lediglich für die Progression der Herzinsuffizienz zeigte sich bei den PCI-Studien ein signifikanter positiver GIK-Effekt (8,3 % vs. 9,9 %; OR 0.8 [95%KI: 0.64–0.99]; p = 0.04). Allerdings kam es bei GIK-Patienten zu signifikant mehr Nebenwirkungen: Hypoglykämie (0,7 % vs. 0,1 %; OR 4,0), Hyperglykämie (18,5 % vs. 9,2 %; OR 2,3), Hyperkaliämie (4,2 % vs. 1,6 %; OR 2,71) und Phlebitis (3,4 % vs. 0,16 %; OR 20,15).

⇒ Leitlinien: Die **amerikanische Herzinfarkt-Leitlinie** (176) betont, dass sie keine etablierte Rolle für den Einsatz von GIK-Infusionen bei Patienten mit akutem Herzinfarkt sieht. Die aktuelle **europäische STEMI-Leitlinie**(17) enthält keinen Kommentar zur GIK-Infusionstherapie.

● Die **IKS-Leitliniengruppe** war bei fehlenden positiven Studienergebnissen speziell für den IKS-Patienten einstimmig der Meinung, dass - in Analogie zum Herzinfarktpatienten - auch für die Herzinfarkt-Subgruppe der IKS-Patienten GIK-Infusionen nicht angewendet werden sollen. Da diese Therapieform in Deutschland und Österreich derzeit keine Anwendung mehr findet, hat die **IKS-Leitliniengruppe** auf die Erstellung einer Negativ-Empfehlung verzichtet.

10.2. Vorgehen bei Anämie

● Eine **Anämie** (Hb < 13 g x dl⁻¹ / 8,1 mmol x l⁻¹ bei Männern, Hb < 12 g x dl⁻¹ / 7,5 mmol x l⁻¹ bei Frauen; schwere Anämie Hb < 8,0 g x dl⁻¹ / 5,0 mmol x l⁻¹ ist bei Intensivpatienten häufig, sowohl bei Aufnahme (60 %), als auch im weiteren ITS-Verlauf (nach 7 Tagen: 80 % mit Hb < 9 g x dl⁻¹ / 5,6 mmol x l⁻¹). 30 – 50 % der Intensivpatienten erhalten Erythrozytentransfusionen(1082, 1083). Vor allem bei IKS-Patienten ist das Risiko einer Transfusions-assoziierten zirkulatorischen Überladung(1084, 1085) – durchschnittlich ein Ereignis pro 100 transfundierte Patienten(1084, 1085) – zu beachten. Die Transfusionsraten in Deutschland sind im Vergleich zu denen in anderen industrialisierten Ländern hoch(1086).

10.2.1. Kritisch kranke Intensivpatienten mit Anämie

● Studiendaten

⇒ In der **TRISS** („*Transfusion Requirements in Septic Shock*“)-Studie(1087) wurde bei 1.005 Patienten mit septischem Schock die Auswirkung einer restriktiven (Erythrozyten-Transfusion bei Hb ≤ 7 g x dl⁻¹ / $\leq 4,3$ mmol x l⁻¹) im Vergleich zu einer

liberalen (Erythrozyten-Transfusion bei $\text{Hb} \leq 9 \text{ g x dl}^{-1} / \leq 5,6 \text{ mmol x l}^{-1}$) Transfusions-Strategie untersucht. Die 90-Tage-Letalität (primärer Endpunkt) war in der restriktiven im Vergleich zur liberalen Transfusionsgruppe nicht signifikant unterschiedlich (43 % vs. 45 %; RR 0.94 [95%KI 0.78 – 1,09]; $p = 0.44$). Auch in den sekundären Zielkriterien – Organ-unterstützende Maßnahmen in Bezug auf Lungen, Nieren und Kreislauf sowie Krankenhausletalität und unerwünschte Wirkungen – zeigte sich kein Unterschied, insbesondere auch nicht im Auftreten ischämischer Ereignisse (7,2 % vs. 8.0 %; RR 0.90 [95%CI 0.58–1.39]; $p = 0.64$), Myokardischämien eingeschlossen. Demzufolge ist die restriktive der liberalen Transfusionsstrategie vergleichbar. Die liberale Transfusionsstrategie zeigte aber auch keine signifikant häufigeren Nebenwirkungen, von einem Transfusionszwischenfall abgesehen.

⇒ In einer **aktuellen Meta-Analyse**(1088) mit 4.332 kritisch Kranken (12 Studien) kam es bei restriktiver Transfusions-Strategie ($\text{Hb} < 7 - 8 \text{ g x dl}^{-1}$ oder Hämatokrit < 24 %) im Vergleich zur liberalen Transfusions-Strategie ($\text{Hb} < 9 - 10 \text{ g x dl}^{-1}$ oder Hämatokrit < 30 %) zu einer signifikant geringeren 30-Tage-Letalität (OR 0,82 [95%KI 0,70 – 0,97]; NNT = 33), verbunden mit einem reduzierten Risiko an Schlaganfällen / transienten ischämischen Attacken und Transfusionsreaktionen sowie einer verminderten Dauer des Krankenhausaufenthaltes; kein Unterschied fand sich bei dem Auftreten von Herzinfarkten, Infektionen und kardiogenem Schock.

- **Datenlage:** Die Datenlage zur Erythrozyten-Transfusion bei anämischen ITS-Patienten favorisiert eine eher restriktive ($\text{Hb} \leq 7,0 - 9,5 \text{ g x dl}^{-1} / 4,3 - 5,9 \text{ mmol x l}^{-1}$) als liberale ($7,0 - 12,0 \text{ g x dl}^{-1} / 4,3 - 7,5 \text{ mmol x l}^{-1}$) Transfusionsstrategie, wobei die dieser Einschätzung zugrunde liegenden Studien Patienten mit ACS, Schädel-Hirn-Trauma und ischämischen Hirn- und Rückenmarksschaden nicht adäquat berücksichtigt haben(1089–1093). Das Alter der Erythrozyten-Konserven scheint die 90-Tage-Letalität nicht zu beeinflussen(1094).

- **Empfehlungen der Britischen Leitlinie zur Anämie-Behandlung und Erythrozyten-Transfusion bei erwachsenen kritisch Kranken**(1082):

⇒ Bei einem **Hb-Schwellenwert von $\leq 7,0 \text{ g x dl}^{-1} / 4,3 \text{ mmol x l}^{-1}$** sollen Transfusionen durchgeführt werden, mit einem Zielkorridor von $7,0 - 9,0 \text{ g x dl}^{-1} / 4,4 - 5,6 \text{ mmol x l}^{-1}$, falls nicht spezifische Komorbiditäten oder Faktoren der akuten Erkrankung die Entscheidung beeinflussen (**Empfehlung Grad 1 (stark) von 2, Evidenzgrad B (mäßig) von A-D**).

⇒ Der **Transfusions-Trigger** sollte bei den meisten kritisch Kranken einen Hb-Wert von $9,0 \text{ g x dl}^{-1} / 5,6 \text{ mmol x l}^{-1}$ nicht überschreiten (**1/B**).

⇒ **Eisenmangel:** In Abwesenheit klarer Evidenz für einen Eisenmangel sollte keine Eisensubstitution routinemäßig während der kritischen Erkrankung gegeben werden (**2 (schwach) / D (Expertenmeinung)**).

⇒ **Erythropoietin** soll zur Anämie-Behandlung kritisch Kranker so lange nicht eingesetzt werden, bis weitere Sicherheits- und Wirksamkeits-Daten vorliegen (**I/B**).

10.2.2. Herzchirurgische Intensivpatienten mit Anämie

- **Studien**

⇒ In der „**Transfusion Indication Thresholds Reduction**“(TITRe2)-Studie (1095, 1096) wurden 2.007 herzchirurgische Patienten mit postoperativer Anämie ($\text{Hb} < 9 \text{ g x dl}^{-1} / 5,6 \text{ mmol x l}^{-1}$) randomisiert mit Erythrozyten-Transfusionen behandelt, entweder bei einem Hb-Wert $< 7,5 \text{ g x dl}^{-1} / 4,7 \text{ mmol x l}^{-1}$ (restriktives Vorgehen; Transfusionsrate 53,4 %) oder $< 9 \text{ g x dl}^{-1} / 5,6 \text{ mmol x l}^{-1}$ (liberales Vorgehen; Transfusionsrate 92,2 %). Hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (gravierende

Infektionen, ischämische Ereignisse) innerhalb von 3 Monaten ergab sich kein Unterschied (35,1 % vs. 33,0 %; OR 1,11 [95%KI 0,91 – 1,34]; p = 0,30). In der Gruppe mit restriktivem Vorgehen gab es allerdings mehr Todesfälle als in der Gruppe mit liberalem Vorgehen (4,2 % vs. 2,6 %; HR 1,64 [95%KI 1,00 – 2,67]; p = 0,045).

⇒ Im multizentrischen, offenen „**Transfusion Requirements in Cardiac Surgery (TRICS) III noninferiority Trial**“(1097) wurden 5.243 herzchirurgische Patienten mit einem EuroSCORE I von ≥ 6 einer restriktiven ($Hb < 7,5 \text{ g} \times \text{dl}^{-1}$) oder einer liberalen ($Hb < 9,5 \text{ g} \times \text{dl}^{-1}$ im Operationssaal / Intensivstation oder $< 8,5 \text{ g} \times \text{dl}^{-1}$ auf der Allgemeinstation) Transfusions-Strategie zugeführt. Hinsichtlich des zusammengesetzten Endpunktes – Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, akutes Nierenversagen bis zur Krankenhausentlassung bzw. Tag 28 – zeigte die restriktive Strategie keine Non-Inferiorität (11,4 % vs. 12,5 %; absolute Risikodifferenz – 1,11 % [95%KI -2,93 - +0,72]; OR 0,90 [95%KI 0,76 – 1,07]; p < 0,001). Die Letalität war mit 3,0 % vs. 3,6 % nicht signifikant unterschiedlich (OR 0,85 [95%KI 0,62 – 1,16]), bei einer beträchtlich geringeren Transfusions-Häufigkeit von 52,3 % vs. 72,5 % in der Gruppe mit restriktiver vs. liberaler Transfusionsstrategie (OR 0,41 [95%KI 0,37 – 0,47]). Auch nach 6 Monaten zeigte die restriktive Strategie keine Non-Inferiorität. Die Autoren der Studie schlussfolgern aus den Studienergebnissen, dass die restriktive Transfusions-Strategie bei herzchirurgischen Patienten mit mittelgradigem bis hohem Letalitätsrisiko einer liberalen Transfusions-Strategie nicht unterlegen ist.

⇒ **Meta-Analysen**

→ Eine **Meta-Analyse**(1098) mit 7 Studien und 8.886 Patienten bestätigt die Non-Inferiorität der restriktiven im Vergleich zur liberalen Transfusionsstrategie (30-Tage-Letalität: OR 0,98 [95%KI 0,77-1,24], p = 0,87; Lungen-Morbidität: (OR 1,09 [95%KI 0,88-1,34], p = 0,44; postoperative Infektionen: OR 1,11 [95%KI 0,95-1,3], p = 0,58; akutes Nierenversagen: OR 1,03 [95%KI 0,92-1,14], p = 0,71; akuter Herzinfarkt: OR 1,01 [95%KI 0,80-1,27], p = 0,78; zerebrovaskuläre Ereignisse OR 0,97 [95%KI 0,72-1,30], p = 0,66).

→ Auch in einer weiteren **Meta-Analyse** (13 Studien, 8.638 erwachsene herzchirurgische Patienten)(1099) fanden sich in der Gruppe mit restriktiver Transfusionsstrategie im Vergleich zu der mit liberaler Transfusionsstrategie keine höheren Ereignisraten (Non-Inferiorität) in Bezug auf Letalität, Herzinfarkt, Schlaganfall, Nierenversagen, Infektionen, Arrhythmien; ITS- und Krankenhausverweildauer, mit einem Anteil transfundierter Patienten von 53,9 % vs. 77,2 % (RR 0,69 [95%KI 0,67 – 0,72]). Das begleitende Editorial(1100) wünscht sich mehr Informationen zu den Transfusions-Schwellenwerten unter 8 g/dL, vor allem bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen.

- **Präoperative Anämie:** Etwa ein Viertel der herzchirurgischen Patienten weist eine präoperative Anämie auf, welche das Letalitätsrisiko dreifach erhöht(1083). In einer multivariaten Regressionsanalyse mit 2.599 herzchirurgischen Patienten war das Ausmaß des postoperativen Blutverlustes der stärkste Letalitätsprädiktor, wohingegen die Erythrozyten-Transfusion keine unabhängige Größe war(1101).

- Die [Leitlinie zur Transfusion von Blut-Komponenten bei erwachsenen herzchirurgischen Patienten](#)(1102) empfiehlt, bei der Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten die klinische Patienteneinschätzung mehr in den Vordergrund zu stellen als einen festen Hämoglobin-Schwellenwert (**I/B**). Während des kardiopulmonalen Bypass kann ein Hämatokrit von 21 – 24 % in Betracht gezogen werden, falls eine adäquate Sauerstoff-Versorgung ($DO_2 > 273 \text{ ml O}_2 \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$) gewährleistet ist (**IIb/B**).

10.2.3. Anämische Intensivpatienten mit Herzinsuffizienz

- Die **Anämiehäufigkeit** bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz – bedingt durch chronische Entzündungen und Eisenmangel - beträgt bei Krankenhausaufnahme bei Männern etwa 70 % und bei Frauen etwa 50 % und bei Aufnahme auf die Intensivstation 30 – 50 %; Anämie verlängert den Krankenhausaufenthalt und beeinflusst den weiteren Krankheitsverlauf ungünstig (1083).
- **Therapie:** Eisensubstitution und Erythropoietingabe während der Intensivstationsphase werden nicht empfohlen; für den Einsatz von Erythrozyten-Transfusionen gelten bei insgesamt dürftiger Datenlage die allgemeinen Empfehlungen für Intensivpatienten(1082, 1083).

10.2.4. Anämische Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Bei nicht-kardialen Operationen zeigten in einer Meta-Analyse (1103) restriktive und liberale Transfusions-Strategien vergleichbare Letalitätsraten (RR 1,15 [95%KI 0,88 – 1,50]; $p = 0,50$), das Risiko des Auftretens eines Akuten Koronarsyndroms war allerdings in der Gruppe mit restriktiver Transfusions-Strategie erhöht (RR 1,78 [95%KI 1,18 – 2,70]; $p = 0,01$).

- **Anämische Intensivpatienten mit vorbestehender stabiler koronarer Herzkrankheit**

⇒ Die **Britische Leitlinie zur Anämie-Behandlung und Erythrozyten-Transfusion erwachsener kritisch Kranker**(1082) gibt für diese Patienten folgende Empfehlung:

→ Bei anämischen Intensivpatienten mit stabiler Angina sollte der Hb-Wert $> 7,0 \text{ g x dl}^{-1} / > 4,3 \text{ mmol x l}^{-1}$ gehalten werden, aber ein Auftransfundieren auf Hb-Werte $> 10,0 \text{ g x dl}^{-1} / > 6,2 \text{ mmol x l}^{-1}$ hat einen ungewissen Nutzen (**2 / B**).

- **Anämische Intensivpatienten mit Akutem Koronarsyndrom (ACS)**

⇒ **Anämie bei ITS-Aufnahme:** Bei Aufnahme auf die ITS sind 18 – 28 % der ACS-Patienten anämisch(1083). Anämie kann bei diesen Patienten das Risiko eines Typ-2-Myokardinfarktes bei gestörtem Verhältnis von Sauerstoff-Angebot und -verbrauch des Herzens erhöhen und ist wohl für jeden fünften Typ-2-Myokardinfarkt verantwortlich. Mehrere Meta-Analysen und Studien(1083) sprechen für eine ungünstige Prognose anämischer ACS-Patienten, mit erhöhtem Risiko für Herzinsuffizienz, kardiogenen Schock und ernste Blutungen.

⇒ **Ergebnisse des BleemACS-Registers**(1104): Von den 13.975 ACS-Patienten, bei denen eine PCI durchgeführt wurde (55,2 % mit STEMI), erhielten 465 (3,3 %) Bluttransfusionen. Transfundierte STEMI-Patienten hatten eine höhere Re-Infarktrate während des Krankenhausaufenthaltes (OR 4,06 [95%KI 2,27 – 7,27], nicht aber transfundierte NSTEMI-ACS-Patienten (OR 1,31 [95%KI 0,45 - 3,8]). Die 30-Tage-Letalität war sowohl bei den transfundierten STEMI-Patienten höher (OR 3,70 [95%KI 1,98-6,92]) als auch bei den transfundierten NSTEMI-ACS-Patienten (OR 3,99 [95%KI 1,51-10,53]). Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass eine restriktive Transfusionsstrategie bei STEMI-Patienten günstigere Auswirkungen haben könnte als bei NSTEMI-ACS-Patienten.

⇒ **Systematische Übersicht:** Eine systematische Übersicht (11 Studien) mit 290.847 Patienten mit ACS(1105) fand als wesentliche Indikation für Erythrozyten-Transfusionen gravierende Blutungen. Patienten, die Erythrozyten-Transfusionen erhalten hatten, zeigten ein höheres nicht-adjustiertes Letalitätsrisiko (OR-Bereich 1,9 bis 11,2). Bei Hb-Werten $< 8,0 \text{ g x dl}^{-1} / < 5,0 \text{ mmol x l}^{-1}$ zeigte die Gabe von

Erythrozytentransfusionen günstige oder – im negativsten Fall - neutrale Effekte, wohingegen bei Hb-Werten $> 11,0 \text{ g x dl}^{-1} / 6,8 \text{ mmol x l}^{-1}$ schädliche oder – bestenfalls – neutrale Wirkungen resultierten.

⇒ Die **Britische Leitlinie zur Anämie-Behandlung und Erythrozyten-Transfusion bei erwachsenen kritisch Kranken**(1082) gibt für Patienten mit ACS folgende Empfehlung:

→ Bei anämischen Intensivpatienten mit Akutem Koronarsyndrom sollte der Hb-Wert auf $> 8,0 - 9,0 \text{ g x dl}^{-1} / 5,0 - 5,6 \text{ mmol x l}^{-1}$ gehalten werden (**2 / C**).

⇒ In der aktuellen **ESC-Leitlinie zur Behandlung des ACS ohne persistierende ST-Segment-Hebung**(16) findet sich im Web-Addenda eine kritische Würdigung der durchgeführten Studien zur Erythrozytentransfusion bei ACS- und Herzchirurgie-Patienten. Bis zu 10 % aller ACS-Patienten erhalten Erythrozyten-Transfusionen, im CathPCI Register waren es 2,14 %. Unabhängig von der Notwendigkeit der Applikation von Erythrozyten-Transfusionen wegen Blutungs-Komplikationen scheint deren Gabe mit einer dreifach höheren Letalitäts- oder Herzinfarkt-Rate korreliert zu sein, wobei diese ungünstige Wirkung wohl vor allem bei einem Hämatokritwert $> 30 \%$ vor Transfusion zu erwarten ist, während transfundierte Patienten mit einem Hämatokrit $\leq 24 \%$ von der Transfusion eher zu profitieren scheinen und die Transfusion bei einem Hämatokrit zwischen 25 % und 30 % prognostisch neutral ausfällt. Aufbauend auf der vorliegenden Datenlage werden eine restriktive Transfusionsstrategie (Hb $7,0 \text{ g x dl}^{-1} / 4,3 \text{ mmol x l}^{-1}$) von einer liberalen (Hb $9,0 \text{ g x dl}^{-1} / 5,6 \text{ mmol x l}^{-1}$) unterschieden. Aufgrund der z.T. inkonsistenten Studien- und Meta-Analysenergebnisse schlägt die Leitlinie – allerdings ohne Empfehlungs- und Evidenzgrad – eine restriktive Transfusionsstrategie bei ACS-NSTEMI-Patienten vor.

● **Anämische Intensivpatienten mit Herzinfarkt**

⇒ **Zwei kleine randomisierte Studien** sind der prognostischen Relevanz des Hb-Schwellenwertes für die Indikation zur Erythrozytentransfusion nachgegangen:

→ **Liberale Transfusionsstrategie ungünstig:** In der Studie von Cooper et al 2011(1106) sind 45 Patienten mit Herzinfarkt (40 % STEMI, 60 % NSTEMI; 18 % Killip IV) und einem Hkt $\leq 30 \%$ randomisiert entweder einer liberalen (Transfusion bei Hkt $< 30 \%$, Einstellung eines Hkt von 30 % - 33 %) oder einer konservativen (Transfusion bei Hkt $< 24 \%$, Einstellung eines Hkt von 24 % - 27 %) Transfusionsstrategie zugeführt worden. Der kombinierte Endpunkt (Tod im Krankenhaus, Re-Infarkt, neu aufgetretene oder sich verschlimmernde Herzinsuffizienz) trat bei 8 Patienten in der liberalen und bei 3 Patienten in der konservativen Transfusionsgruppe auf (38 % vs. 13 %; $p = 0,046$; signifikant unterschiedlich nur Herzinsuffizienz-Kriterium). In der Gruppe mit liberaler Transfusionsstrategie trat ein Todesfall auf (progressiver kardiogener Schock), in der mit konservativer verstarben zwei Patienten (1x Sepsis, 1x wahrscheinlich Ventrikelruptur). Die Autoren schlussfolgern aus diesen Ergebnissen, dass bei einer liberalen im Vergleich zu einer konservativen Transfusions-Strategie mehr Patienten transfundiert und höhere Hämatokrit-Werte erzielt werden, dass dies jedoch mit einer ungünstigeren Prognose verknüpft sein könnte.

→ **Liberale Transfusionsstrategie besser als restriktive:** In die Studie von Carson et al 2013(1107) sind 110 Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit und einem Hb $< 10,0 \text{ g x dl}^{-1} / 6,21 \text{ mmol x l}^{-1}$ eingeschlossen worden, davon hatten 72,7 % einen akuten Herzinfarkt (30,0 % STEMI, 42,7 % NSTEMI) und 22,7 % eine Herzinsuffizienz bei Aufnahme. Die Patienten sind entweder einer restriktiven (Transfusion bei Hb $< 8 \text{ g x dl}^{-1} / 5,0 \text{ mmol x l}^{-1}$) oder einer liberalen (Transfusion bei Hb $< 10 \text{ g x dl}^{-1} / 6,2 \text{ mmol x l}^{-1}$) Transfusionsstrategie zugeführt

worden. Der kombinierte primäre Endpunkt (Tod, Herzinfarkt oder nicht geplante Koronarrevaskularisation) trat bei 6 Patienten (10,9 %) in der liberalen Transfusions-Strategiegruppe auf und bei 14 (25,5 %) in der restriktiven (Differenz 15,0 % [95%KI der Differenz 0,7 % - 29,3 %]; $p = 0,054$ und adjustiert für das Alter $p = 0,076$). Todesfälle innerhalb von 30 Tagen ereigneten sich in der liberalen Transfusionsstrategie-Gruppe seltener ($n = 1$; 1,8 %) als in der restriktiven ($n = 7$; 13,0 %; $p = 0,032$). Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass eine liberale Transfusionsstrategie im Trend mit weniger schwerwiegenden kardialen Ereignissen und Todesfällen assoziiert ist als eine restriktive Transfusionsstrategie.

⇒ **Meta-Analyse: keine liberale Transfusionsstrategie zu empfehlen!** Eine Meta-Analyse(1108) beinhaltet eine RCT((1106); 45 Patienten) und 9 Beobachtungsstudien, mit insgesamt 203.665 anämischen Herzinfarkt(STEMI, NSTEMI)-Patienten. Sie wurde zur Frage des Einflusses von Erythrozyten-Transfusionen bzw. einer liberalen Transfusionsstrategie im Vergleich zu dem Verzicht auf Erythrozyten-Transfusionen bzw. einer restriktiven Transfusionstrategie durchgeführt. Im Falle der Gabe von Transfusionen bzw. einer liberalen Transfusionsstrategie zeigte sich eine höhere Letalität (18,2 % vs. 10,2 %; RR 2,91 [95%KI 2,46 - 3,44]; $p < 0,001$; gewichtetes absolutes Risiko 12 %; NNH 8 [95%KI 6 – 17]) und ein höheres Reinfarktisiko (RR 2,04 [95%KI 1,06 - 3,93]; $p = 0,03$) als im Falle des Verzichts auf Transfusionen bzw. einer restriktiven Transfusionstrategie. Die Autoren(1108) schlussfolgern aufgrund ihrer Ergebnisse, dass mit dem derzeitigen Kenntnisstand bei Herzinfarktpatienten keine liberale Transfusionsstrategie empfohlen werden sollte. Allerdings wird die Aussagekraft dieser Meta-Analyse aufgrund des geringen Evidenzgrades der Beobachtungsstudien kritisch hinterfragt(1091).

• **Liberalere Transfusionsstrategie bei älteren herzchirurgischen und Herzinfarkt-Patienten:**

Auch für ältere IKS-Patienten fehlen randomisierte Studien! Folgende Studienergebnisse mit Nicht-IKS-Patienten sprechen für eine liberalere Transfusionsstrategie beim älteren Herz-Patienten:

⇒ **Herzchirurgische Patienten ≥ 60 Jahre: weniger Schock bei Hämatokrit ≥ 30 %:** In der TRACS- Studie (*“Transfusion Requirements After Cardiac Surgery“*) Study)(1089) wurde die Prognose herzchirurgischer Patienten ($n = 502$) in Abhängigkeit von einer restriktiven (Hämatokrit ≥ 24 %) vs. liberalen (Hämatokrit ≥ 30 %) Transfusionsstrategie untersucht. Beide Strategien führten zu vergleichbaren 30-Tage-Letalitätsraten. In einer TRACS-Substudie(1109) zeigten die beiden Transfusions-Strategien weder in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre ($n = 260$) noch in der < 60 Jahre ($n = 242$) signifikante Unterschiede in Bezug auf 30-Tage-Letalität und Häufigkeit von ARDS und akutem Nierenversagen. Allerdings war bei den älteren Patienten (Altersgruppe ≥ 60 Jahre) das Auftreten eines kardiogenen Schocks in der restriktiven Transfusionsgruppe doppelt so häufig (12,8 % vs 5,2 %; $p = 0,031$). Die Autoren schlussfolgern, dass bei älteren Patienten das kardiovaskuläre Risiko der Anämie gefährlicher sei als das Risiko einer Bluttransfusion.

⇒ **Herzinfarktpatienten ≥ 65 Jahre: Transfusionen bei Hämatokrit ≤ 33 % angeraten!** Eine retrospektive Krankenaktenauswertung an 78.974 Patienten mit einem akuten Herzinfarkt und einem Patientenalter ≥ 65 Jahre(1110) spricht für einen günstigen Effekt der Erythrozyten-Transfusion bei älteren anämischen Patienten. Transfusionen führten bei einem Hämatokrit von 5,0 % - 24 % zu einer Senkung der 30-Tage Letalität um 78 %, bei 24,1 % - 27,0 % um 52 %, bei 27,1 % - 30,0 % um 40 % und bei 30,1 % - 33,0 % um 31 %. Dagegen war die Transfusion bei einem Hämatokrit von > 33 % mit einer Zunahme der Sterblichkeit verknüpft (bei einem

Hämatokrit von 33,1 % - 36,0 % um 13 %, von 36,1 % - 39,0 % um 38 % und von 39,1 % - 48 % um 46 %). 43,4 % der Patienten hatten bei Aufnahme einen Hämatokrit \leq 39 % und 4,2 % einen Hämatokrit \leq 30 %. 4,7 % der Patienten erhielten Erythrozyten-Transfusionen. Patienten mit niedrigem Hämatokrit entwickelten im Krankenhaus häufiger einen Schock (Hämatokrit 5 % - 24 %: 15,0 %; Hämatokrit 39,1 % - 48,0 %: 6,2 %; Trend-p-Wert $<$ 0,001). Der Nutzen der Erythrozyten-Transfusion war bei Nicht-Schock- und Schockpatienten vergleichbar.

10.2.5. Anämische Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock

• **Expertenmeinung:** Studiendaten zur Transfusions-Strategie speziell für IKS-Patienten fehlen, auch für den älteren IKS-Patienten. Insofern waren die Experten der IKS-Leitliniengruppe bezüglich ihrer Empfehlung 10.2.5.A. auf Analogieschlüsse der Ergebnisse bei Nicht-IKS-Patientengruppen (siehe oben) und ihre persönliche Einschätzung angewiesen.

<p>Empfehlung 10.2.5.A. Erythrozyten-Transfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten $<$ 65 Jahre mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock sollten Erythrozyten-Konzentrate gegeben werden <ul style="list-style-type: none"> \Rightarrow bei einem Hb-Wert unter $7,0 \text{ g x dl}^{-1} / 4,3 \text{ mmol x l}^{-1}$ \Rightarrow bzw. bei einem Hämatokritwert unter 25 %. • Als Zielwerte sollten bei Patienten $<$ 65 Jahre angestrebt werden <ul style="list-style-type: none"> \Rightarrow ein Hb-Wert von $7,0 - 9,0 \text{ g x dl}^{-1} / 4,3 - 5,6 \text{ mmol x l}^{-1}$ \Rightarrow bzw. ein Hämatokritwert von \geq 25 %. • Bei älteren (\geq 65 Jahre) Patienten sollte ein Abfall des Hämatokrits auf Werte unter 30 % vermieden werden. <p>Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>\uparrow / EK</p>
--	-----------------------------------

* KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 10.2.5.A.

* Die **IKS-Leitliniengruppe** konstatiert, dass randomisierte Studien für das IKS-Kollektiv nicht vorliegen, so dass die Empfehlung 10.2.5.A. mit restriktiver Transfusionsstrategie bei IKS-Patienten $<$ 65 Jahre als Expertenmeinung aufgestellt worden ist, basierend auf den Ergebnissen der beschriebenen Nicht-IKS-Patientengruppen. Die Empfehlung geht weitgehend mit der restriktiven Transfusionsstrategie der aktuellen Meta-Analyse(1088) kritisch kranker Intensivpatienten konform (siehe oben), welche mit einer um 18 % geringeren 30-Tage-Letalität im Vergleich zur liberalen Transfusions-Strategie einherging. Bei älteren Patienten (\geq 65 Jahre) ist die **IKS-Leitliniengruppe** der Meinung, dass aufgrund der häufig ausgeprägteren Myokardischämie bzw. vorbestehender Mokardinfarzierung und Multimorbidität im Alter das Anämie-Risiko ausgeprägter als das Transfusions-Risiko ist (siehe oben (1109, 1110). Demzufolge sollte bei älteren IKS-Patienten (\geq 65 Jahre) der Hämatokrit-Grenzwert zur Transfusion höher - 30 % statt 25 % - angesetzt werden als bei Patienten unter 65 Jahren.

10.3. Pflege und Physiotherapie

Pflege und Physiotherapie nehmen in der Betreuung von Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock einen hohen Stellenwert ein. Wünschenswerte Pflege-Leitlinien für IKS-Patienten liegen nicht vor.

10.3.1. Pflege

IKS-Patienten haben einen ausgeprägten Krankheitsschweregrad. Der Pflegeaufwand von IKS-Patienten ist erfahrungsgemäß sehr hoch, mit SAPS II-Scorewerten während der intensivmedizinischen Betreuung von 40 – 50 (Abb. S5 in (4)). Dementsprechend hoch ist auch der pflegerische Aufwand(1111), vor allem, wenn der Patient beatmet wird, eine Nierenersatztherapie erhält und darüber hinaus hämodynamisch noch vorübergehend von einem Herzunterstützungssystem abhängig ist.

● **Pflegeaufwand:** Die **IKS-Leitliniengruppe** ist der Meinung, dass für IKS-Patienten ein hoher Pflegeaufwand(1112, 1113) erbracht werden muss. Die DIVI-Empfehlungen zur Struktur und Ausstattung von Intensivtherapiestationen von 2010 sehen über den Standard von einer Pflegekraft pro Schicht für zwei Behandlungsplätze (Empfehlungsgrad 1A, starke Empfehlung mit hochwertiger Evidenz, gilt für die meisten Umstände uneingeschränkt) hinaus für spezielle Situationen (z.B. extrakorporales Lungenverfahren) eine erhöhte Präsenz von Pflegepersonal bis zu einer Pflegekraft pro Bettenplatz pro Schicht vor (Empfehlungsgrad 1C; 1 = starke Empfehlung, C = schwache Evidenz, könnte sich ändern, wenn bessere Evidenz verfügbar wird). Ein beatmeter IKS-Patient mit Nierenersatzverfahren und VA-ECMO erfordert zweifellos einen hohen pflegerischen Aufwand!

10.3.2. Physiotherapie

Überlebende IKS-Patienten haben im Mittel eine nur geringe Herzinsuffizienzsymptomatik und eine relativ gute Lebensqualität(157). Zur Erreichung dieses guten Postintensiv-Zustandes der initial schwerkranken Patienten kann eine adäquate Physiotherapie beitragen(1114). Folgende Patientenqualitäten nach Intensivstationsentlassung kann die Physiotherapie bei kritisch kranken Intensivpatienten positiv beeinflussen (1115): Lebensqualität, körperliche Aktivität, Muskelkraft einschließlich der Atemmuskulatur; Dauer des Intensivstations- und des Krankenhausaufenthaltes (Verkürzung) und Beatmungsdauer (Verkürzung). Ein Einfluss auf die Krankenhaus-Letalität fand sich allerdings in dieser Meta-Analyse (1115) mit 790 Patienten in 10 Studien nicht.

● Die **IKS-Leitliniengruppe** ist der Meinung, dass eine adäquate Physiotherapie eine wichtige Komponente bei der Betreuung des Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock darstellt.

10.4. Prophylaxe-Maßnahmen

Zu den wichtigen Prophylaxe-Maßnahmen bei der Betreuung von Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock zählen die Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie, die Stressulkus-Prophylaxe sowie die Prävention nosokomialer Infektionen. In diesem Kapitel wird auch darauf hingewiesen, dass bei einer

Hypoperfusions-induzierten Laktatazidose auf den standardmäßigen Einsatz von Bikarbonat verzichtet werden sollte.

10.4.1. Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Die Wirksamkeit einer Thrombembolie-Prophylaxe ist belegt(1116, 1117). Aktuelle Leitlinien zur Thrombembolie-Prophylaxe finden sich zwar für kritisch kranke Intensivpatienten(1118–1121), nicht aber speziell für IKS-Patienten.

- **Unfraktioniertes (UFH) vs. niedermolekulares Heparin (NMH) bei Intensivpatienten:** Aktuell erhalten in Nordamerika 54,0 % der Intensivpatienten als VTE-Prophylaxe UFH und 27,6 % NMH; NMH wird seltener verabreicht bei hohem Krankheitsschweregrad, Behandlung mit vasoaktiven Substanzen und bei Nierenersatztherapie(1122).

⇒ **Studiendaten im Vergleich:** RCTs und Meta-Analysen liefern kein einheitliches Bild(1117). In der Gesamtschau ergibt sich bei erwachsenen internistischen und chirurgischen Intensivpatienten beim Einsatz von niedermolekularen Heparinen im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin ein um 10 % größerer „klinischer Nettonutzen“(1123), überwiegend eine Reduktion thromboembolischer Ereignisse (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bei vergleichbarer Letalität, aber ohne erhöhtes Blutungsrisiko(1124).

→ **NMH sc.: weniger Lungenembolien.** In der Meta-Analyse von Alhazanni et al(1125) war das Auftreten von Lungenembolien bei internistischen und chirurgischen Intensivpatienten unter der Prophylaxe mit NMH im Vergleich zu UFH seltener (RR 0,62 [95%KI 0,39 – 1,00]; p = 0,05); kein Unterschied fand sich dagegen in Bezug auf das Auftreten tiefer Venenthrombosen (RR 0,90 [95%KI 0,74 - 1,08]; p = 0,83) und schwerer Blutungen (RR 0,97 [95%KI 0,75 - 1,26]; p = 0,83) sowie in Bezug auf die Letalität (RR 0,93 [95%KI 0,82 – 1,05]; p = 0,20).

→ **NMH s.c.: weniger TVTs.** Eine weitere Meta-Analyse(1123) mit 8 RCTs bei 5.567 Intensivpatienten beschreibt eine um 16 % geringere TVT-Inzidenz in der NMH- im Vergleich zur UFH-Gruppe (RR 0,84 [95%KI 0,71 – 0,98]; p = 0,03); dagegen ergab sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Lungenembolien (RR 0,65 [95%KI 0,41 – 1,03]; p = 0,06) und schweren Blutungen (RR 0,99 [95%KI 0,77 – 1,28]; p = 0,96) sowie in Bezug auf die Letalität (RR 0,93 [95%KI 0,78 – 1,12]; p = 0,43). Petros (1126) kritisiert die unzureichende Qualität der in diese Meta-Analyse eingeschlossenen Studien.

→ **Dalteparin s.c.: weniger Lungenembolien und Thrombozytopenien.** In einer multizentrischen RCT wurde die Wirksamkeit einer einmal täglichen subkutanen Dalteparingabe (5.000 IUs) mit der zweimal täglichen subkutanen UFH-Gabe (2 x 5.000 IUs) als Thromboembolieprophylaxe bei 3.764 kritisch Kranken untersucht (1127). In der Dalteparingruppe war lediglich das Auftreten von Lungenembolien (HR 0,51 [95%KI 0,30 – 0,88]; p = 0,01) und von Heparin-induzierten Thrombozytopenien (HR 0,27 [95KI 0,08 – 0,98]; p = 0,046) seltener, wohingegen die Krankenhaussterblichkeit nicht unterschiedlich war (HR 0,92 [95%KI 0,80 – 1,05]; p = 0,21) und ebenso wenig die Häufigkeit gravierender Blutungen (HR 1,00 [95%KI 0,75 – 1,34]; p = 0,98). Die Autoren schlussfolgern, dass Dalteparin dem UFH in Bezug auf die Inzidenz proximaler TVTs nicht überlegen sei. Nach Fowler et al (1128) spricht das Kosten-Nutzen-Verhältnis für den Einsatz von Dalteparin.

⇒ **Dosierung und Monitoring:**

→ Die Dosierung für **UFH** liegt bei 5.000 I.E. alle 8 oder 12 h bzw. bei 7.500 I.E. alle 12 h.

→ Bei der Gabe von **NMH** wird ein Anti-Faktor-Xa-Spiegel von 0,1 – 0,3 UI x ml⁻¹ als effektive antithrombotische Aktivität angesehen. Aufgrund der möglichen Einschränkungen der Bioverfügbarkeit von subkutan appliziertem NMH bei Intensivpatienten (siehe unten) wird das Monitoring der Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei jedem mit NMH behandelten Intensivpatienten unabhängig von der Nierenfunktion empfohlen(1117). Ein akutes Nierenversagen scheint trotz möglicher Akkumulation und damit erhöhter Blutungsgefahr nicht grundsätzlich gegen den Einsatz von NMH zu sprechen (1129, 1130), da z.B. subkutan appliziertes Enoxaparin bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ebenso effektiv ist wie UFH, ohne erhöhtes Blutungsrisiko (1131). Auch Dalteparin (5.000 IU einmal täglich s.c.) scheint bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht zu akkumulieren und damit keine erhöhte Blutungsneigung zu induzieren(1132). Bei kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration fand sich für das NMH Nadroparin keine Akkumulation und während der Hämofiltration kein Auswaschen (953).

• **Der IKS-Patient ist bei Beginn der VTE-Prophylaxe bereits vorbehandelt mit unfraktioniertem Heparin i.v.!** Der Patient mit IKS erhält bereits initial intravenös appliziertes unfraktioniertes Heparin in therapeutischer Dosierung. Daran schließt sich dann die Thromboembolieprophylaxe an - zumindest in der akuten Schockphase mit intravenös appliziertem unfraktioniertem Heparin (siehe unten). Studiendaten zur Thromboembolie-Prophylaxe speziell bei IKS-Patienten liegen allerdings nicht vor.

<p>Empfehlung 10.4.1.A. Thrombose-Prophylaxe mit Heparin</p> <p>Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock sollen in der Phase der Immobilisierung eine venöse Thromboseprophylaxe mit Heparin erhalten.</p> <p>Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>↑↑ / EK</p>
---	----------------

*** KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 10.4.1.A.**

→ **Leitlinien favorisieren LMWH s.c.:**

→ Die **S3-VTE-Leitlinie** (1118) schlussfolgert „Es sollten bevorzugt niedermolekulare Heparine eingesetzt werden (↑↑, **Expertenkonsens**).“

→ Das „**American College of Chest Physicians**“ empfiehlt den Einsatz von NMH oder UFH zur Thromboembolieprophylaxe bei Intensivpatienten bei mäßigem Risiko (**1/A**) und NMH bei hohem Risiko (schweres Trauma oder orthopädisch-chirurgische Patienten) (**1/A**) (1133, 1134).

→ Die **Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign**(63) geben bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock eine **starke Empfehlung mit mittelgradiger Evidenz** für die Gabe von UFH oder NMH, wobei bei Fehlen von Kontraindikationen NMH dem UFH vorzuziehen sei (**starke Empfehlung, mittelgradige Evidenz**). Die Leitlinien schlagen vor, wann immer möglich die Kombination von pharmakologischer und mechanischer Prophylaxe einzusetzen (**schwache Empfehlung, niedrige Evidenzqualität**); ist die pharmakologische Prophylaxe kontraindiziert, schlägt die Leitlinie die mechanische Prophylaxe vor (**schwache Empfehlung, niedrige Evidenzqualität**) (siehe unten).

→ Das **American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel**(1135) empfiehlt bei kritisch Kranken NMH oder UFH „low dose“ (**2/C**), bei manifester Blutung oder hohem Blutungsrisiko die physikalische VTE-Prophylaxe mit MPTS (**2/C**) oder IPC (**2/C**) (siehe unten).

Die **IKS-Leitliniengruppe** sieht die Empfehlung 10.4.1.A. im Konsens mit der **S3-VTE-Leitlinie** (1118): „Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten (↑↑).“ Nicht auf den IKS-Patienten übertragen werden allerdings die **S3-VTE-Leitlinien-Empfehlungen**(1118) „Die medikamentöse VTE-Prophylaxe soll mit NMH

oder unfraktioniertem Heparin subkutan in Hochrisikoprofylaxe erfolgen. (111)“ und „Es sollten bevorzugt NMH eingesetzt werden (**Expertenkonsens**)“, da die Heparinisierung beim IKS-Patienten nicht subkutan, sondern intravenös mit UFH erfolgen sollte, zumindest solange, wie der Schockzustand persistiert (siehe Empfehlung 10.4.1.B. samt Kommentar 10.4.1.B.).

• **Pharmakokinetik der Heparine bei intravenöser und subkutaner Applikation:**

Die Pharmakokinetik subkutan applizierter Heparine kann bei kritisch kranken Intensivpatienten im Vergleich zu der bei Gesunden erheblich alteriert sein(1117, 1124, 1136). Schock mit gestörter Makro- und Mikrozirkulation, Vasopressorentherapie, Organdysfunktionen und ein hoher Schweregrad der Erkrankung (messbar mit Scores) sind disponierende Faktoren einer Störung der subkutanen Heparin-Resorption.

⇒ **UFH intravenös und subkutan im Vergleich:** Die sicherste Applikationsart für die Gabe von UFH bei Intensivpatienten ist die intravenöse Dauerinfusion. Bei intermittierender i.v.-Injektion scheint es mehr Blutungskomplikationen zu geben(1136). Bei subkutaner Injektion ist die Bioverfügbarkeit bei Dosen $< 35.000 \text{ U} \times 24\text{h}^{-1}$ vermindert, was vor allem bei den niedrigen Heparindosen im Rahmen der VTE-Prophylaxe zum Tragen käme(1136). In einer Studie(1137) erreichten beim direkten Vergleich „intravenöse Dauerinfusion (i.v.) versus subkutane (s.c.) Applikation“ zur TVT-Therapie mit $30.000 \text{ Heparin-Einheiten} \times 24 \text{ h}^{-1}$ 71 % der Patienten in der i.v.-Gruppe, aber nur 37 % in der s.c.-Gruppe therapeutische aPTT-Spiegel, wobei subtherapeutische aPTT-Spiegel mit einer höheren Re-Thromboserate (19,3 % vs. 5,2 %) korrelierten(1137).

⇒ **LMWH-Pharmakokinetik bei subkutaner Injektion**

→ **Enoxaparin:** Mit einer subkutanen Gabe von 40 mg Enoxaparin zur VTE-Prophylaxe ließen sich nach 4, 12 und 24 h nur bei 56,5 %, 39,3 % und 12,6 % der 89 Intensivpatienten(1138) bzw. 87,3 %, 32,7 % und 0 % der 30 internistischen Intensivpatienten(1139) wirksame Anti-Xa-Aktivitäten ($0,1 - 0,3 \text{ U} \times \text{ml}^{-1}$) erreichen; hohes Körpergewicht, Hyperbilirubinämie und das Ausmaß des MODS korrelierten mit niedrigen Anti-Xa-Spiegeln(1138, 1139). Höhere Dosen ($2 \times 40 \text{ mg}$ und $1 \times 1 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$) erlauben dagegen stabile therapeutische Faktor-Xa-Aktivitäten(1140). Bei beatmeten internistischen Intensivpatienten (SAPS Score 30 (Median)) mit normaler Nierenfunktion waren dagegen die erzielten Anti-Xa-Spiegel nach subkutaner Gabe von 40 mg Enoxaparin $\times \text{d}^{-1}$ vergleichbar mit denen von Nicht-Intensivpatienten ($0,16 \text{ IU} \times \text{ml}^{-1}$ (IQR $0 - 0,22 \text{ IU/MI}$) vs. $0,20$ (IQR $0,15 - 0,27 \text{ IU} \times \text{ml}^{-1}$))(1141).

→ **Certoparin:** Mit einer subkutanen Gabe von $2 \times 3.000 \text{ IU} \times \text{Tag}^{-1}$ Certoparin zur VTE-Prophylaxe ließen sich nach 4, 12, 16 und 24 h nur bei 47 %, 27 %, 40 % und 30 % der 30 Intensivpatienten wirksame Anti-Faktor-Xa-Spiegel ($0,1 - 0,3 \text{ U} \times \text{ml}^{-1}$) erreichen; wobei Nierenfunktionseinschränkung und Vasopressorentherapie mit niedrigen Anti-Xa-Spiegeln korrelierten (1142).

→ **Dalteparin:** Kein signifikanter Unterschied fand sich in der erzielten Anti-Xa-Aktivität nach subkutaner Gabe von 2.500 IU Dalteparin bei Intensivpatienten mit und ohne subkutanes Ödem; allerdings scheinen kritisch Kranke niedrigere Spiegel an Anti-Faktor-Xa-Aktivität aufzuweisen(1143).

⇒ **Keine Studiendaten für IKS-Patienten:** Belastbare Zahlen speziell für IKS-Patienten liegen nicht vor.

Empfehlung 10.4.1.B.	Keine subkutane Thrombose-Prophylaxe	↓ / EK
----------------------	---	--------

<p>Aufgrund der im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock nicht vorhersagbaren subkutanen Resorption von Pharmaka sollte das zu applizierende Heparin nicht subkutan appliziert werden, zumindest nicht während der akuten Schockphase. Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	
---	--

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 10.4.1.B.**

* Die **IKS-Leitliniengruppe** sieht die Empfehlung 10.4.1.B., bei IKS-Patienten während der akuten Schockphase auf den Einsatz von subkutan zu applizierenden Heparinen zu verzichten, im Einklang mit der **S3-VTE-Prophylaxe-Leitlinie**(1118): „Bei Blutungsneigung, Niereninsuffizienz oder unsicherer Resorption kann alternativ die intravenöse Verabreichung von UFH in niedriger Dosierung („low- dose“ erfolgen (\Leftrightarrow)“. Zwar können auch LMWH-Präparate intravenös appliziert werden, bei der Gefahr der möglicherweise gestörten Bioverfügbarkeit und der Akkumulation bei Niereninsuffizienz (siehe oben) erscheint die intravenöse Gabe von 10.000 – 15.000 I.E x 24 h⁻¹ UFH der praktikablere Weg. Die **S3-VTE-Prophylaxe-Leitlinie**(1118) führt allerdings an, dass die intravenöse Heparin-gabe zur Thromboseprophylaxe nicht validiert sei, da nur eine prospektive Beobachtungsstudie (Zitat 410) mit 93 konsekutiven Intensivpatienten vorläge: in dieser war allerdings die i.v.-Heparin-gabe zur VTE-Prophylaxe mindestens ebenso effektiv wie die generelle VTE-Prophylaxe mit Heparin (OR 0,04 [95%KI 0,01 – 0,5]; p < 0,01 vs. OR 0,08 [95%KI 0,0 – 1,41]; p = 0,05).

<p>Empfehlung 10.4.1.C. Dauer der Thrombose-Prophylaxe Die Thromboembolie-Prophylaxe sollte bis zum Abklingen der akuten Erkrankung und bis zur ausreichenden Mobilisierung des Patienten durchgeführt werden. Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 10.4.1.C.**

* Die **IKS-Leitliniengruppe** sieht die Empfehlung 10.4.1.C. im Einklang mit der Empfehlung der **S3-VTE-Leitlinie**(1118) für Intensivpatienten: „Die Dauer der medikamentösen Prophylaxe richtet sich nach dem Abklingen der akuten Erkrankung und der Zunahme der Mobilität.“ (**Expertenkonsens**)

• Der IKS-Patient mit Heparin-Kontraindikationen

⇒ **Physikalische VTE-Prophylaxe bei IKS-Patienten wenig überzeugend!**
 Belastbare Zahlen für physikalische VTE-Prophylaxe-Maßnahmen speziell für IKS-Patienten liegen nicht vor. Die **S3-VTE-Leitlinie**(1118) schlägt für Intensivpatienten im Falle einer Heparin-Kontraindikation eine physikalische VTE-Prophylaxe mit medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen (MTPS) bzw. intermittierender pneumatischer Kompression (IPK) vor. Die in Deutschland und Österreich wenig praktizierte IKP-Prophylaxe ist im Vergleich zur MTPS-Prophylaxe die effektivere, allerdings besteht hier als Kontraindikation die dekompensierte (Rechts-) Herzinsuffizienz. Für die Prophylaxe mit MTPS ist die Datenlage nicht überzeugend(1118).

⇒ Die **IKS-Leitliniengruppe** hat aus den genannten Gründen auf die Abfassung einer Empfehlung zum Einsatz einer physikalischen VTE-Prophylaxe (medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe, intermittierende pneumatische Kompression) bei IKS-Patienten verzichtet.

⇒ **Pharmakologische Alternativen:** Grundsätzlich kommen bei Heparin-Nebenwirkungen und -kontraindikationen auch andere, in Leitlinien (1118, 1120, 1121, 1133) genannte zugelassene Arzneimittel zur wirksamen VTE-Prophylaxe in Frage:

Danaparoid, das Pentasaccharid Fondaparinux, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Faktor Xa-Inhibitoren wie Rivaroxaban und Apixaban(1144), parenterale Thrombininhibitoren wie Argatroban(1145); orale Thrombininhibitoren wie Dabigatranetexilat (1144) und Vitamin K Antagonisten (Kumarine). Zum Einsatz bei IKS-Patienten liegen bisher keine Studienergebnisse vor.

10.4.2. Stressulkus-Prophylaxe

• Der IKS-Patient als „Stressulkus-Risikopatient“

⇒ **Risikofaktoren vor 25 Jahren und heute:** Die Inzidenz gastrointestinaler Blutungen bei Intensivpatienten beträgt 0,6 % bis 7,0 % (1146). IKS-Patienten weisen häufig die für eine Stressulkus-Blutung wesentlichen Risikofaktoren auf(1147). Vor 25 Jahren waren solche Risikofaktoren "respiratorische Insuffizienz" (maschinelle Beatmung für mehr als 48 h; RR 15,6; $p < 0,001$), „Koagulopathie“ (< 50.000 Thrombozyten $\times \mu\text{l}^{-1}$ oder INR $> 1,5$ oder PTT $> 2 \times$ Normalbereich; RR 4,3, $p < 0,001$) und „Hypotension“ (systolischer Blutdruck < 80 mm Hg für mindestens zwei Stunden oder systolischer Blutdruckabfall ≥ 30 mm Hg; RR 3,7, $p = 0,08$)(1148). Bei Vorliegen mindestens eines Risikofaktors wurde das Risiko einer klinisch relevanten Magenblutung vor 20 Jahren auf 4 % geschätzt(1148). Zwanzig Jahre später - 2015 - berichtete eine Studie mit 1.034 erwachsenen Intensivpatienten auf 97 Intensivstationen über 4,7 % manifeste gastrointestinale Blutungen, davon waren 2,6 % klinisch relevant(1146). Risikofaktoren für klinisch relevante gastrointestinale Blutungen waren dabei ≥ 3 Begleiterkrankungen (OR 8,9), eine begleitende Lebererkrankung (OR 7,6), eine Nierenersatztherapie (OR 6,9), eine begleitende Koagulopathie (OR 4,2), eine vorbestehende Medikamenteneinnahme zur Säureunterdrückung (OR 3,6) und ein höherer Organversagen-Score (OR 1,4). 73 % der Intensivpatienten dieser Studie erhielten Antazida, die meisten Protonenpumpenhemmer; die Letalitätserhöhung der Patienten mit klinisch relevanten gastrointestinalen Blutungen war nicht signifikant (aOR 1,7 [95%KI 0,7-4,3]) (1146).

<p>Empfehlung 10.4.2.A. Stressulkus-Prophylaxe Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock sollen eine Stressulkus-Prophylaxe erhalten. Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	↑↑ / EK
--	---------

* KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 10.4.1.C.

* **Stressulkus-Prophylaxe – kritisch hinterfragt**(1147): Die Stressulkus-Prophylaxe zur Vermeidung klinisch relevanter gastrointestinaler Blutungen wird mit hohem Empfehlungsgrad in intensivmedizinischen Leitlinien aufgeführt. Dies gilt z.B. auch für die schwere Sepsis (843) obwohl die Stressulkus-Prophylaxe bei Patienten mit schwerer Sepsis in einer aktuellen retrospektiven Kohortenstudie(1149) mit über 30.000 Patienten weder zu einer Senkung schwerer gastrointestinaler Blutungen (0,6 % vs. 0,5 %; $p = 0,208$) noch der 30-Tage-Letalität (16,4 % vs. 16,9 %; $p = 0,249$) geführt hat, wohl aber zu einer höheren Rate an Pneumonien (3,9 % vs. 3,3 %; $p = 0,012$). Der Nutzen der Stressulkus-Prophylaxe – Vermeidung gastrointestinaler Blutungen – wird in Anbetracht möglicher Risiken – Erhöhung der Rate nosokomialer Pneumonien und von C. difficile-Infektionen – zunehmend hinterfragt(1146, 1150–1152). Diese Skepsis ist in Anbetracht der qualitativ und quantitativ eher schwachen Evidenz nachvollziehbar: eine Meta-Analyse mit 20 Studien und 1.971 erwachsenen, kritisch kranken Intensivpatienten(1153) zeigte bei den Patienten mit und ohne Stressulkus-Prophylaxe keinen Unterschied, weder in der Letalität (RR 1,00 [95%KI 0,84 - 1,20]; $p = 0,87$) noch in der Häufigkeit nosokomialer Pneumonien (RR 1,23 [95%KI 0,86 - 1,78]; $p = 0,28$), obwohl das Auftreten gastrointestinaler Blutungen bei der Auswertung mittels konventioneller Meta-Analyse erwartungsgemäß in der Stressulkus-Prophylaxe-Gruppe signifikant seltener

gefunden wurde (RR 0,44 [95%KI 0,28 - 0,68]; $p = 0,01$). Bemerkenswerterweise fand sich die signifikant geringere Frequenz gastrointestinaler Blutungen nur bei der Auswertung mittels konventioneller kumulativer Meta-Analyse, nicht jedoch bei Anwendung der sog. „Trail Sequential Analysis“, welche bei dürrtiger Datenlage das Konfidenzintervall weiter fasst(1153). Demzufolge empfehlen die aktuellen **internationalen Sepsis-Leitlinien**(63) die Stressulkus-Prophylaxe nur noch bei denjenigen Patienten mit Sepsis und septischem Schock mit gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren für eine gastrointestinale Blutung (**starke Empfehlung, geringe Evidenzqualität**), ohne allerdings diese Risikofaktoren explizit zu definieren (siehe aber oben).

*** Die IKS-Leitliniengruppe ist der Meinung, dass mehrere Risikofaktoren „von heute“ für das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung – Schock, gerinnungsaktive Substanzen, Beatmung, Nierenersatztherapie, ECMO(1147) - für den IKS-Patienten zutreffen, so dass man IKS-Patienten durchaus als Risikopatienten für das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung bezeichnen kann. Deshalb soll bei IKS-Patienten eine Stressulkus-Prophylaxe durchgeführt werden.**

• **Medikamente zur Stressulkus-Prophylaxe**

⇒ Die **Reduktion gastrointestinaler Blutungen** durch eine Pantoprazol-Prophylaxe wird in der aktuellsten RCT (SUB-ICU trial; 3.298 ICU-Patienten mit unerwarteter ICU-Aufnahme und Risiken für eine gastrointestinale Blutung) bestätigt(1154): in der Pantoprazol-Gruppe (40 mg Pantoprazol i.v.) traten gastrointestinale Blutungen seltener als in der Placebo-Gruppe auf (2,5% vs. 4,2%; RR 0,58 [95%KI 0,40-0,86]); der primäre Endpunkt – 90-Tage-Letalität – war allerdings nicht unterschiedlich (Pantoprazole 510 / 1642 (31,1 %); Plazebo: 499 / 1649 (30,4 %); RR 1,02 [95% 0,91 – 1,13]; $p = 0,76$).

⇒ Bei der Stressulkus-Prophylaxe sind **Protonenpumpenhemmer** (PPI; z.B. Omeprazol: 1 - 2 x 40 mg x d⁻¹, Pantoprazol: 1 – 2 x 40 mg x d⁻¹) effektiver als **H₂-Rezeptorblocker** (RR 0,36 [95%KI 0,19 - 0,68]; $p=0,002$)(1155), wobei hinsichtlich des Auftretens nosokomialer Pneumonien (RR 1,06 [95%KI 0,73 - 1,52]; $p = 0,76$) und ITS-Letalität (RR 1,01 [95%KI 0,83 - 1,24; $p = 0,91$) kein Unterschied besteht. Eine 2016 publizierte Meta-Analyse(1156) aus derselben Arbeitsgruppe bestätigt in vollem Umfange diese Aussage: Bei 19 Studien mit insgesamt 2.117 Patienten reduzierten PPIs wirksamer als H₂-Rezeptorenblocker klinisch wichtige gastrointestinale Blutungen (RR 0,39 [95%KI 0,21 - 0,71]; $p = 0,002$) sowie manifeste Blutungen (RR 0,48 [95%KI 0,34 - 0,66]; $p < 0,0001$). PPIs beeinflussten nicht signifikant das Risiko des Auftretens von Pneumonien (RR 1,12 [95%KI 0,86 - 1,46]; $p = 0,39$), Letalität (RR 1,05 [95%KI 0,87 - 1,27]; $p = 0,61$) und Dauer der Intensivstationsbehandlung (-0,38 Tage [95%KI -1,49 – +0,74]; $p = 0,51$). Keine der RCTs berichtete über die Auswirkungen der Stressulkus-Prophylaxe auf das Auftreten von Clostridium difficile-Infektionen.

⇒ Noch kritischer in Bezug auf den Nutzen einer Stressulkus-Prophylaxe sind die Autoren einer Meta-Analyse mit Trial-Sequential-Analyse (TSA) aus dem Jahre 2018(1156a): Lediglich 3 der insgesamt 42 Studien mit 6.899 Patienten hatten ein geringes Bias-Risiko. Es fand sich kein Effekt der Stressulkus-Prophylaxe auf die Letalität (RR 1,03 [95%KI 0,94-1,14; TSA-adjustiert 0,94-1,14]), aber eine Reduktion gastrointestinaler Blutungen im Vergleich zu Plazebo / keine Prophylaxe (RR 0,60 [95%KI 0,47-0,77; TSA-adjustiert 0,36-1,00]. Aufgeschlüsselt zeigte die konventionelle Meta-Analyse eine Reduktion klinisch bedeutsamer gastrointestinaler Blutungen (RR 0,63 [95%KI 0,48-0,81], nicht aber das TSA-adjustierte Konfidenzintervall (0,35-1,13). Die Wirkung der Stressulkus-Prophylaxe auf SAEs, HRQoL, Pneumonie, Myokardischämie und *Cl. difficile*-Enteritis wurden als unsicher eingestuft.

⇒ Die **internationalen Sepsis-Leitlinien**(63) schlagen entweder Protonenpumpenhemmer oder Histamin-2 Rezeptorantagonisten zur indizierten Stressulkus-Prophylaxe vor (**schwache Empfehlung: geringe Evidenzqualität**).

⇒ Die **IKS-Leitliniengruppe** schlägt bei IKS-Patienten eine wirksame Stressulkus-Prophylaxe ohne Bevorzugung einer der genannten Substanzklassen vor.

10.4.3. Prophylaxe der intrazellulären Azidose

• **Hypoperfusions-bedingte (Laktat-)Azidose beim Intensivpatienten:** Die schockbedingte Hypoperfusion des kritisch kranken Intensivpatienten führt zur Gewebe-Azidose, erkennbar am Abfall des pH und am Anstieg des Laktat im Blut. Die Laktat-Azidose ist definiert durch die Trias „ $\text{pH} \leq 7,35 + \text{Laktatämie} > 2,0 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1} + \text{PaCO}_2 \leq 42 \text{ mm Hg}$ “. Als schwere Laktat-Azidose wird die mit einem $\text{pH} \leq 7,2$ bezeichnet (Letalität um 50 %). Eine Publikation von 2015(1157) konstatierte, dass das Überleben einer schweren Laktat-Azidose mit Schock und einem $\text{pH} < 7,0$ bisher nicht berichtet worden sei.

Der saure Blut-pH zeigt die Entwicklung einer intrazellulären Azidose an, mit konsekutiver zellulärer Dysfunktion, mit Einschränkung der Kontraktilität und der Pumpleistung des Herzens, mit Vasodilatation und Perpetuierung des Schocks sowie mit einer gestörten Ansprechbarkeit auf Katecholamine(1157).

• **Natriumbikarbonat (NaHCO_3)**

⇒ **Einsatz bei Laktatazidose:** Mit der Gabe von Säurepuffern – üblicherweise Natriumbikarbonat – lassen sich bei kritisch kranken Intensivpatienten mit schwerer (Laktat-)Azidose der Blut-pH anheben und damit möglicherweise Azidose-Effekte in der Zelle abmildern.

⇒ **Nebenwirkungen:** Bei der Gabe von Natriumbikarbonat muss mit dem Auftreten einer Na^+ - und Flüssigkeitsretention gerechnet werden, ebenso mit einem Anstieg von Laktat und pCO_2 , mit der Ausbildung / Verstärkung einer intrazellulären Azidose und mit einem Abfall des ionisierten Serum-Kalziums(1157–1161).

⇒ **Studien ohne günstige Wirkung:** Bei kritisch kranken Patienten mit Laktatazidose (überwiegend mit einem Blut-pH $\geq 7,15$) konnte in mehreren Untersuchungen(1162 - 1163d) die Gabe von Bikarbonat keine günstigen Effekte erzielen, weder hinsichtlich der Hämodynamik und des Vasopressoren-Bedarfs noch der Prognose. Für niedrigere pH-Werte als 7,15 gibt es zum Einsatz von Bikarbonat keine Studiendaten.

⇒ **Die BICAR-ICU-Studie**(784):

→ **Konzept:** In dieser multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase 3-Studie wurden von Mai 2015 bis Mai 2017 in 26 französischen Intensivstationen 389 erwachsene Intensivpatienten randomisiert und mit oder ohne Bikarbonat-Lösung behandelt. Die Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie innerhalb von 48 h nach ITS-Aufnahme eine schwere Azidose ($\text{pH} \leq 7,20$, $\text{PaCO}_2 \leq 45 \text{ mm Hg}$, $[\text{NaHCO}_3] \leq 20 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$) sowie entweder einen SOFA-Score (siehe Kap. 8.5.1.) ≥ 4 oder ein arterielles Laktat $\geq 2 \text{ mmol} \times \text{l}^{-1}$ hatten. Die Patienten erhielten entweder randomisiert 4,2 %iges intravenöses NaHCO_3 (Bikarbonat-Gruppe), um den pH auf $\geq 7,30$ zu halten, oder kein Bikarbonat (Kontroll-Gruppe). Es wurden jeweils 125 - 250 ml-Infusionen innerhalb von 30 min. gegeben, mit einem Maximum von 1.000 ml innerhalb von 24 h. Der kombinierte primäre Endpunkt bestand in der 28-Tage-Letalität und in dem Vorhandensein mindestens eines Organversagens an Tag 7. Die Randomisierung wurde nach Alter, Sepsis-Status und AKIN-Score (siehe Legende zu Tab. 8.5.III.) stratifiziert. Die Auswertung erfolgte in den Intention-to-Treat-Gruppen. 50 % der Patienten hatten ein Alter ≥ 65 Jahre, ca 60% waren

Männer, der SAPS II lag bei 60, etwa 50 % hatten ein AKIN-Status 2-3 und der SOFA-Score lag bei 10. Etwa die Hälfte der Patienten hatten einen septischen Schock, jeder zehnte Patient einen Herz-Kreislauf-Stillstand, jeder fünfte Patient einen hämorrhagischen Schock und jeder fünfte Patient eine andere zur Azidose führende Erkrankung. Über 80 % wurden beatmet und mit Vasopressoren unterstützt. Bei Studieneinschluss lag der arterielle pH im Mittel bei 7,15 und das Serum-Laktat bei 5,3 mmol/L.

→ **Ergebnisse:** Der kombinierte Endpunkt (28-Tage-Letalität plus mindestens ein Organversagen an Tag 7) war mit 71 % in der Kontroll-Gruppe nicht unterschiedlich wie der Wert von 66 % in der Bikarbonat-Gruppe (absolute Differenz -5,5% [95%KI -15,2 bis 4,2]; p = 0,24). Die Kaplan-Meier-28-Tage-Überlebenskurve war nicht signifikant unterschiedlich (46% [95%KI 40-54] vs. 55% [95%KI 49-63]; p = 0,09). 52% der Kontroll-Gruppe, aber nur 35 % der Bikarbonat-Gruppe mussten sich einer Nierenersatztherapie während des ITS-Aufenthaltes unterziehen (absolute Differenz -16,7% [95%KI -26,4 bis -7,0]; p = 0,0009). Metabolische Alkalosen, Hypernatriämien und Hypokalziämien waren in der Bikarbonat-Gruppe häufiger als in der Kontroll-Gruppe, jedoch ohne lebensbedrohliche Komplikationen.

Im prospektiv festgelegten AKIN-Stratum mit einem Scorewert von 2 oder 3 (siehe Legende zu Tab. 8.5.III.) – ungefähr jeder zweite Studienpatient – lag der kombinierte Endpunkt mit 82 % in der Kontroll-Gruppe signifikant höher als der Wert von 70% in der Bikarbonat-Gruppe (absolute Differenz -12,3% [95%KI -26,0 bis -0,1]; p = 0,0462), und die Kaplan-Meier-28-Tage-Überlebenskurve zeigte eine geringere 28-Tage-Überlebensrate in der Kontroll-Gruppe im Vergleich zur Bikarbonat-Gruppe (46% [95%KI 35-55] vs. 63% [95%KI 52-72]; p = 0,0283).

→ **Schlussfolgerungen:** Bei Patienten mit schwerer metabolischer Azidose hatte die Gabe von Bikarbonat keinen Effekt auf den primären kombinierten Endpunkt von 28-Tage-Letalität und Vorhandensein mindestens eines Organversagens an Tag 7 und auch nicht auf die 28-Tage-Letalität. Bei dem a priori festgelegtem Stratum der Patienten mit akutem Nierenversagen waren sowohl der kombinierte Endpunkt als auch die 28-Tage-Letalität in der Bikarbonat-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontroll-Gruppe. Die Autoren der BICAR-ICU-Studie(784) als auch die Autoren des Editorial(1164) betonen jedoch, dass weitere Studien zur Absicherung der Ergebnisse notwendig sind.

⇒ Für **IKS-Patienten** mit (Laktat-)Azidose liegen keine Studiendaten für den Einsatz von Natriumbikarbonat vor.

• **Weitere alkalisierende Maßnahmen**

Carbicarb (äquimolare Mischung von Natriumkarbonat und Natriumbikarbonat), Dichlorazetat, TRIS-Hydroxymethyl-Aminomethan, Dialyse – haben bisher weder experimentell noch klinisch überzeugenden Behandlungserfolge erbracht(1157–1160).

<p>Empfehlung 10.4.3.A. Zellazidose-Prophylaxe Bikarbonat sollte nicht zur Behandlung der Hypoperfusions-induzierten Laktatazidose mit einem Blut-pH $\geq 7,15$ in der Absicht eingesetzt werden, die Herzkreislauf-Situation zu stabilisieren oder Vasopressoren einzusparen. Konsentiert: 11/11; 7/7 der Delegierten</p>	<p>↓↓ / EK</p>
--	----------------

* **KOMMENTARE ZUR EMPFEHLUNG 10.4.3.A.**

* **Leitlinienempfehlungen:** In den Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign(63) findet sich für Patienten mit schwerer Sepsis / septischem Schock und einer Hypoperfusions-induzierten Laktatazidose mit einem pH-Wert $\geq 7,15$ die **schwache Empfehlung mit mittelgradiger Evidenzqualität** auf den Verzicht des Einsatzes von Natrium-Bikarbonat zur Hämodynamik-Verbesserung oder zur Vasopressoren-Reduktion.

* **Nicht-Leitlinien-fixierte Expertenmeinungen:** Manche Experten(1157–1161) kommen aufgrund der Literaturdaten sogar zu dem Schluss, dass es vertretbar sei oder sogar angezeigt, bei Laktat-Azidose generell auf den Einsatz von Bikarbonat zur Anhebung des Blut-pH zu verzichten, unabhängig vom Ausmaß der Azidose und dementsprechend auch bei Blut-pH-Werten unter 7,15. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar, da bis zur Publikation der BICAR-ICU-Studie(784) keinerlei günstiger prognostischer Effekt bei kritisch Kranken gezeigt worden ist(1161), sieht man von einer kleinen RCT aus China mit 65 Patienten mit septischem Schock einmal ab (1165). Die aktuelle BICAR-ICU-Studie(784) spricht allerdings für mögliche günstige Effekte bei der großen Gruppe der Patienten mit metabolischer Azidose und akutem Nierenversagen AKIN – 2 / 3 (siehe oben).

* Die **IKS-Leitliniengruppe** beschränkt ihre Empfehlung des Nicht-Einsatzes von Natriumbikarbonat – basierend auf den Studiendaten bei Intensivpatienten(1162, 1163) und im Einklang mit der Empfehlung für Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock(63)- auf Blut-pH-Werte $\geq 7,15$, ohne jedoch bei einem Wert von pH $< 7,15$ den Einsatz von Bikarbonat zur Stabilisierung der Herz-Kreislauf-Situation oder zur Einsparung von Vasopressoren zu empfehlen. Die Ergebnisse der aktuellen BICAR-ICU-Studie(784) (siehe oben), in der vorwiegend Patienten mit septischem Schock vertreten waren, geben keinen Anlass, diese Empfehlung zu ändern, auch in Anbetracht der beschriebenen Nebenwirkungen der Bikarbonat-Gabe. Weitere Studien werden zu klären haben, ob die in der BICAR-ICU-Studie gesehenen günstigen Effekte in der Patientengruppe mit metabolischer Azidose und akutem Nierenversagen auch für IKS-Patienten mit metabolischer Azidose und akutem Nierenversagen zutreffen könnten.

10.4.4. Prävention nosokomialer Infektionen

Die Behandlung des Patienten mit IKS birgt das Risiko nosokomialer Infektionen (vor allem Ventilator-assoziierte Pneumonie und Kathetersepsis) und damit das Risiko der Prognoseverschlechterung.

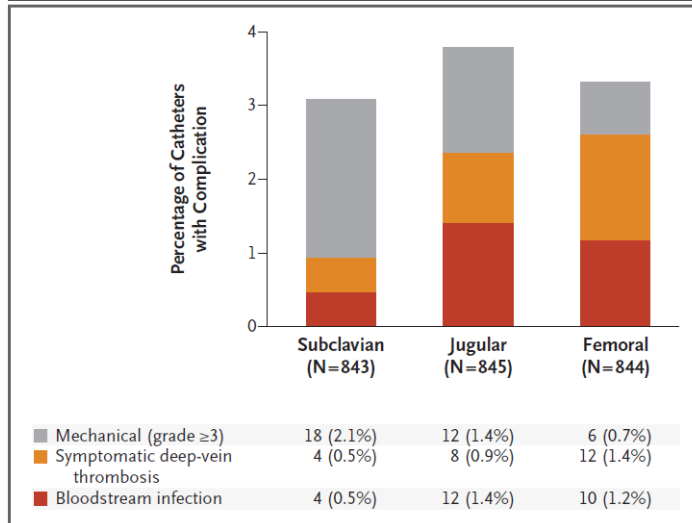
- **Prophylaxe-Maßnahme „Händedesinfektion“:** Die wichtigste Maßnahme zur Prävention der exogen bedingten Sepsis ist die korrekte Händedesinfektion (1166)!
- **Prophylaxe der Katheterinfektion:** Die Vermeidung einer katheterinduzierten Sepsis durch Beachtung der erforderlichen Hygienemaßnahmen(1166) erfordert Disziplin bei Ärzten und Pflegepersonal. Vor allem zentrale Venenkatheter sind häufige Ursachen der katheterassoziierten Sepsis, mit im Mittel 2,3 [95%KI 2,0 – 2,4] Katheterinfektionen pro 1000 Kathetertage(1166). Femoral-Venenkatheter (HR 3,4 [95%KI 1,0 - 11,1]; p = 0,048) und Jugularis-Venenkatheter (HR 2,3 [95%KI 0,8 - 6,2]; p = 0,11) haben dabei ein beträchtlich höheres Blutstrom-Infektionsrisiko als Subclavia-Venenkatheter (HR 1,0) (Abb. 10.4.I.)(1167).

- **Selektive Darmdekontamination (SDD), selektive orale Dekontamination (SOD) und orale Chlorhexidylglukonat-Gabe (CHG)**

⇒ **SDD, SOD und CHG** sind wirksame Varianten der oropharyngealen und Darm-Dekontamination, wobei SDD evtl. effektiver sein könnte als SOD(1168, 1169). Nach Ansicht von Experten(1169–1171) werden diese Prophylaxe-Maßnahmen trotz nachgewiesener prognostischer Wirksamkeit bei operativen und internistischen Intensivpatienten (Senkung der VAP-Rate; Senkung der Sterblichkeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus) zu selten bei Langzeitbeatmung (> 48 Stunden) eingesetzt. Sie haben für Patienten mit schwerer Sepsis / septischem Schock

Leitlinienempfehlungscharakter, in der **deutschen Sepsisleitlinie**(843) mit starkem Empfehlungs- und Evidenzgrad (**A/la**). Verschiedene Formen der SDD/SOD sind im

Abbildung 10.4.I. Komplikationen zentralvenöser Venenkatheter



Legende zu Abbildung 10.4.I.: Aus(1167)

klinischen Gebrauch, beispielsweise 2 %ige Paste mit Polymyxin E, Tobramycin und Amphotericin B alle 6 h im Mund verteilt, bis zur Intensivstationsentlassung(1172).

⇒ Die **IKS-Leitliniengruppe** spricht für IKS-Patienten keine Empfehlung zur SDD/SOD/CHG aus, da es wenig Sinn macht, dieses Konzept nur bei spezifischen Patientengruppen einzusetzen. Vielmehr sollten die für IKS-Patienten verantwortlichen Intensivmediziner prüfen, ob sie aufgrund der überzeugenden Studienresultate auf ihren Intensivstationen nicht bei allen langzeitbeatmeten (>48 h) Patienten diese Prophylaxe-Maßnahme einsetzen sollten. Spätestens nach Vorliegen der Ergebnisse zweier derzeit laufender großer SDD-/SOD-RCTs – R-GNOSIS trial und SuDDICI trial; zitiert in(1171) – sollte dieser Zeitpunkt der Prüfung gekommen sein.

10.5. Betrachtungen zur Therapiebegrenzung

Bei einem Krankheitsbild mit einem Sterberisiko von 30 % und mehr sind Entscheidungen zur Therapiebegrenzung unausweichlich, diese in Evidenz-basierte Empfehlungen mit breitem Konsens zu fassen aber problematisch. Die **IKS-Leitliniengruppe** hat deshalb darauf verzichtet und präsentiert anstelle dessen ein qualitatives Konzept dieser Thematik, welches sich eng an zwei Positionspapiere der DIVI(1173, 1174) anlehnt.

10.5.1. Wann ist eine Therapiebegrenzung geboten?

Der Infarkt-bedingte kardiogene Schock besitzt eine hohe Letalität, vor allem bei Auftreten eines im Ausmaß zunehmenden MODS.

- Der **Prozess der Entscheidungsfindung** über Behandlungsmaßnahmen in der Intensivmedizin wird von der Prüfung folgender Frage geleitet: Wann und unter welchen Umständen ist die Einleitung oder die Fortführung einer Intensivbehandlung gerechtfertigt(1173, 1174).

Dabei sollte eine Behandlungsmaßnahme zwei Voraussetzungen erfüllen:

⇒ 1. Für den Beginn oder die Fortführung besteht nach Einschätzung der behandelnden Ärzte eine **medizinische Indikation**.

⇒ 2. Die Durchführung entspricht dem **Patientenwillen**.

Erfüllt die jeweils geprüfte Behandlungsmaßnahme beide Voraussetzungen, muss die Behandlung eingeleitet oder fortgeführt werden. Liegt eine der beiden Voraussetzungen nicht vor, ist insoweit eine Therapiezieländerung und Begrenzung der Therapie nicht nur erlaubt, sondern sogar geboten(1173, 1174).

- Die **Indikationsstellung** fällt in die alleinige Kompetenz des Arztes(1175). Es muss zwingend geklärt werden:

⇒ 1. Welches Therapieziel wird mit der zur Diskussion stehenden Maßnahme angestrebt?

⇒ 2. Ist das angestrebte Therapieziel durch diese Maßnahme mit einer realistischen Wahrscheinlichkeit zu erreichen?

- **Vorgehen:** Eine Indikation kann nur gestellt werden, wenn zuvor ein Therapieziel definiert wurde(1173, 1174).

⇒ In der **konkreten Situation** muss also wie folgt vorgegangen werden (1173, 1174):

→ 1. Der behandelnde Arzt überprüft anhand der wissenschaftlichen Evidenz, ob die geplante Maßnahme prinzipiell geeignet ist, das angestrebte Therapieziel zu erreichen. Ist also die akute Erkrankung (z.B. kardiogener Schock, protrahiertes Low-output) mit einer medikamentösen / interventionellen Kreislaufersatztherapie prinzipiell vor dem Hintergrund der gesicherten wissenschaftlichen Evidenz erfolgreich zu behandeln?

→ 2. Anschließend wird überprüft, ob die geplante Maßnahme auch geeignet ist, dem individuellen Patienten in seiner konkreten Situation zu helfen. Hier müssen die aktuelle Erkrankung, aber auch deren Schweregrad, die Prognose sowie vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigt werden. Somit ist zu klären, ob im betreffenden Fall eine extrakorporale Kreislaufunterstützung eines Patienten mit kardiogenem Schock vor dem Hintergrund eines persistierenden Multiorganversagens sowie hohem Lebensalter und COPD im Stadium IV und ausgeprägtem Parkinsonsyndrom mit beginnender Demenz weiterhin gerechtfertigt ist.

→ 3. Therapiezielvereinbarungen und -änderungen bei einem Patienten müssen in allen Versorgungsbereichen einer Klinik zur Verfügung stehen, da sie von allen Beteiligten beachtet werden müssen. Zu diesem Zwecke wurde ein Dokumentationsbogen von der Sektion Ethik der DIVI entwickelt, der Vereinbarungen zu Therapiebegrenzung im klinischen Alltag direkt verfügbar macht(1174). Die auf dem Bogen dokumentierten Entscheidungen sind die Ergebnisse des multiprofessionellen und interdisziplinären Dialogs

⇒ Die ärztliche **Indikationsstellung** sollte in jedem Fall kritisch zwischen dem potenziellen Nutzen einer Maßnahme („beneficence“) und der mit ihr verbundenen

Belastung oder gar Schädigung, die es zu vermeiden bzw. zu minimieren gilt („nonmaleficence“), abwägen(1176).

⇒ Ist eine Maßnahme für den Patienten im Hinblick auf das angestrebte Behandlungsziel ohne Nutzen oder steht der Nutzen in keinem medizinisch vertretbaren Verhältnis zu dem zu befürchtenden Schaden, so ist die **Maßnahme medizinisch sinnlos** (engl. „futile“), d. h., für ihre Durchführung gibt es keine medizinische Begründung und damit auch keine Rechtfertigung. Sie darf dem Patienten erst gar nicht angeboten werden bzw. muss – sofern sich die Sinnlosigkeit erst im Laufe der Behandlung herausstellt – abgebrochen werden(1177).

⇒ Jede ärztliche Behandlung stellt einen rechtfertigungsbedürftigen Eingriff in den Körper des Patienten dar [BGHSt 11, 111, 114]. **Rechtfertigungsgrund** ist hierbei nicht allein die medizinische Indikation, vielmehr hat allein der Patient vor dem Hintergrund der Patientenautonomie das Recht darüber zu entscheiden, ob und ggf. wie lange er behandelt wird. Wird der Patient gegen seinen klar erkennbaren und verantwortlich gebildeten Willen behandelt, begeht der Arzt eine (**fahrlässige oder vorsätzliche**) **Körperverletzung**.

10.5.2. Selbstbestimmungsrecht des Patienten

• **Primat des Patientenwillens!** In der Intensivmedizin werden häufig Patienten behandelt, die aufgrund ihrer schweren Erkrankung nicht oder nur unzureichend ihre Einwilligung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen erteilen können. Das Selbstbestimmungsrecht des Patienten geht nicht – wie viele vermuten - auf den Arzt oder die Angehörigen über, sondern es bleibt bei dem Primat des Patientenwillens(1175, 1178, 1179).

⇒ Wurde vor dem Eintritt der **Einwilligungsunfähigkeit** ein entsprechender Wille geäußert sowie dokumentiert und erfasst dieser die dann eingetretene Situation, muss dem Patientenwillen im Sinne einer fortwirkenden Einwilligung bzw. Einwillungsverweigerung gefolgt werden. Ist ein Betreuer oder Bevollmächtigter eingesetzt, liegt es in der Verantwortung dieser Person, den Patientenwillen umzusetzen(1175).

⇒ Eine **Patientenverfügung** gilt - bezogen auf die mögliche Reichweite - unabhängig von Art und Stadium einer Erkrankung des Patienten. In der aktuellen Entscheidungssituation prüft der gesetzliche Betreuer, ob die Festlegungen der Patientenverfügung auf die „aktuelle Lebens- und Behandlungssituation zutreffen(1180)“.

⇒ In **Notfällen**, in denen keine Zeit zur Einholung einer Vertreterentscheidung oder einer Eilentscheidung des Betreuungsgerichts über eine Betreuerbestellung oder unmittelbar über die Vornahme der konkreten Behandlung bleibt, entscheidet der Arzt auf der Grundlage des (mutmaßlichen) Patientenwillens(1181).

⇒ **Betreuung:** Wenn der Patient nicht einwilligungsfähig ist, keine wirksame Patientenverfügung vorliegt und kein Stellvertreter (Bevollmächtigter oder Betreuer) bekannt ist, muss umgehend eine Betreuung beantragt werden(1173).

⇒ Der Arzt ist an die **Vertreterentscheidung** nur dann nicht gebunden, wenn sich der Vertreter in einen offensichtlichen Widerspruch zum Patientenwillen setzt. Das Betreuungsgericht sollte immer dann vom Arzt angerufen werden, wenn dieser Zweifel an der Rechtmäßigkeit des Handelns des Vertreters hat.

10.5.3. Wechsel vom kurativen zum palliativen Behandlungskonzept

• **Änderung von Erkrankungsschwere und Prognose:** Der Festlegung des Patientenwillens geht immer die Indikationsstellung des behandelnden Arztes voraus. Das Therapieziel kann je nach Schwere der Erkrankung und Prognose von einem kurativen Behandlungsregime zu einem palliativen Behandlungskonzept geändert werden(1180)“.

⇒ Wenn der Prozess der Therapie-Zielfindung ergibt, dass die kurative Zielsetzung verlassen wird und ein **Sterben zugelassen werden soll**, müssen die Rahmenbedingungen und Inhalte der Behandlung an das neue Therapieziel angepasst werden. Im Zuge einer Therapie-Begrenzung treten Maßnahmen zur Symptomkontrolle in den Vordergrund(1173, 1174). Maßnahmen, die ausschließlich zu einer Verlängerung des Sterbeprozesses führen, sind dann unzulässig.

⇒ Unter **Therapiebegrenzung** können folgende **Vorgehensweisen** fallen (1173, 1174):

- Verzicht auf zusätzliche kurative Maßnahmen
- Verzicht auf Ausweitung bestehender kurativer Maßnahmen
- Reduktion bestehender kurativer Maßnahmen
- Absetzen (aktives Beenden) bestehender kurativer Maßnahmen

⇒ Die **Therapiebegrenzung** kann sich **beziehen auf** z.B.:

- Diagnostik
- Medikation
- Ernährung und Flüssigkeitszufuhr
- Prophylaktische Maßnahmen
- Reanimation
- Technische Organ- und Kreislauf-Unterstützung
- Operative Eingriffe
- Pflegerische Maßnahmen (z.B. belastende Lagerungsverfahren)

⇒ **Basisbetreuung:** Eine Therapiebegrenzung darf nicht ohne eine zielgerichtete Optimierung der lindernden (palliativen) Therapie erfolgen(1173, 1174). Hierzu gehören zunächst Maßnahmen der Basisbetreuung(1182):

- Menschenwürdige Unterbringung
- Menschliche Zuwendung
- Körperpflege
- Lindern von Schmerzen, Luftnot, Übelkeit und anderen subjektiv belastenden Symptomen
- Stillen von subjektiv vorhandenem Hunger und Durst

• **Kommunikation**

⇒ **Entscheidungen zum medizinischen Vorgehen** wie Maximaltherapie, Therapieverzicht, Therapiebegrenzung oder Therapiezieländerung müssen verständlich mit dem Patienten bzw. dessen Angehörigen respektive juristischem Stellvertreter kommuniziert werden.

→ Die Ziele müssen klar formuliert werden (z.B. Akzeptanz der fehlenden Heilungschance).

→ Das Handeln sollte präzisiert werden (z.B. Abstellen des Beatmungsgerätes oder der Dialyse, ausreichende Sedierung).

→ Die Entscheidung muss begründet und dokumentiert werden.

⇒ **Strukturiertes Gespräch:** Möglichst frühzeitig sollte im Behandlungsverlauf ein strukturiertes Gespräch mit den Angehörigen oder anderen vertrauten

Bezugspersonen des Patienten erfolgen. Dies gilt zwingend gegenüber Betreuern oder Bevollmächtigten, auch wenn sie keine Angehörigen sind. Die Angehörigenbesprechung dient der wechselseitigen Information über die Situation, Behandlung und Präferenzen des Patienten.

⇒ **Wesentliche Inhalte einer Angehörigenbesprechung** sollten sein(1173, 1174):

- Einholen medizinischer und persönlicher Informationen zum Patienten.
 - Aufklärung über die Erkrankung, Therapieziele und Therapie sowie zur Prognose des Patienten soweit dies dem (mutmaßlichen) Willen des Patienten entspricht und der ärztlichen Schweigepflicht Rechnung trägt.
 - Betreuung und Beratung der Angehörigen in der akuten Krisensituation.
- ⇒ **Ethik-Beratung:** Bleibt im Rahmen der Entscheidungsfindung im multiprofessionellen Behandlungsteam bzw. mit dem Patienten und/oder seinen Angehörigen/juristischen Stellvertretern ein Dissens, ist eine Ethik-Beratung angeraten.

11. Nachsorge und Rehabilitation

Während in historischen Kollektiven noch ca. 50% aller Patienten mit einem IKS während des Krankenhausaufenthaltes verstorben sind, davon etwa die Hälfte während der ersten 48 Stunden(7) ist die **30-Tage-Letalität** mittlerweile auf ca. 40% gesunken(4). Obwohl für Intensivpatienten international in zahlreichen Publikationen thematisiert, besteht speziell für Patienten nach IKS weiterhin Informationsbedarf für die Postintensivphase hinsichtlich der Lebensqualität und des psychosozialen Outcome(39, 1183)

11.1. Krankheitsverlauf nach Verlegung von der Intensivstation – die Datenlage

11.1.1. Einjahres-Letalität

Vor 10 - 20 Jahren lag das Einjahresüberleben bei Patienten mit IKS bei ca. 50%(137, 138, 154). Auch in der aktuellen IABP-Shock II Studie zeigte sich eine unverändert hohe Einjahres-Letalität von 49%(157).

11.1.2. Lebensqualität

Im Vergleich zur historischen SHOCK-Studie(6) haben IKS-Patienten aktuell nicht nur eine günstigere Kurzzeitprognose(4), sondern auch eine Reduktion der Beschwerdesymptomatik und eine bessere Lebensqualität: Die Überlebenden der IABP-Shock II-Studie waren nach einem Jahr zu über 90% im NYHA-Stadium I-II, und die Zahl der Patienten in den CCS-Klassen I-II lag bei über 98%. Entsprechend des verwendeten Instrumentes zur Messung der Lebensqualität (EQ-5D-3L-Index) war bei diesen Patienten die subjektiv berichtete Lebensqualität moderat bis gut(157). Eine weitere Nachuntersuchung der IABP-SHOCK II-Patienten nach 6 Jahren lieferte ähnlich positive Ergebnisse(406).

11.1.3. Gender

Ein Augenmerk in der Behandlung von Patienten mit IKS muss auch auf das Geschlecht gelegt werden, da zwar in der IAPB Shock II-Studie die Prognose für beide Geschlechter kurz- bis langfristig identisch war, aber Frauen mit IKS ein höheres Risikoprofil hatten(1184).

11.2. Empfehlungen zur Nachsorge/Rehabilitation

11.2.1. Allgemeine Aspekte

- Die aktuellen **deutschen Leitlinien zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen**(1185) beinhalten als Indikation das "Akute Koronarsyndrom" und die "dekompensierte Herzinsuffizienz"; spezifische Empfehlungen für Patienten mit IKS enthält diese Leitlinie nicht.
- Trotz **Fehlen spezifischer Rehabilitationsempfehlungen** gilt auch für die kritisch kranken IKS-Patienten, dass bereits auf der Intensivstation begonnen werden muss, dem muskulären Abbau und der Entwicklung einer Critical-Illness-Polyneuro- / -myopathie vorzubeugen(1186, 1187). Prognoserelevante Faktoren wie Muskel- und Nervenfunktion, psychomentaler Status und insbesondere Lebensqualität müssen bereits auf der Intensivstation intensiv kontrolliert und dokumentiert sowie Beeinträchtigungen soweit als möglich behandelt werden (999, 1188–1191).
- **Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS):** Zirka ein Drittel aller Intensivpatienten leidet mittel- bis langfristig unter Angst- oder Depressionszuständen, die sich auch in körperlichen Symptomen manifestieren können(1190, 1192). Jeder fünfte Patient, der auf einer Intensivstation behandelt wird, entwickelt im Anschluss eine posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)(1190, 1193). Frauen sind hierbei doppelt so häufig betroffen wie Männer(1194). Durch einfache Interventionen wie einem Intensivtagebuch oder einem Manual zur Selbsthilfe während der Nachsorgephase kann diesen Erkrankungen vorgebeugt werden(1192). Ansonsten gelten die Grundprinzipien der Behandlung der PTBS mit psychologischer oder fachpsychiatrischer Therapie, ggfs. medikamentös unterstützt(1194).
- **IKS-Patient:** Diese Grundprinzipien der Betreuung von Intensiv- und Postintensivpatienten und auch von Herzinsuffizienzpatienten(424) sind auch bei der Betreuung von IKS-Patienten anzuwenden und somit in entsprechende Behandlungs-Algorithmen während und nach der Intensivbehandlung aufzunehmen.

11.2.2. Stationäre Weiterbehandlung (einschließlich der Phase I der Rehabilitation mit der Frühmobilisation im Akutkrankenhaus)

Die **Ziele der stationären Weiterbehandlung** im Anschluss an die intensivmedizinische Therapie sind:

Ziel 1: Evaluation und Risiko-Stratifizierung hinsichtlich der Grund- und Begleiterkrankungen des Patienten (Empfehlung 11.2.2.A.)

- Insbesondere **Begleiterkrankungen** komplizieren den Behandlungsverlauf nach IKS. Diese können präexistenter Natur sein (Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Hyperthyreose, u.a.), oder aber im Verlauf des IKS erstmals auftreten bzw. manifest werden (Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Klappenvitien). Demzufolge umfasst die Risikostratifizierung die dem kardiogenen Schock zugrunde liegenden Erkrankungen sowie die präexistenten oder neu hinzugetretenen Begleiterkrankungen mit möglicherweise schädlichen Auswirkungen auf die Herz-Kreislauffunktion.
- **Status quo:** Im Anschluss an die Evaluation und Risikostratifizierung erfolgt die Erhebung und Dokumentation des Status quo, um frühzeitig mit gezielten therapeutischen Maßnahmen beginnen zu können.

<p>Empfehlung 11.2.2.A. Evaluation und Risiko-Stratifizierung</p> <p>Die Evaluation und Risikostratifizierung der Patienten mit Z. n. Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock in der stationären Post-Intensivphase sollte folgende Aspekte umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausmaß der koronaren Herzkrankheit • Kardiovaskuläre Risikofaktoren • Herzinsuffizienz mit Dokumentation der Auswurfraction und der NYHA-Klasse • Herzklappendysfunktion, Herzrhythmusstörungen, ggf. Herzfrequenzvariabilitäts-Einschränkung • Schilddrüsenfunktionsstörung • Leberinsuffizienz • Niereninsuffizienz • Critical-illness Polyneuropathie/-myopathie • Muskelabbau • Depression • Angst <p>Konsentiert: 10/10; 4/4 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

Ziel 2: Vermeidung eines Dekompensations-Rezidivs mit neuerlicher Intensivpflichtigkeit (Empfehlung 11.2.2.B.)

- **Klinisches Monitoring auf der Normalstation:** Für den Patienten nach IKS besteht ein erhebliches Risiko, aufgrund einer neuerlichen kardialen Dekompensation erneut auf die Intensivstation verlegt werden zu müssen. Somit kommt dem klinischen Monitoring der Patienten auf der Normalstation eine wesentliche Bedeutung zu.
- **Natriuretische Peptide:** Die Serum-/Plasmaspiegel-Messung von BNP und NT-proBNP sind hilfreich zur Diagnosestellung, Verlaufskontrolle und Prognoseeinschätzung einer Herzinsuffizienz(152, 1195 - 1197). Bei kardiogenem Schock ist der prognostische Stellenwert dieser Biomarker ebenfalls gezeigt worden(389, 1198).

<p>Empfehlung 11.2.2.B. Patientenbetreuung</p> <p>Bei der Patientenbetreuung auf der Normalstation sollte neben der täglichen Evaluation aller Organsysteme im Rahmen der bettseitigen Visite insbesondere die Beachtung kardialer Dekompensationszeichen (pulmonal-venöse Stauung, Ödeme, Pleuraerguss, Körpergewicht, Arrhythmien und pathologische Herzfrequenz, Herzgeräusche, Dyspnoe) sowie der psychosozialen Verfassung und des Mobilisationsstatus im Vordergrund stehen.</p> <p>Konsentiert: 11/11; 6/6 der Delegierten</p>	↑ / EK
---	---------------

Ziel 3: Zielgerichtete Therapieoptimierung

- **Spezifische Studiendaten für IKS-Patienten fehlen!** Die zielgerichtete Therapieoptimierung zur Patienten-adaptierten medikamentösen, interventionellen und supportiven Therapie sowohl der Grund- als auch der Begleiterkrankungen erfolgt entsprechend den Leitlinien zur Therapie des Patienten mit Akutem Koronarsyndrom mit oder ohne STEMI, mit stabiler Koronarer Herzkrankheit, mit Herzinsuffizienz und während der Rehabilitationsphase(16, 17, 152, 175, 176, 424, 1199). Während für die Akut- und Intensivphase Leitlinienempfehlungen für den IKS-Patienten formuliert sind(17, 152) fehlen diese für die Postintensivphase, da entsprechende Studien bis dato nur mit Einschränkungen existieren(213). Dementsprechend lehnen sich die IKS-Empfehlungen an jene für Patienten mit KHK und / oder Herzinsuffizienz an.
- **Vorschlag zur Medikation:** Unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen sollte die folgende Medikation für jeden IKS-Patienten evaluiert werden (modifiziert nach(16, 17, 175, 213, 1199)):
 - ⇒ Bei **allen IKS-Patienten:**
 - **ASS** (75 - 100 mg p.o./Tag)
 - **P2Y₁₂-Inhibitoren wie Prasugrel (10 mg p.o. / Tag) oder Ticagrelor (2x 90 mg p.o. Tag) oder Clopidogrel (75 mg p.o./Tag)** für 12 Monate. Hierbei konnte in einer Subanalyse der IABP-Shock II-Studie keine Überlegenheit der neuen P2Y₁₂-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor gegenüber Clopidogrel gezeigt werden(213). Wenn kein Stent implantiert worden ist, sollte Prasugrel nicht angewendet werden (1200).
 - **Statine** Beginn der Statinbehandlung baldmöglichst, Ziel-LDL < 1,8 mmol x l⁻¹ (< 70mg x dl⁻¹) (1199, 1201).
 - **Betablocker** ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität. Unter der Therapie mit Betablockern sollte bei systolischer Herzinsuffizienz die Herzfrequenz < 70 Schläge / Minute betragen. Wenn dies nicht erreichbar ist oder wenn Betablocker

nicht vertragen werden, ist bei einer LVEF < 35 % **Ivabradin** mit oder ohne Betablocker indiziert(152).

→ **ACE-Hemmer** (alternativ: **Angiotensin-Rezeptor-Blocker = ARB**) wenn die LVEF < 40 % beträgt und / oder ein arterieller Hypertonus vorliegt(152) Die Kombination aus ARB und ACE-Hemmern ist nur unter zusätzlicher Gabe von Betablockern angezeigt, wenn bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF < 35% MRA nicht angewendet werden können(152).

→ **Mineralokortikoidantagonisten (MRA)** bei linksventrikulärer EF ≤ 40 % unter einer Therapie mit ACE-Hemmern und Betablockern und unter Beachtung der Kontraindikationen(152).

→ Jährliche **Gripeschutzimpfung**(1202).

→ Die **Angiotensin-Nepriylsin Hemmung** mit Sacubitril-Valsartan führte in der PIONEER-HF-Studie (881 Patienten, 8 % NYHA IV)(1203) bei akuter dekompensierter systolischer Herzinsuffizienz zu einem ausgeprägteren NT-proBNP-Abfall als die Gabe von Enalapril; keine signifikanten Unterschiede fanden sich bezüglich der Verschlechterung der Nierenfunktion, der Hyperkaliämie, der symptomatischen Hypotension und des Auftretens eines Angioödems. Bei IKS-Patienten sollte nach Meinung der **IKS-Leitliniengruppe** Sacubitril-Valsartan aktuell nicht eingesetzt werden, da hierfür bisher keine Erfahrungen vorliegen.

⇒ Bei **ausgewählten IKS-Patienten**:

→ **ICD-Implantation**: Bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF <35%. Zu beachten ist nach Myokardinfarkt, dass mindestens 40 Tage unter optimaler medikamentöser Therapie abgewartet werden müssen. In dieser Übergangsphase kann eine **tragbare Defibrillator-Weste** zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes erwogen werden(152, 1204).

→ **Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)** bei symptomatischen Patienten mit linksventrikulärer EF ≤35 % mit einer QRS-Dauer ≥130 ms(152).

→ **Diuretika** sollten bei Stauungssymptomen mit einer möglichst niedrigen Dosis eingesetzt werden(152).

→ **Digoxin** kann bei Patienten im Sinusrhythmus und Nichterreichen einer Ruheherzfrequenz < 70 Schläge x min⁻¹ alternativ zu Ivabradin eingesetzt werden, um Rehospitalisierungen zu vermeiden(152). Bei Patienten mit Vorhofflimmern können Digitalisglykoside eingesetzt werden, wenn trotz Betablockergabe ein tachykardes Frequenzspektrum vorliegt. Zu beachten ist jedoch, dass das Ziel für die Ruheherzfrequenz dieser Patienten im Bereich 70 - 90 Schläge x min⁻¹ liegt(152).

→ **Antikoagulation**: Eine orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) oder Nicht-Vitamin-K-Antagonisten (NOAK) ist bei allen Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) nach IKS zur Verhinderung thrombembolischer Ereignisse (insbesondere Schlaganfälle) indiziert. Weitere Indikationen sind ein Zustand nach Lungenembolie / tiefer Beinvenenthrombose oder intrakavitäre Thromben (insbesondere linksventrikuläre Thromben nach IKS). NOAKs dürfen bei Patienten mit valvulärem VHF nicht eingesetzt werden und sind bei Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz kontraindiziert(152). Ist bei diesen Patienten mit einer Indikation zur OAK ein Stent implantiert worden, so besteht die Indikation zur zusätzlichen Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern. In der Regel erfolgt zunächst eine Dreifachtherapie mit OAK, ASS und Clopidogrel; zum weiteren Vorgehen siehe(151). Prasugrel führt zu einer höheren Blutungsrate als Prasugrel(1205). Die flankierende Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) bei Triple-Therapie dient zur Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen(16, 1205).

⇒ **Therapiedauer und Dosierungen** der empfohlenen Medikamente sollten entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften gewählt werden (siehe oben; www.dgk.org). Im Einzelfall kann darüber hinaus noch während des stationären Aufenthaltes die Versorgung des Patienten mit einer aortokoronaren Bypassoperation, einer Herzklappenoperation, einer Kunstherzimplantation oder auch die Vorbereitung und Listung zur Herztransplantation indiziert sein.

11.2.3. Phase II der Rehabilitation: Anschlussheilbehandlung (AHB) / Anschlussrehabilitation (AR)

• **Indikationen:** Als Phase II der Rehabilitation (stationär, ambulant) wird die Anschluss-Rehabilitation (AHB) unmittelbar nach Abschluss der stationären Akutbehandlung bezeichnet(1185) Sowohl ein akuter STEMI / NSTEMI nach der Akutphase als auch eine Kardiomyopathie mit konsekutiv dekompensierter Herzinsuffizienz nach Rekompensation sind **Klasse I/A Indikationen** für eine kardiologische Rehabilitationsmaßnahme(1185). Hierbei wird eine multidisziplinäre Rehabilitation in einer hierfür spezialisierten Einrichtung zur Schulung im Umgang mit der Erkrankung, zur Einleitung eines individuell angepassten körperlichen Trainings und zur stufenweisen Anpassung der medikamentösen Therapie empfohlen(424, 1185)

<p>Empfehlung 11.2.3.A. Rehabilitation Allen Patienten mit Z. n. Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock soll eine rehabilitative Maßnahme angeboten werden. Konsentiert: 10/10; 4/4 der Delegierten</p>	↑↑ / EK
---	---------

*** KOMMENTAR ZUR EMPFEHLUNG 11.2.3.A**

**Die IKS-Leitliniengruppe ist der Meinung, dass bei Patienten mit IKS aufgrund der Schwere des stattgehabten Infarktgeschehens möglichst eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme anzustreben ist, üblicherweise mit einer Dauer von 3 - 4 Wochen.*

• **Therapieziele:** Eine stationäre / ambulante Rehabilitation kann bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt durch eine Reduktion der Risikofaktoren und eine Verstärkung der protektiven Faktoren die Letalität und kardiale Morbidität verringern, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität verbessern sowie die Teilhabe am Sozial- und Erwerbsleben ermöglichen(1185). Weitere Therapieziele sind die Optimierung der Medikation, Initiierung einer körperlichen Trainingstherapie, besondere Schulungsmaßnahmen (z.B. INR Management, Therapie-Adhärenz, Gewichtskontrolle, etc.), Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung und / oder bei der psychischen Stabilisierung sowie Stabilisierung bzw. Verbesserung der sozialen und / oder insbesondere der beruflichen Teilhabe.

11.2.4. Phase III: Langzeitbehandlung (inkl. der Phase III der Rehabilitation)

• **Optimierung der Prophylaxe:** Das Ziel der anschließenden ambulanten Weiterbetreuung inkl. der Phase III der Rehabilitation(1185) liegt in der Optimierung der Prophylaxe und damit der Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie der ggfs. neuerlich erforderlichen Intervention. Generell bedeutet dies für alle Infarkt-Patienten - unabhängig von der medikamentösen Therapie - vor allem die Veränderung der Lebensgewohnheiten inklusive Nikotinverzicht, maximal moderatem Alkoholkonsum, Gewichtsoptimierung mit der Vermeidung von Übergewicht > 27 kg x m² und Adipositas, kalorienadaptierte, mediterrane Kost und ein gesteigertes

körperliches Aktivitätsniveau (Bewegung und Sport)(152, 1185, 1202, 1207-1209).Darüber hinaus kann insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz neben der gezielten körperlichen Bewegung die Anbindung an eine Herzinsuffizienz-Ambulanz / -Telemetrie zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes beitragen(152, 1210, 1211).

• **Mitbetreuung in Herzinsuffizienz- oder Postintensivambulanz:** Bei Patienten nach einem Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock ist die Mitbetreuung in einer mit diesen Patienten erfahrenen Herzinsuffizienz- oder Postintensiv-Ambulanz empfehlenswert(424). In Zusammenarbeit mit den weiter betreuenden Kardiologen, Internisten und Hausärzten(1202) ist ein- bis zweimal jährlich eine eingehende Untersuchung der IKS-Patienten anzuraten (körperliche Untersuchung, Labor, EKG, Holter-EKG, Ergometrie, Echokardiographie, ggf. Spiroergometrie). Die Optimierung der medikamentösen Therapie und die Indikationsstellung für weiterführende Maßnahmen, wie z.B. ICD- / CRT-Implantation oder eine Listung zur Herztransplantation muss regelmäßig re-evaluiert werden. Bei Verschlechterung des Gesundheitszustandes ist eine umgehende Vorstellung in dieser Ambulanz ratsam.

12 „Gemeinsam Klug Entscheiden“- Empfehlungen

Die Initiative „Gemeinsam Klug Entscheiden“ wurde von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) ins Leben gerufen, damit „...*Empfehlungen aus hochwertigen Leitlinien und anderen hochwertigen Quellen systematisch aufbereiteten Wissens besser in die Praxis transferiert werden*“ können (1212).

Die folgenden ausgewählten Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind nach Ansicht der Leitlinien-Experten unter allen Empfehlungen insofern hervorgehoben, als sie den Kriterien zur Auswahl von Gemeinsam Klug Entscheiden Empfehlungen des genannten Manual in besonderem Masse entsprechen:

- Klarheit der Empfehlung
- Hinweise auf Über-, Unter- oder Fehlversorgung
- Evidenzbasis der Empfehlung
- Empfehlungsgrad
- Beeinflussbarkeit des Versorgungsproblems
- Umsetzbarkeit der Empfehlung im Versorgungsalltag
- Risiko für nicht beabsichtigte Folgen durch Verwendung der Empfehlung als Gemeinsam Klug Entscheiden-Empfehlung
- Gesamteinschätzung: Die Empfehlung ist geeignet als Gemeinsam Klug Entscheiden-Empfehlung

Hier sind nun die Fachgesellschaften aufgefordert, die Umsetzung der Empfehlungen aktiv im Versorgungsalltag voranzubringen.

„TO DO“ Empfehlungen

<p>Empfehlung 5.2.4.A. Nur Infarktgefäß- vs. Mehr-Gefäß-pPCI Beim Patienten mit koronarer Mehrgefäßkrankung und mehreren relevanten Stenosen (>70%) soll im Rahmen der Akutrevaskularisation nur die Infarkt-<u>verursachende</u> Läsion („culprit lesion“) behandelt werden. *(<u>Thiele et al 2017; Thiele et al 2018</u>)</p>	<p>↑↑↑ / 1++*</p>
--	-------------------

Zur Begründung siehe Kapitel 5.2.4.

<p>Empfehlung 5.2.5.A. Komplexer Koronarbefund oder nicht erfolgreiche pPCI Bei komplexem Koronarbefund soll in Absprache von Kardiologe und Herzchirurg eine unverzügliche Revaskularisation entweder als pPCI oder als CABG und bei nicht erfolgreicher pPCI als CABG angestrebt werden *(<u>Hochman et al 1999</u>)</p>	<p>↑↑↑ / 1+*</p>
---	------------------

Zur Begründung siehe Kapitel 5.2.5.

<p>Empfehlung 9.1.4.A. Oxygenierung Da beim kardiogenen Schock die hämodynamische Instabilität im Vordergrund steht, soll das Beatmungsmuster so gewählt werden, dass eine suffiziente Oxygenierung (SaO₂ 94% - 98%) mit geringstmöglicher negativer hämodynamischer Beeinträchtigung und ohne Verzögerung der Revaskularisation erreicht wird.</p>	<p>↑↑↑ / EK</p>
--	-----------------

Zur Begründung siehe Kapitel 9.1.4.

„NOT TO DO“ Empfehlungen

<p>Empfehlung 6.3.6.A. Dopamin Dopamin soll zur Therapie des kardiogenen Schocks nicht angewendet werden. *(<u>De Backer et al 2010; De Backer et al 2012</u>)</p>	<p>↓↓↓ / 1+*</p>
---	------------------

Zur Begründung siehe Kapitel 6.3.6.

<p>Empfehlung 7.3.7.A. IABP bei pPCI Bei Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock infolge Pumpversagens sollte bei primärer PCI die IABP nicht implantiert werden. *(<u>Thiele et al 2012; Thiele et al 2013; Unverzagt et al 2015</u>)</p>	<p>↓ / 1++*</p>
--	-----------------

Zur Begründung siehe Kapitel 7.3.7.

13 Dringlicher Forschungsbedarf zur Klärung offener Fragen

Die IKS-Leitliniengruppe sieht bei der Betreuung von Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock vor allem in folgenden Themenfeldern dringlichen Forschungsbedarf:

1. Einsatz temporärer mechanischer Unterstützungssysteme bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock

Wie die sehr ausführlich formulierte, auf Expertenkonsens basierende „Kann-Empfehlung“ 7.6. belegt, gibt es für den Einsatz temporärer mechanischer Unterstützungssysteme – z.B. Impella, ECLS (VA-ECMO) – zwar nicht-randomisierte Registerdaten, aber keine überzeugenden randomisierten Studien im Sinne der Evidenz-basierten Medizin. Es ist zu hoffen, dass die in Planung befindlichen RCTs (siehe Kapitel 7.4.2. und 7.4.5.) erfolgreich ausgeführt werden können, wie dies in Bezug auf den Einsatz der IABP in der IABP-SHOCK II-Studie erfolgreich ja bereits schon realisiert worden ist (siehe Kapitel 7.3.).

<p>Empfehlung 7.6.A.</p> <p>Temporäres mechanisches Unterstützungssystem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten im Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock, die sich mittelbar nicht stabilisieren lassen, kann ein temporäres mechanisches Unterstützungssystem (TMU) implantiert werden, falls ein realistisches Therapieziel besteht. • Die Auswahl des TMU richtet sich nach spezifischen Charakteristika des Kreislaufversagens (links / rechts / biventrikulär /SIRS / MODS) und der Expertise des jeweiligen Herz-Teams richten. • Weiterhin sind folgende Voraussetzungen für die TMU-Implantation zwingend erforderlich. <ol style="list-style-type: none"> a) Implantation des TMU ohne Verzögerung der Revaskularisation, idealerweise im Katheterlabor (im Rahmen der Koronarangiographie bzw. pPCI); b) dokumentiertes realistisches Therapieziel, evaluiert im Herz Team; c) Anbindung an bzw. Kooperation mit einem Herz-Kreislauf-Zentrum zur Gewährleistung der Option einer frühzeitigen Destinations-therapie; d) Implantation vor Eintreten irreversibler Organschädigungen; e) Aufnahme in ein TMU-Register, das von den o.g. Fach-Gesellschaften betrieben wird (DGK, DGTHG, DGIIN, ÖKG, ÖGIAIM, DGAI, DIVI). • Aufgrund der Erfahrung mit der IABP stimmen die Delegierten überein, dass trotz dieser Empfehlung - basierend auf einem Expertenkonsens (EK) - weitere entsprechende randomisierte Studien notwendig sind, um die Evidenz zu klären. <p>Abstimmung: 11/11; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↔ / EK</p>
--	---------------

Zur Begründung siehe Kapitel 7.6.

2. Der Patient mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock als Intensivpatient – wie übertragbar ist die Evidenz?

Die Prognose des Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock hängt nicht nur von der raschen Wiedereröffnung des verschlossenen Infarkt-Koronargefäßes ab, sondern entscheidend auch von der Verhinderung der Ausbildung eines Prognose-bestimmenden Multiorgan-Dysfunktions-Syndroms (MODS) (siehe Kapitel 8.5.). Wie bei jedem kritisch kranken Intensivpatienten sind demzufolge Prophylaxe-Maßnahmen zur Verhinderung und Maßnahmen zur Behandlung von Organdysfunktionen, insbesondere des MODS, auch beim Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock von entscheidender Bedeutung. Während viele dieser Maßnahmen für Intensivpatienten generell und Patienten mit septischem Schock im Besonderen ausreichend validiert sind, fehlen RCTs speziell für den Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock. Insofern sind die meisten der dazu gemachten Empfehlungen (Kapitel 9 und 10) Expertenmeinungen, aufgebaut auf Analogieschlüssen aus entsprechenden RCTs mit Intensivpatienten bzw. mit Patienten mit septischem Schock. Dies erscheint vertretbar, ist doch die gemeinsame MODS-Endstrecke bei allen drei Patientengruppen ähnlich. Nichtsdestotrotz wäre es sehr wünschenswert, wenn entsprechende RCT-Ergebnisse auch speziell für den Patienten mit kardiogenem Schock vorlägen. Dies betrifft vor allem den Stellenwert der lungenprotektiven Beatmung und das Vorgehen bei erfolgreich reanimierten Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock.

2.1. Lungenprotektive Beatmung

<p>Empfehlung 9.1.5.A. Lungenprotektive Beatmung</p> <p>Nach hämodynamischer Stabilisierung sollte die Beatmung entsprechend den Kriterien einer lungenprotektiven Beatmung (Spitzendruck/maximaler Plateaudruck ≤ 30 mbar, V_T 6 – 8 ml \times kg⁻¹ prädiktives KG*, PEEP 5 – 15 mbar) erfolgen, sofern die Herzfunktion dies zulässt.</p> <p>Konsentiert: 10/10; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
---	---------------

*Prädiktives Körpergewicht(851):

- Männer: $50 + 0,91 [Körpergröße (cm) - 152,4]$

- Frauen: $45,5 + 0,91 [Körpergröße (cm) - 152,4]$

Zur Begründung siehe Kapitel 9.1.5.

Die Einführung der lungenprotektiven Beatmung hat bekanntermaßen bei ARDS-Patienten zu einer Letalitätssenkung geführt. Studienergebnisse der letzten Jahre sprechen zunehmend dafür, dass nicht nur ARDS-Patienten, sondern auch beatmete Nicht-ARDS-Intensivpatienten von der lungenprotektiven Beatmung profitieren können (siehe Kapitel 9.1.5.). Ca. 80 % der Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock werden maschinell beatmet. Die ausgeprägte Herz-Lungen-Interaktion beatmeter Patienten kommt – sowohl im positiven als auch im negativen Sinne - vor allem bei der Patientengruppe mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion zum Tragen. Dies könnte die Übertragbarkeit von Studienergebnissen von Nicht-ARDS-Intensivpatienten auf Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock in Frage stellen. Insofern wären

Studienergebnisse zu diesem Thema speziell bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock besonders wünschenswert.

2.2. Erfolgreich reanimierte Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock

In großen Studien zum Infarkt-bedingten kardiogenen Schock finden sich etwa 40 % erfolgreich reanimierte Patienten (Kap. 8.3.). Diese Patienten besitzen eine noch ausgeprägtere Krankheitskomplexität und eine noch ungünstigere Prognose als Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock ohne vorausgegangenen Herz-Kreislauf-Stillstand. Valide Studiendaten sind rar.

Auch wenn die vorliegende Leitlinie versucht, die Behandlung dieser Patienten mittels Empfehlungen – basierend auf Experten-Meinungen – zu strukturieren (siehe die Empfehlungen des Kapitels 8.3.), bleiben doch viele Fragen offen, welche in den folgenden Abschnitten angesprochen werden sollen.

2.2.1. Welches Antiarrhythmikum soll bei Schock-refraktärem Kammerflimmern eingesetzt werden – Amiodaron oder Lidocain?

<p>8.3.1.C. Amiodaron / Lidocain Bei Schock-refraktärem Kammerflimmern / pulsloser Kammertachykardie sollte Amiodaron oder Lidocain gegeben werden. Konsentiert: 11/11; 5/5 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
---	---------------

Zur Begründung siehe Kapitel 8.3.1.

2.2.2. Wie valide ist die auf Expertenmeinung basierende Empfehlung, bei IKS-Patienten mit rasch mittels Defibrillation behobenem Herz-Kreislauf-Stillstand nach individueller Abwägung eine möglichst frühzeitige Herzkatheteruntersuchung und ggfs. eine primäre perkutane Koronarintervention (pPCI) in Erwägung zu ziehen, insbesondere, wenn es sich um einen NSTEMI-IKS handelt (siehe Kapitel 8.3.4.)?

<p>Empfehlung 8.3.4.A. Revaskularisationstherapie Bei rasch mittels Defibrillation behobenem Herz-Kreislauf-Stillstand sollte beim Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock nach individueller Abwägung eine möglichst frühzeitige Herzkatheteruntersuchung und ggfs. eine primäre perkutane Koronarintervention (pPCI) in Erwägung gezogen werden. Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
---	---------------

Zur Begründung siehe Kapitel 8.3.4.

2.2.3. Wie effektiv ist das zielgerichtete Temperatur-Management (TTM) bei Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock? Wie in Kapitel 8.3.5. ausgeführt, sind die Leitlinienempfehlungen zum TTM in letzter Zeit aufgrund neutraler Studienergebnisse heftig und zum Teil kontrovers diskutiert worden, und auch der empfohlene Temperaturkorridor des zielgerichteten Temperatur-Management (TTM) wurde aufgrund dessen von 32 – 34 °C auf 32 – 36 °C „gelockert“. Diese Senkungen der Körpertemperatur beeinflussen in beträchtlichem Masse den Stoffwechsel der Organe;

das Herz des Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock wird darüber hinaus aber auch noch in seiner Pumpleistung alteriert (siehe Kapitel 8.3.5.). Wäre eine moderate oder eine stärkere Absenkung innerhalb des Temperatur-Korridors erstrebenswert?

<p>Empfehlung 8.3.5.A. TTM nach Kammerflimmern</p> <p>Bei komatösen IKS-Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation wegen Kammerflimmerns außerhalb des Krankenhauses sollte für mindestens 24 Stunden ein zielgerichtetes Temperaturmanagement (TTM) mit Absenkung der Temperatur auf 32°C - 36°C durchgeführt werden.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

Zur Begründung siehe Kapitel 8.3.5.

<p>Empfehlung 8.3.5.B. TTM nach Asystolie und IHCA</p> <p>Auch bei komatösen IKS-Patienten nach erfolgreicher Reanimation wegen Asystolie oder nach Herzstillstand im Krankenhaus sollte für mindestens 24 Stunden ein zielgerichtetes Temperaturmanagement (TTM) mit Absenkung der Temperatur auf 32°C - 36°C durchgeführt werden.</p> <p>Konsentiert: 9/9; 6/6 der Delegierten</p>	<p>↑ / EK</p>
--	---------------

Zur Begründung siehe Kapitel 8.3.5.

Literatur

1. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM et al. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*. 2009;119:1211-1219.
2. Goldberg RJ, Makam RC, Yarzebski J et al. Decade Long Trends (2001-2011) in the Incidence and Hospital Death Rates Associated with the In-Hospital Development of Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:117-125.
3. Triumph-Investigators T. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297:1657-1666.
4. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-1296.
5. Thiele H, Akin I, Sandri M et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2017
6. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625-634.
7. Hochman JS. Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Expanding the Paradigm. *Circulation*. 2003;107:2998-3002.
8. Geppert A, Steiner A, Zorn G et al. Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med*. 2002;30:1987-1994.
9. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome*. *Crit Care Med* 2010;3:152-160.
10. Lorenz W, Ollenschläger G, Geradts M et al. Das Leitlinien-Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung*. 2001;95 (Suppl I):4-84.
11. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med*. 2010;51:421-424.
12. AGREE-Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) Instrument. 2003
13. Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH. Group techniques for program planning. *Group Techniques for Program Planning: a guide to nominal group and delphi processes*. Glenview, IL, Scott, Foresman and Company. 1975
14. Self WH, Semler MW, Wanderer JP et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378:819-828.
15. Semler MW, Self WH, Wanderer JP et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-839.
16. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
17. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 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). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
18. Lindholm MG, Kober L, Boesgaard S et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction; prognostic impact of early and late shock development. *Eur Heart J*. 2003;24:258-265.
 19. Habicher M, Zajonz T, Heringlake M et al. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten – Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf – ein Update. *Anaesthesist*. 2018;67:375-379.
 20. Schiffli H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*. 2002;346:305-310.
 21. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379:1431-1442.
 22. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D et al. S2k-Leitlinie "Prolongiertes Weaning". *Pneumologie*. 2015;69:595-607. Siehe auch Zitat 902.
 23. Furer A, Wessler J, Burkhoff D. Hemodynamics of Cardiogenic Shock. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6:359-371.
 24. Harjola VP, Lassus J, Sionis A et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:501-509.
 25. Standl T, Annecke T, Cascorbi I et al. Nomenklatur, Definition und Differenzierung der Schockformen. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:757-768.
 26. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726-34. Correspondence 2014;370(6):582.
 27. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017;19:821-836.
 28. Hasdai D, Califf RM, Thompson TD et al. Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:136-143.
 29. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237-269.
 30. Vicent L, Velásquez-Rodríguez J, Valero-Masa MJ et al. Predictors of high Killip class after ST segment elevation myocardial infarction in the era of primary reperfusion. *Int J Cardiol*. 2017;248:46-50.
 31. Janssens U, Jung C, Hennersdorf MF, M Fuhrmann, J Buerke, M et al. Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Kardiologie*. 2016;10:149-169.
 32. Hasdai D, Topol EJ, Califf RM et al. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. *Lancet*. 2000;356:749-756.
 33. Menon V, White H, LeJemtel T et al. The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. *SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock?* *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1071-1076.
 34. Nguyen HL, Yarzebski J, Lessard D et al. Ten-Year (2001-2011) Trends in the Incidence Rates and Short-Term Outcomes of Early Versus Late Onset Cardiogenic Shock After Hospitalization for Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:pil: e 00566.
 35. Adams HA, Baumann G, Gänsslen A et al. Definition der Schockformen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2001;36 Suppl 2:S140-S143.
 36. Müller-Werdan U, Ebel H, Wilhelm J, Wimmer R, Buerke M, Werdan K. Kap. 9 Mikrozirkulationsstörung, zytopathische Hypoxie und septische Kardiomyopathie. In: *Sepsis und MODS* (Hrsg: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P, Brunkhorst FM). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 5. Auflage 2016, S. 131 - 151.
 37. Müller-Werdan U, Prondzinsky R, Werdan K. Effect of inflammatory mediators on cardiovascular function. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:453-463.

38. Goldberg RJ, Gurwitz JH, Gore JM. Duration of, and temporal trends (1994-1997) in prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: the second National Registry of Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 1999;159:2141-2147.
39. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation.* 2008;117:686-697.
40. Scholz KH, Maier SKG, Maier LS et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J.* 2018;39:1065-1074.
41. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. *SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock?* *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1063-1070.
42. Palazzuoli A, Ruocco G, Beltrami M et al. Combined use of lung ultrasound, B-type natriuretic peptide, and echocardiography for outcome prediction in patients with acute HFrEF and HFpEF. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:586-596.
43. Michels G, Pfister R, Hempe D. Fokussierte Echokardiographie in der Akutmedizin. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2018;113:625-630.
44. Michels G, Hempel D, Pfister R et al. Emergency ultrasound and echocardiography in patients with infarct-related cardiogenic shock : A survey among members of the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* Epub ahead of print April 9 2018.
45. Brunetti ND, Ieva R, Rossi G et al. Ventricular outflow tract obstruction, systolic anterior motion and acute mitral regurgitation in Tako-Tsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2008;127:e152-e157.
46. Rawshani N, Rawshani A, Gelang C et al. Association between use of pre-hospital ECG and 30-day mortality: A large cohort study of patients experiencing chest pain. *Int J Cardiol.* 2017;248:77-81.
47. 001/030. AWMF-RN. S1-Leitlinie: Handlungsempfehlung zur prähospitalen Notfallnarkose beim Erwachsenen. Aktueller Stand: März 2015.
48. Miranda DF, Lobo AS, Walsh B et al. New Insights Into the Use of the 12-Lead Electrocardiogram for Diagnosing Acute Myocardial Infarction in the Emergency Department. *Can J Cardiol.* 2018;34:132-145.
49. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e578-e622.
50. Winkler MH, Touw HR, van de Ven PM et al. Diagnostic Accuracy of Chest Radiograph, and When Concomitantly Studied Lung Ultrasound, in Critically Ill Patients With Respiratory Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018;46:e707-e714.
51. Vignon P. What is new in critical care echocardiography. *Crit Care.* 2018;22:40.
52. McLean AS. Echocardiography in shock management. *Crit Care.* 2016;20:275.
53. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40:1795-1815.
54. Chenkin J, Atzema CMP, Arntfield R, Balik P. Contemporary Application of Point-of-Care Echocardiography in the Emergency Department. *Can J Cardiol.* 2018;34:109-116.
55. Mayo P, Arntfield R, Balik M et al. The ICM research agenda on critical care ultrasonography. *Intensive Care Med.* 2017;43:1257-1269.
56. Hempel D, Pfister R, Michels G. [Hemodynamic monitoring in intensive care and emergency medicine : Integration of clinical signs and ultrasound findings]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2016;111:596-604.

57. Levitov A, Frankel HL, Blaivas M et al. Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients-Part II: Cardiac Ultrasonography. *Crit Care Med*. 2016;44:1206-1227.
58. van Diepen S, Katz JN, Albert NM et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e232-e268.
59. Fuernau G, Poenisch C, Eitel I et al. Prognostic impact of established and novel renal function biomarkers in myocardial infarction with cardiogenic shock: A biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Int J Cardiol*. 2015;191:159-166.
60. Marik PE. SEP-1: The Lactate Myth and Other Fairytales. *Crit Care Med*. 2018;46:1689-1690.
61. Haas SA, Lange T, Saugel B et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42:202-210.
62. Masyuk M, Wernly B, Lichtenauer M et al. Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2019;45:55-61.
63. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486-552.
64. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*. 2018;46:997-1000.
65. Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the surviving sepsis campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43:567-573.
66. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials.[letter]. *Intensive Care Med* 2015;41:1862-1863.
67. Zhou X, Liu D, Su L et al. Use of stepwise lactate kinetics-oriented hemodynamic therapy could improve the clinical outcomes of patients with sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2017;21:33.
68. Ryoo SM, Lee J, Lee YS et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med*. 2018;46:e489-e495.
69. Rhee C, Filbin MR, Massaro AF et al. Compliance With the National SEP-1 Quality Measure and Association With Sepsis Outcomes: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med*. 2018;46:1585-1591.
70. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M et al. Clinical significance of lactate in acute cardiac patients. *World J Cardiol*. 2015;7:483-489.
71. Müllner M, Sterz F, Domanovits H et al. The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med*. 1997;23:1138-1143.
72. Cocchi MN, Miller J, Hunziker S et al. The association of lactate and vasopressor need for mortality prediction in survivors of cardiac arrest. *Minerva Anestesiol*. 2011;77:1063-1071.
73. Donnino MW, Miller J, Goyal N et al. Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2007;75:229-234.
74. Jouffroy R, Lamhaut L, Guyard A et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients treated by extra corporeal life support after out hospital cardiac arrest due to acute coronary syndrome. *Resuscitation*. 2014;85:1764-1768.
75. Attanà P, Lazzeri C, Picariello C et al. Lactate and lactate clearance in acute cardiac care patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:115-121.
76. Li CL, Wang H, Jia M et al. The early dynamic behavior of lactate is linked to mortality in postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation support: A retrospective observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:1445-1450.

77. Valente S, Lazzeri C, Vecchio S et al. Predictors of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Int J Cardiol.* 2007;114:176-182.
78. Koreny M, Karth GD, Geppert A et al. Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction. *Am J Med.* 2002;112:115-119.
79. Englehart MS, Schreiber MA. Measurement of acid-base resuscitation endpoints: lactate, base deficit, bicarbonate or what. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:569-574.
80. Perez P, Kimmoun A, Blime V et al. Increasing mean arterial pressure in cardiogenic shock secondary to myocardial infarction: effects on hemodynamics and tissue oxygenation. *Shock.* 2014;41:269-274.
81. Attaná P, Lazzeri C, Chiostrì M et al. Lactate clearance in cardiogenic shock following ST elevation myocardial infarction: a pilot study. *Acute Card Care.* 2012;14:20-26.
82. Park TK, Yang JH, Choi SH et al. Clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by severe refractory cardiogenic shock assisted with percutaneous cardiopulmonary support. *Yonsei Med J.* 2014;55:920-927.
83. Katayama T, Nakashima H, Takagi C et al. Predictors of mortality in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Circ J.* 2005;69:83-88.
84. ARISE I, ANZICS CTG, Peake SL et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1496-1506.
85. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 2016;42:324-332.
86. Kumar A, Anel R, Bunnell E et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* 2004;32:691-699.
87. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013;41:1774-1781.
88. ProCESS I, Yealy DM, Kellum JA et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1683-1693.
89. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess.* 2015;19:i-xxv, 1.
90. Kholdani CA, Fares WH. Management of Right Heart Failure in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med.* 2015;36:511-520.
91. Michels G, Pfister R. Organinteraktionen: Herz und Lunge - Management des akuten Rechtsherzversagens. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017;142:1357-1364.
92. Ventetuolo CE, Klinger JR. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:811-822.
93. Price S, Platz E, Cullen L et al. Expert consensus document: Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:427-440.
94. 001/020. AWMF-RN. S3-Leitlinie: Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen.
95. Vignon P, Repesse X, Begot E, et al. Comparison of echocardiographic indices used to predict fluid responsiveness in ventilated patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2017;195:1022-1032. .
96. Huang H, Shen Q, Liu Y et al. Value of variation index of inferior vena cava diameter in predicting fluid responsiveness in patients with circulatory shock receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018;22:204.
97. Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med.* 1984;12:549-553.

98. Teboul JL, Saugel B, Cecconi M et al. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016;42:1350-1359.
99. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA.* 2005;294:1664-1670.
100. 001/021. AWMF-RN. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). Unter Mitwirkung weiterer Fachgesellschaften. 1. Auflage. Stand 05.12.2017.
101. Marik PE. Pulmonary artery catheterization and esophageal doppler monitoring in the ICU. *Chest.* 1999;116:1085-1091.
102. Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care.* 2017;21:147.
103. Friesecke S, Heinrich A, Abel P et al. Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method. *Crit Care Med.* 2009;37:119-123.
104. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al. Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study. *Crit Care.* 2006;10:R174.
- 104a. Hiemstra B, Koster G, Wiersema R, et al. The diagnostic accuracy of clinical examination for estimating cardiac index in critically ill patients: The Simple Intensive Care Studies-I. *Intensive Care Med* 2019;45:190-200. Editorial: De Backer D, Vieillard-Baron A. Clinical examination: a trigger but not a substitute for hemodynamic evaluation. *Intensive Care Med* 2019;45:269-271.
105. Pinsky MR. Why measure cardiac output? *Crit Care.* 2003;7:114-116.
106. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G et al. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *Crit Care Med.* 2016;44:724-733.
107. Sun Y, Chai F, Pan C et al. Effect of perioperative goal-directed hemodynamic therapy on postoperative recovery following major abdominal surgery—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2017;21:141.
108. Lee S, Lee SH, Chang BC et al. Efficacy of Goal-Directed Therapy Using Bioreactance Cardiac Output Monitoring after Valvular Heart Surgery. *Yonsei Med J.* 2015;56:913-920.
109. Walker LJ, Young PJ. Fluid administration, vasopressor use and patient outcomes in a group of high-risk cardiac surgical patients receiving postoperative goal-directed haemodynamic therapy: a pilot study. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43:617-627.
110. Thomson R, Meeran H, Valencia O et al. Goal-directed therapy after cardiac surgery and the incidence of acute kidney injury. *J Crit Care.* 2014;29:997-1000.
111. 001/016. AWMF-RN. S3-Leitlinie: Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten - Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-Therapie. Stand 1.12.2017.
112. Cotter G, Williams SG, Vered Z et al. Role of cardiac power in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2003;18:215-222.
113. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E et al. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:443-451.
114. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:340-348. & Mendoza DD, Cooper HA, Panza JA. Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease. *Am Heart J* 2007;153:366-370.
115. Kamdar F, Sathnur N, John R. Low Cardiac Power Index (CPI) Is Associated With Higher Mortality in Cardiogenic Shock: Stratifying INTERMACS 1 and 2 Patients Undergoing Continuous-Flow LVAD (CF-LVAD) Implantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:Poster 130.

116. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. *Crit Care Med.* 2009;37:3017-3023.
117. Boyd JH, Sirounis D. Assessment of adequacy of volume resuscitation. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22:424-427.
118. Jung C, Fuernau G, de Waha S et al. Intraaortic balloon counterpulsation and microcirculation in cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an IABP-SHOCK II substudy. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:679-687.
119. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2010;31:3032-3039.
120. Yeh YC, Lee CT, Wang CH et al. Investigation of microcirculation in patients with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation life support. *Crit Care.* 2018;22:200.
121. Jung C, Kelm M, Ferrari M. Beurteilung der Mikrozirkulation beim kritisch kranken Patienten.. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2016;111:605-609.
122. Katz JN, Stebbins AL, Alexander JH et al. Predictors of 30-day mortality in patients with refractory cardiogenic shock following acute myocardial infarction despite a patent infarct artery. *Am Heart J.* 2009;158:680-687.
123. Pöss J, Köster J, Fuernau G et al. Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1913-1920.
124. Schmidt M, Burrell A, Roberts L et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J.* 2015;36:2246-2256.
125. Chen WC, Huang KY, Yao CW et al. The modified SAVE score: predicting survival using urgent veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation within 24 hours of arrival at the emergency department. *Crit Care.* 2016;20:336.
126. Muller G, Flecher E, Lebreton G et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2016;42:370-378.
127. Pabst D, Foy AJ, Peterson B et al. Predicting Survival in Patients Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation After Myocardial Infarction. *Crit Care Med.* 2018;46:e359-e363.
128. Champion S. Toward catecholamine responsiveness in cardiogenic shock: insights from the CRASH score. *Int J Artif Organs.* 2016;39:94-97.
129. Champion S. Do we need another prognostic score for cardiogenic shock patients with ECMO[letter]. *Crit Care* 2017;21:168.
130. Feistritzer HJ, Desch S, de Waha S et al. German contribution to development and innovations in the management of acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2018;107 (Suppl 2):S74-S80.
131. Bangalore S, Gupta N, Guo Y et al. Outcomes with Invasive vs Conservative Management of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am J Med.* 2015;128:601-608.
132. Webb JG, Sleeper LA, Buller CE et al. Implications of the timing of onset of cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1084-1090.
133. Obling L, Frydland M, Hansen R et al. Risk factors of late cardiogenic shock and mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7:7-15.
134. Wong SC, Sanborn T, Sleeper LA et al. Angiographic findings and clinical correlates in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1077-1083.

135. Fuernau G, Fengler K, Desch S et al. Culprit lesion location and outcome in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:1030-1041.
136. Williams SG, Wright DJ, Tan LB. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: towards evidence based medical practice. *Heart.* 2000;83:621-626.
137. Hochman JS, Sleeper LA, White HD et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *Jama.* 2001;285:190-192.
138. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA.* 2006;295:2511-2515.
139. Urban P, Stauffer JC, Bleed D et al. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH. *Eur Heart J.* 1999;20:1030-1038.
140. Jeger RV, Urban P, Harkness SM et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: A pooled analysis of trials. *Acute Card Care.* 2011;13(1):14-20.
141. Thiele H, Ohman EM, Desch S et al. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2015;36:1223-1230.
142. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. *Eur Heart J.* 2012;33:2535-2543.
143. Backhaus T, Fach A, Schmucker J et al. Management and predictors of outcome in unselected patients with cardiogenic shock complicating acute ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Bremen STEMI Registry. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:371-379.
144. De Luca L, Olivari Z, Farina A et al. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1124-1132.
145. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR et al. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med.* 2008;149:618-626.
146. Krishnan U, Brejt JA, Schulman-Marcus J et al. Characteristics of hospitalizations for cardiogenic shock after acute myocardial infarction in the United States. *Int J Cardiol.* 2017;244:213-219.
147. Redfors B, Angeras O, Ramunddal T et al. 17-year trends in incidence and prognosis of cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction in western Sweden. *Int J Cardiol.* 2015;185:256-262.
148. Zeymer U, Hochadel M, Karcher AK et al. Inhospital mortality in patients with infarct-related cardiogenic shock undergoing coronary angiography treated with and without acute revascularization therapy. *Eur Heart J.* 2017;38 Suppl. 1:587:(P2724).
149. Wijns W, Naber CK. Reperfusion delay in patients with high-risk ST-segment elevation myocardial infarction: every minute counts, much more than suspected. *Eur Heart J.* 2018;39:1075-1077.
150. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* 2014;35:1957-1970.
151. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87-165.
152. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.

153. Maier SKG, Thiele H, Zahn R et al. Empfehlungen zur Organisation von Herzinfarktnetzwerken. *Kardiologe*. 2014;8:36-44.
154. Sanborn TA, Sleeper LA, Webb JG et al. Correlates of one-year survival inpatients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: angiographic findings from the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1373-1379.
155. Mehta RH, Ou FS, Peterson ED et al. Clinical significance of post-procedural TIMI flow in patients with cardiogenic shock undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:56-64.
156. Webb JG, Lowe AM, Sanborn TA et al. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1380-1386.
157. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638-1645.
158. Ledwoch J, Fuernau G, Desch S et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Heart*. 2017;103:1177-1184.
159. Sleeper LA, Ramanathan K, Picard MH et al. Functional status and quality of life after emergency revascularization for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:266-273.
160. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-regression analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2008;126:37-44.
161. Huang R, Sacks J, Thai H et al. Impact of stents and abciximab on survival from cardiogenic shock treated with percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65:25-33.
162. Stone GW, Grines CL, Cox DA et al. Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab, in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2002;346:957-966.
163. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:496-504.
164. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1482-1490.
165. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;308:777-787.
166. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1242-1252.
167. Champion S, Gaüzère BA, Lefor Y. Drug-eluting stents should not be used in ST-elevated myocardial infarction with cardiogenic shock. *Arch Intern Med*. 2012;172:1613-1614.
168. Wayangankar SA, Bangalore S, McCoy LA et al. Temporal Trends and Outcomes of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions for Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction: A Report From the CathPCI Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(4):341-351.
169. Anderson ML, Peterson ED, Peng SA et al. Differences in the profile, treatment, and prognosis of patients with cardiogenic shock by myocardial infarction classification: A report from NCDR. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:708-715.
170. Marcolino MS, Simsek C, de Boer SP et al. Short- and long-term major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cardiology*. 2012;121:47-55.
171. Webb JG, Sanborn TA, Sleeper LA et al. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK Trial Registry. *Am Heart J*. 2001;141:964-970.

172. Dauerman HL, Goldberg RJ, White K et al. Revascularization, stenting, and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 2002;90:838-842.
173. Jaguszewski M, Ghadri JR, Seifert B et al. Drug-eluting stents vs. bare metal stents in patients with cardiogenic shock: a comparison by propensity score analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;16:220-229.
174. Chen DY, Mao CT, Tsai ML et al. Clinical outcomes of drug-eluting stents versus bare-metal stents in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016;215:98-104.
175. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e139-228. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 23;64(24):2713.
176. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127:e362-e425.
177. Hess CN, Rao SV, Kong DF et al. TransRadial Education and Therapeutics (TREAT): shifting the balance of safety and efficacy of antithrombotic agents in percutaneous coronary intervention: a report from the Cardiac Safety Research Consortium. *Am Heart J.* 2013;165:344-53.e1.
178. Seto AH, Roberts JS, Abu-Fadel MS et al. Real-time ultrasound guidance facilitates transradial access: RAUST (Radial Artery access with Ultrasound Trial). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:283-291.
179. Bernat I, Abdelaal E, Plourde G et al. Early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention by radial or femoral approach in patients presenting in acute ST-elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2013;165:338-343.
180. Rodriguez-Leor O, Fernandez-Nofrerias E, Carrillo X et al. Transradial percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock: a single-center experience. *Am Heart J.* 2013;165:280-285.
181. Mamas MA, Anderson SG, Ratib K et al. Arterial access site utilization in cardiogenic shock in the United Kingdom: is radial access feasible? *Am Heart J.* 2014;167:900-8.e1.
182. Pancholy SB, Palamaner Subash Shantha G, Romagnoli E et al. Impact of access site choice on outcomes of patients with cardiogenic shock undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2015;170:353-361.
183. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2013;369:1587-1597.
184. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S et al. Randomized Trial of Primary PCI with or without Routine Manual Thrombectomy. *N Engl J Med.* 2015;372:1389-1398.
185. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S et al. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2015;36:2364-2372.
186. Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL et al. Is Aspiration Thrombectomy Beneficial in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention? Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002258.
187. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1235-1250.

188. Lee JM, Rhee TM, Hahn JY et al. Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:844-856.
189. van der Schaaf RJ, Claessen BE, Vis MM et al. Effect of multivessel coronary disease with or without concurrent chronic total occlusion on one-year mortality in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 2010;105:955-959.
190. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT et al. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol.* 2009;104:507-513.
191. Bauer T, Zeymer U, Hochadel M et al. Use and outcomes of multivessel percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (from the EHS-PCI Registry). *Am J Cardiol.* 2012;109:941-946.
192. Zeymer U, Hochadel M, Thiele H et al. Immediate multivessel percutaneous coronary intervention versus culprit lesion intervention in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results of the ALKK-PCI registry. *EuroIntervention.* 2014;11(3):280-285.
193. Mylotte D, Morice MC, Eltchaninoff H et al. Primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction, resuscitated cardiac arrest, and cardiogenic shock: the role of primary multivessel revascularization. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:115-125.
194. Cavender MA, Rajeswaran J, DiPaola L et al. Outcomes of culprit versus multivessel PCI in patients with multivessel coronary artery disease presenting with ST-elevation myocardial infarction complicated by shock. *J Invasive Cardiol.* 2013;25:218-224.
195. Hussain F, Philipp RK, Ducas RA et al. The ability to achieve complete revascularization is associated with improved in-hospital survival in cardiogenic shock due to myocardial infarction: Manitoba cardiogenic SHOCK Registry investigators. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78:540-548.
196. Park JS, Cha KS, Lee DS et al. Culprit or multivessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction with cardiogenic shock. *Heart.* 2015;101:1225-1232.
197. Yang JH, Hahn JY, Song PS et al. Percutaneous coronary intervention for nonculprit vessels in cardiogenic shock complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2014;42:17-25.
198. Zeymer U, Werdan K, Schuler G et al. Impact of immediate multivessel percutaneous coronary intervention versus culprit lesion intervention on 1-year outcome in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Results of the randomised IABP-SHOCK II trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6:601-609.
199. Thiele H, Akin I, Sandri M et al. One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 2018;379:1699-1710.
200. Ibanez B, Halvorsen S, Roffi M et al. Integrating the results of the CULPRIT-SHOCK trial in the 2017 ESC ST-elevation myocardial infarction guidelines: viewpoint of the task force. *Eur Heart J.* 2018;39:4239-4242.
201. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2017;376:2053-2064.
202. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39:213-260.
203. Nührenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K et al. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:807-815.

204. Fanaroff AC, Hasselblad V, Roe MT et al. Antithrombotic agents for secondary prevention after acute coronary syndromes: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;241:87-96.
205. Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR et al. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2018;104:1683-1690.
206. Siller-Matula JM, Trenk D, Krähenbühl S et al. Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y12 receptor inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2014;12:2-13.
207. Zeymer U, Hohlfeld T, Vom Dahl J et al. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). *Thromb Haemost.* 2017;117:625-635.
208. Angiolillo DJ, Schneider DJ, Bhatt DL et al. Pharmacodynamic effects of cangrelor and clopidogrel: the platelet function substudy from the cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition (CHAMPION) trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34:44-55.
209. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet.* 2013;382:1981-1992.
210. Vaduganathan M, Qamar A, Badreldin HA et al. Cangrelor Use in Cardiogenic Shock: A Single-Center Real-World Experience.[letter]. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1712-1714.
211. Fiore M, Gerbaud E, Coste P et al. Optimal platelet inhibition with cangrelor in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest undergoing primary percutaneous coronary intervention.[letter]. *Resuscitation* 2018;130:e1-e2.
212. Orban M, Mayer K, Morath T et al. Prasugrel vs clopidogrel in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction. Results of the ISAR-SHOCK registry. *Thromb Haemost.* 2014;112:1190-1197.
213. Orban M, Limbourg T, Neumann FJ et al. ADP receptor antagonists in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a post hoc IABP-SHOCK II trial subgroup analysis. *EuroIntervention.* 2015;11:e1395-e1493.
214. Droppa MV, M, Ventakateswaran RV, Singh A et al. Cangrelor in Cardiogenic Shock: A Multicentre, Matched Pair Analysis with Oral P2Y12 Inhibition from the IABP-SHOCK II Trial. *EUROIntervention.* 2019; Jan 15 [Epub ahead of print].
215. Antonucci D, Rodriguez A, Hempel A et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1879-1885.
216. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition with Coronary Stenting for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2001;344:1895-1903.
217. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;98:2695-2701.
218. Tousek P, Rokyta R, Tesarova J et al. Routine upfront abciximab versus standard periprocedural therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock: The PRAGUE-7 Study. An open randomized multicentre study. *Acute Card Care.* 2011;13:116-122.
219. Chan AW, Chew DP, Bhatt DL et al. Long-term mortality benefit with the combination of stents and abciximab for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:132-136.
220. Giri S, Mitchel J, Azar RR et al. Results of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty plus abciximab with or without stenting for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 2002;89:126-131.
221. Kanic V, Vollrath M, Penko M, et al. GPIIb-IIIa Receptor Inhibitors in Acute Coronary Syndrome Patients Presenting With Cardiogenic Shock and/or After Cardiopulmonary Resuscitation. *Heart Lung Circ* 2018;27:73-78.
222. Zeymer U, Tebbe U, Weber M et al. Prospective evaluation of early abciximab and primary percutaneous intervention for patients with ST elevation myocardial infarction

- complicated by cardiogenic shock: results of the REO-SHOCK trial. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:385-389.
223. Montalescot G, Borentain M, Payot L et al. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Jama.* 2004;292:362-366.
224. Erlinge D, Omerovic E, Fröbert O et al. Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2017;377:1132-1142.
225. Bonello L, De Labriolle A, Roy P et al. Bivalirudin With Provisional Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Primary Angioplasty in the Setting of Cardiogenic Shock. *Am J Cardiol.* 2008;102:287-291.
226. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP et al. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J.* 2003;24:828-837.
227. Antonucci D, Valenti R, Migliorini A et al. Comparison of impact of emergency percutaneous revascularization on outcome of patients ≥ 75 to those < 75 years of age with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 2003;91:1458-61, A6.
228. Dauerman HL, Goldberg RJ, Malinski M et al. Outcomes and early revascularization for patients ≥ 65 years of age with cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 2001;87:844-848.
229. Dauerman HL, Ryan TJ, Jr., Piper WD et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention among elderly patients in cardiogenic shock: a multicenter, decade-long experience. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:380-384.
230. Tomassini F, Gagnor A, Migliardi A et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in the elderly: Predictors of long-term survival. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78(4):505-511.
231. Lim HS, Andrianopoulos N, Sugumar H et al. Long-term survival of elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Int J Cardiol.* 2015;195:259-264.
232. Wong SC, Sleeper LA, Monrad ES et al. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1395-1401.
233. Shindler DM, Palmeri ST, Antonelli TA et al. Diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1097-1103.
234. Joo JH, Liao JM, Bakaeen FG et al. Surgical revascularization for acute coronary syndromes: a narrative review. *Vessel Plus.* 2018;2:2.
235. Miyahara K, Matsuura A, Takemura H et al. On-pump beating-heart coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction has lower mortality and morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:521-526.
236. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD et al. Optimal timing of revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1197-1202.
237. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD et al. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2003;125:115-120.
238. Dayan V, Soca G, Parma G et al. Does early coronary artery bypass surgery improve survival in non-ST acute myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17:140-142.
239. Davierwala PM, Verevkin A, Leontyev S et al. Does Timing of Coronary Artery Bypass Surgery Affect Early and Long-Term Outcomes in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2015;132:731-740.
240. Dang NC, Topkara VK, Leacche M et al. Left ventricular assist device implantation after acute anterior wall myocardial infarction and cardiogenic shock: a two-center study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:693-698.

241. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N et al. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. ERACI Group. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1060-1067.
242. Zaroff JG, diTommaso DG, Barron HV. A risk model derived from the National Registry of Myocardial Infarction 2 database for predicting mortality after coronary artery bypass grafting during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;90:1-4.
243. Sergeant P, Meyns B, Wouters P et al. Long-term outcome after coronary artery bypass grafting in cardiogenic shock or cardiopulmonary resuscitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1279-1286.
244. Allen BS, Buckberg GD, Fontan FM et al. Superiority of controlled surgical reperfusion versus percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:864-79; discussion 879.
245. Bittner HB, Savitt MA. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases morbidity and mortality in a selected group of high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:115-118. & Calafiore AM, Di Mauro M, Canosa C, et al. Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in multivessel disease: impact of strategy on midterm outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;76(1):32-36.
246. Thielmann M, Liakopoulos OJ, Slottosch I et al. Surgical outcomes of patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting: Results from the North-Rhine-Westphalia surgical myocardial infarction registry. *European Heart Journal.* 2014;35 (Suppl.1):1041 P5864.
247. Rastan AJ, Eckenstein JI, Hentschel B et al. Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest strategies. *Circulation.* 2006;114(Suppl):I477-I485.
248. Ben-Gal Y, Mohr R, Feit F et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization for multivessel disease in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: analysis from the Acute Catheterization and Early Intervention Triage Strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(6).pii:e002032.
249. Perrier S, Kindo M, Gerelli S et al. Coronary artery bypass grafting or percutaneous revascularization in acute myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17:1015-1019.
250. Moscarelli M, Harling L, Attaran S et al. Surgical revascularisation of the acute coronary artery syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:393-402.
251. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R et al. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:1059-1067.
252. Caggegi A, Capodanno D, Capranzano P et al. Comparison of one-year outcomes of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with unprotected left main coronary artery disease and acute coronary syndromes (from the CUSTOMIZE Registry). *Am J Cardiol.* 2011;108:355-359.
253. White HD, Assmann SF, Sanborn TA et al. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial. *Circulation.* 2005;112:1992-2001.
254. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ et al. Trends in Management and Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *JAMA.* 2005;294:448-454.
255. Chiu FC, Chang SN, Lin JW et al. Coronary artery bypass graft surgery provides better survival in patients with acute coronary syndrome or ST-segment elevation myocardial infarction experiencing cardiogenic shock after percutaneous coronary intervention: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:1326-1330.

256. Arntz HR, Wenzel V, Dissmann R et al. Out-of-hospital thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in patients with high likelihood of ST-elevation myocardial infarction. *Resuscitation*. 2007;76:180-184.
257. Varnavas V, Rassaf T, Breuckmann F. Nationwide but still inhomogeneous distribution of certified chest pain units across Germany : Need to strengthen rural regions. *Herz*. 2018;43:78-86.
258. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-22; Erratum: 1994 Mar 19;343(8899):742.
259. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
260. French JK, Feldman HA, Assmann SF et al. Influence of thrombolytic therapy, with or without intra-aortic balloon counterpulsation, on 12-month survival in the SHOCK trial. *Am Heart J*. 2003;146:804-810.
261. Sanborn TA, Sleeper LA, Bates ER et al. Impact of thrombolysis, intra-aortic balloon pump counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1123-1129.
262. Zeymer U, Tebbe U, Essen R et al. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. ALKK-Study Group. *Am Heart J*. 1999;137:34-38.
263. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*. 2002;360:825-829.
264. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-1387.
265. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med*. 2016;42:147-163.
266. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):760-773.
267. Nuding S, Werdan K, Prondzinsky R. Optimal course of treatment in acute cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16:99-112.
268. Schumann J, Henrich EC, Strobl H et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD009669.
269. Levy B, Fritz C, Tahon E et al. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*. 2018;22:52.
270. Ander DS, Jaggi M, Rivers E et al. Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department. *Am J Cardiol*. 1998;82:888-891.
271. Bastos JF, Ferri, M, de Lima JJG et al. Goal-directed therapy for decompensated heart failure and renal dysfunction. A pilot randomized clinical trial. *Medical Express*. 2016;3:M160207.
272. Goodwin M, Ito K, Gupta AH et al. Protocolized care for early shock resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:416-423.
273. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:544-558.

274. De Backer D. Is there a role for invasive hemodynamic monitoring in acute heart failure management. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12:197-204.
275. Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22:428-436.
276. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC et al. In-Hospital Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Requiring Intravenous Vasoactive Medications: An Analysis From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Journal of the American College of Cardiology.* 2005;46:57-64.
277. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med.* 2011;37:290-301.
278. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N et al. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure--a meta-regression analysis. *European Journal of Heart Failure.* 2002;4:515.
279. Janssens U, Riessen R. Inotrope Substanzen beim infarktbedingten kardiogenen Schock. *Dtsch Med Wochenschr* 2017;142:811-815.
280. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care.* 2016;20:208. Letter: Morici N, Stucchi M, Sacco A, Bottiroli MA, Oliva F and on behalf of the AltShock group. Vasopressors and inotropes in cardiogenic shock: is there room for "adrenaline resuscitation"? *Crit Care* 2016;20:302.
281. Pirracchio R, Resche Rigon M, Mebazaa A et al. Continuous positive airway pressure (CPAP) may not reduce short-term mortality in cardiogenic pulmonary edema: a propensity-based analysis. *J Card Fail.* 2013;19:108-116.
282. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ et al. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol.* 2001;81:141-149.
283. Duygu H, Turk U, Ozdogan O et al. Levosimendan versus dobutamine in heart failure patients treated chronically with carvedilol. *Cardiovasc Ther.* 2008;26:182-188.
284. Follath F, Cleland JGF, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *The Lancet.* 2002;360:196-202.
285. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:304-311.
286. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2007;35:2732-2739.
287. Metra M, Nodari S, D'Aloia A et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: A randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1248-1258.
288. Annane D, Ouanes-Besbes L, de Backer D et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med.* 2018;44:833-846.
289. Arrigo M, Mebazaa A. Understanding the differences among inotropes. *Intensive Care Med.* 2015;41:912-915.
290. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;118:1047-1056.
291. Petersen JW, Felker GM. Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit Care Med.* 2008;36:S106-11.
292. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006;34:589-597.

293. De Backer D, Biston P, Devriendt J et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779-789.
294. Annane D, Vignon P, Renault A et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *The Lancet.* 2007;370:676-684. Editorial (Singer M): 636.
295. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:173-182.
296. van Diepen S. Norepinephrine as a First-Line Inopressor in Cardiogenic Shock: Oversimplification or Best Practice? *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:183-186.
297. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS et al. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J.* 2006;27:1908-1920.
298. Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs.* 2003;63:2651-2671.
299. Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solal A et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion. *Int J Cardiol.* 2016;218:150-157.
300. Pierrakos C, Velissaris D, Franchi F et al. Levosimendan in critical illness: a literature review. *J Clin Med Res.* 2014;6:75-85.
301. Rokyta Jr R, Pechman V. The effects of Levosimendan on global haemodynamics in patients with cardiogenic shock. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006;27:121-127.
302. Yilmaz MB, Yontar C, Erdem A et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels.* 2009;24:16-21.
303. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA et al. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2177-2182.
304. Gordon AC, Perkins GD, Singer M et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med.* 2016;375:1638-1648. Correspondence 2017;376(8):798.
305. Janssens U. Levosimendan bei herzchirurgischen Patienten (LICORN, CHEETAH, LEVO-CTS): Ist das Thema beendet? *Intensiv-News.* 2018;22:20-23.
306. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J et al. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2010;138:281-289.
307. Huang X, Lei S, Zhu MF et al. Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013;14:400-415.
308. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012;40:634-646. & Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(6):1224-1232.
309. Koster G, Wetterslev J, Gluud C et al. Effects of levosimendan for low cardiac output syndrome in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41:203-221.
310. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002;23:1422-1432.
311. Zairis MN, Apostolatus C, Anastasiadis P et al. The Effect of a Calcium Sensitizer or an Inotrope or None in Chronic Low Output Decompensated Heart Failure: Results From the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:206A-207A, 835.

312. Packer M, Colucci W, Fisher L et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:103-111.
313. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *Jama.* 2007;297:1883-1891.
314. Christoph A, Prondzinsky R, Russ M et al. Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2008;10:49-57.
315. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1251-1256.
316. Husebye T, Eritsland J, Muller C et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:565-572.
317. Dominguez-Rodriguez A, Samimi-Fard S, Garcia-Gonzalez MJ et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on left ventricular diastolic function in patients with cardiogenic shock after primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2008;128:214-217.
318. Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Ferrer-Hita JJ et al. Cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention: Effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:723-728.
319. Samimi-Fard S, García-González MJ, Domínguez-Rodríguez A et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty.[letter]. *Int J Cardiol* 2008;127:284-287.
320. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2008;36:2257-66; Editorial: 2450. Comments: 2009;37(3):1181-1182. Erratum: 2008;36(10):2966.
321. Gilbert EM, Hershberger RE, Wiechmann RJ et al. Pharmacologic and hemodynamic effects of combined beta-agonist stimulation and phosphodiesterase inhibition in the failing human heart. *Chest.* 1995;108:1524-1532.
322. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr. et al. Short-term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *Jama.* 2002;287:1541-1547.
323. Felker GM, Benza RL, Chandler AB et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: Results from the OPTIME-CHF study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;41:997-1003.
324. Aranda JM, Schofield RS, Pauly DF et al. Comparison of dobutamine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: a prospective, randomized trial. *Am Heart J.* 2003;145:324-329.
325. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med.* 1997;23:282-287.
326. Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34:1456-1463.
327. Gillies M, Bellomo R, Doolan L et al. Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery -- a systematic literature review. *Crit Care.* 2005;9:266-279.
328. Sakka SG, Hofmann D, Thuemer O et al. Increasing cardiac output by epinephrine after cardiac surgery: effects on indocyanine green plasma disappearance rate and splanchnic microcirculation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21:351-356.

329. Schreiber W, Herkner H, Koreny M et al. Predictors of survival in unselected patients with acute myocardial infarction requiring continuous catecholamine support. *Resuscitation*. 2002;55:269-276.
330. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018;44:847-856.
331. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R et al. Correction to: Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018;44:2022-2023.
332. Lauschke A, Teichgräber UK, Frei U et al. Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2006;69:1669-1674.
333. Bellomo R, Chapman M, Finfer S et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*. 2000;356:2139-2143.
334. Belujon P, Grace AA. Regulation of dopamine system responsivity and its adaptive and pathological response to stress. *Proc Biol Sci*. 2015;282
335. Fawzy A, Evans SR, Walkey AJ. Practice Patterns and Outcomes Associated With Choice of Initial Vasopressor Therapy for Septic Shock. *Crit Care Med*. 2015;43:2141-2146.
336. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012;40:725-730.
337. Bangash MN, Patel NS, Benetti E et al. Dopexamine can attenuate the inflammatory response and protect against organ injury in the absence of significant effects on hemodynamics or regional microvascular flow. *Crit Care*. 2013;17:R57.
338. Hollenberg SM. Dopexamine: immunomodulatory, hemodynamic, or both. *Crit Care*. 2013;17:143.
339. Asfar P, Radermacher P. Vasopressin and ischaemic heart disease: more than coronary vasoconstriction. *Crit Care*. 2009;13:169.
340. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015;95:100-147.
341. Soar J, Callaway CW, Aibiki M et al. Part 4: Advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2015;95:e71-e120.
342. Russell JA, Walley KR, Singer J et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877-887.
343. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316:509-518.
344. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*. 2003;107:2313-2319.
345. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017;126:85-93.
346. Jolly S, Newton G, Horlick E et al. Effect of Vasopressin on Hemodynamics in Patients With Refractory Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96:1617-1620.
347. Garcia-Rubira JC, Calvo-Taracido M, Francisco-Aparicio F et al. The previous use of digoxin does not worsen early outcome of acute coronary syndromes: an analysis of the ARIAM Registry. *Intern Emerg Med*. 2014;9:759-765.
348. Singh A, Laribi S, Teerlink JR, Mebazaa A. Agents with vasodilator properties in acute heart failure. *Eur Heart J* 2017;38(5):317-325
349. Cotter G, Metzker E, Kaluski E et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *The Lancet*. 1998;351:389-393.

350. Wakai A, McCabe A, Kidney R et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013CD005151.
351. Alpert JS, Becker RC. Mechanisms and management of cardiogenic shock. *Crit Care Clin.* 1993;9:205-218.
352. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:200-207.
353. Capomolla S, Febo O, Opasich C et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *European Journal of Heart Failure.* 2001;3:601-610.
354. Jain P, Massie BM, Gattis WA et al. Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization. *Am Heart J.* 2003;145:S3-S17.
355. Durrer JD, Lie KI, van Capelle FJ et al. Effect of sodium nitroprusside on mortality in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1982;306:1121-1128.
356. Publication Committee for the VI. Intravenous Nesiritide vs Nitroglycerin for Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *Jama.* 2002;287:1531-1540.
357. Silver MA, Horton DP, Ghali JK et al. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:798-803.
358. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M et al. Short-term Risk of Death After Treatment With Nesiritide for Decompensated Heart Failure: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *Jama.* 2005;293:1900-1905.
359. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: The PRECEDENT study. *Am Heart J.* 2002;144:1102-1108.
360. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;365:32-43.
361. Anker SD, Ponikowski P, Mitrovic V et al. Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure: from preclinical to clinical studies. *Eur Heart J.* 2015;36:715-723.
362. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV et al. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;376:1956-1964.
363. Pickkers P, Dormans TPJ, Russel FGM et al. Direct Vascular Effects of Furosemide in Humans. *Circulation.* 1997;96:1847-1852.
364. Johnson W, Omland T, Hall C et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1623-1629.
365. Matsue Y, Damman K, Voors AA et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:3042-3051.
366. Felker GM, Lee KL, Bull DA et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805.
367. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1527-1534.
368. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296-2304.
369. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:471-482.
370. van Diepen S, Reynolds HR, Stebbins A et al. Incidence and outcomes associated with early heart failure pharmacotherapy in patients with ongoing cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2014;42:281-288.
371. Geppert A, Dorninger A, Delle-Karth G et al. Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting

- 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2006;34:2035-2042.
372. Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H et al. Acute myocardial infarction and cardiogenic shock : Prognostic impact of cytokines: INF-gamma, TNF-alpha, MIP-1beta, G-CSF, and MCP-1beta. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2012;107:476-484.
373. Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H et al. Interleukin-6, -7, -8 and -10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:375-384.
374. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-1131.
375. Cotter G, Kaluski E, Milo O et al. LINCIS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study. *Eur Heart J.* 2003;24:1287-1295.
376. Blumenstein J, de Waha S, Thiele H. Percutaneous ventricular assist devices and extracorporeal life support: current applications. *EuroIntervention.* 2016;12 Suppl X:X61-X67.
377. Combes A, Brodie D, Chen YS et al. The ICM research agenda on extracorporeal life support. *Intensive Care Med.* 2017;43:1306-1318.
378. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:157-187.
379. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS et al. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126:2648-2667.
380. Werdan K, Gielen S, Ebelt H et al. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2014;35:156-167.
381. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J et al. German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64:462-474.
382. Demondion P, Fournel L, Golmard JL et al. Predictors of 30-day mortality and outcome in cases of myocardial infarction with cardiogenic shock treated by extracorporeal life support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:47-54.
383. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:535-541.
384. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS et al. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *Jama.* 1968;203:113-118.
385. Krishnamoorthy A, DeVore AD, Sun JL et al. The impact of a failing right heart in patients supported by intra-aortic balloon counterpulsation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6:709-718.
386. Jung C, Rodiger C, Fritzenwanger M et al. Acute microflow changes after stop and restart of intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2009;98:469-475.
387. Kern MJ, Aguirre F, Bach R et al. Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87:500-511.
388. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B et al. Intra-aortic balloon pump optimized myocardial function during cardiogenic shock. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:512-514.
389. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2010;38:152-160.
390. Prondzinsky R, Unverzagt S, Russ M et al. Hemodynamic effects of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP shock trial. *Shock.* 2012;37:378-384.
391. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon

- pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1584-1588.
392. Fan ZG, Gao XF, Chen LW et al. The outcomes of intra-aortic balloon pump usage in patients with acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of 33 clinical trials and 18,889 patients. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:297-312.
393. Fuernau G, Ledwoch J, Eitel I et al. Impact of timing of intraaortic balloon counterpulsation on mortality in cardiogenic shock: a sub-analysis of the IABP-SHOCK II-Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1182; Presentation Number 1194-143.
394. Parissis H, Soo A, Al-Alao B. Intra-aortic balloon pump (IABP): from the old trends and studies to the current "extended" indications of its use.[letter]. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:128.
395. Stone GW, Ohman EM, Miller MF et al. Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: The benchmark registry. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;41:1940-1945.
396. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med.* 2016;42:889-896.
397. Karagiannidis C, Windisch W. Epidemiologie und Mortalität der Herz- und Lungenersatzverfahren in Deutschland zwischen 2007 und 2014.[letter]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;111(6):556-559.
398. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J.* 2009;30:459-468.
399. Bahekar A, Singh M, Singh S et al. Cardiovascular Outcomes Using Intra-Aortic Balloon Pump in High-Risk Acute Myocardial Infarction With or Without Cardiogenic Shock: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17:44-56.
400. Ahmad Y, Sen S, Shun-Shin MJ et al. Intra-aortic Balloon Pump Therapy for Acute Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175:931-939.
401. Barron HV, Every NR, Parsons LS et al. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am Heart J.* 2001;141:933-939.
402. Unverzagt S, Buerke M, de Waha A et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD007398.
403. Ohman ME, Nanas J, Stomel RJ et al. Thrombolysis and Counterpulsation to Improve Survival in Myocardial Infarction Complicated by Hypotension and Suspected Cardiogenic Shock or Heart Failure: Results of the TACTICS Trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2005;19:33-39.
404. Thiele H, Sick P, Boudriot E et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2005;26:1276-1283.
405. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C et al. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2006;152:469.e1-e8.
406. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N et al. Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Long-Term 6-Year Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation.* 2018;139:395-403.
407. Maltais S, Ibrahim R, Basmadjian AJ et al. Postinfarction ventricular septal defects: towards a new treatment algorithm. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:687-692.
408. Labrousse L, Choukroun E, Chevalier JM et al. Surgery for post infarction ventricular septal defect (VSD): risk factors for hospital death and long term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:725-31; discussion 731.

409. Gold HK, Leinbach RC, Sanders CA et al. Intraaortic balloon pumping for ventricular septal defect or mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction. *Circulation*. 1973;47:1191-1196.
410. Loisançe DY, Cachera JP, Poulain H et al. Ventricular septal defect after acute myocardial infarction: Early repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;80:61-67.
411. Radford MJ, Johnson RA, Daggett WM et al. Ventricular septal rupture: a review of clinical and physiologic features and an analysis of survival. *Circulation*. 1981;64:545-553.
412. Baillet R, Pelletier C, Trivino-Marin J et al. Postinfarction ventricular septal defect: delayed closure with prolonged mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg*. 1983;35:138-142.
413. Estrada-Quintero T, Uretsky BF, Murali S et al. Prolonged intraaortic balloon support for septal rupture after myocardial infarction. *Ann Thorac Surg*. 1992;53:335-337.
414. Thiele H, Lauer B, Hambrecht R et al. Short- and long-term hemodynamic effects of intra-aortic balloon support in ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92:450-454.
415. Kettner J, Sramko M, Holek M et al. Utility of intra-aortic balloon pump support for ventricular septal rupture and acute mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013;112:1709-1713.
416. Pilarczyk K, Bauer A, Boening A et al. Einsatz der IABP in der Herzchirurgie. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63 Suppl 2:S131-96. Siehe auch Zitat 423.
417. Rocha Ferreira GS, de Almeida JP, Landoni G et al. Effect of a Perioperative Intra-Aortic Balloon Pump in High-Risk Cardiac Surgery Patients: A Randomized Clinical Trial. *Crit Care Med*. 2018;46:e742-e750.
418. Berset A, Albrecht R, Ummenhofer W et al. Air transfer of patients with intraaortic balloon pump support: Swiss experience and recommendations. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13552.
419. MacDonald RD, Farquhar S. Transfer of intra-aortic balloon pump-dependent patients by paramedics. *Prehosp Emerg Care*. 2005;9:449-453.
420. Sinclair TD, Werman HA. Transfer of patients dependent on an intra-aortic balloon pump using critical care services. *Air Med J*. 2009;28:40-46.
421. Farto e Abreu P, Thomas B, Loureiro J et al. Inter-hospital transfer of critically-ill patients for urgent cardiac surgery after placement of an intra-aortic balloon pump. *Rev Port Cardiol*. 2002;21:1115-1123.
422. Kovack PJ, Rasak MA, Bates ER et al. Thrombolysis plus aortic counterpulsation: improved survival in patients who present to community hospitals with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1454-1458.
423. 011/020. AWMF-RN. Klasse S3. S3-Leitlinie Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie. Unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) (Autoren: Pilarczyk K, Bauer A, Boening A, von der Brelie M, Eichler I, Gohrbrandt B, Groesdonk HV, Haake N, Heringlake M, Langebartels G, Markewitz A, Thiele H, Trummer G, Marggraff G). Stand 24.4.2015; Gültigkeit am 4.3.2016 verlängert bis 23.4.2020. Siehe auch Zitat 416.
424. Ertl G, Angermann CE, Bekeredjian R et al. Aufbau und Organisation von Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF-NETs) und Herzinsuffizienz-Einheiten ("Heart Failure Units", HFUs) zur Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz – Gemeinsame Empfehlungen der DGK und der DGTHG zur Behandlung der Herzinsuffizienz. *Kardiologe*. 2016;10:222-235.
425. Arlt M, Philipp A, Voelkel S et al. Hand-held minimised extracorporeal membrane oxygenation: a new bridge to recovery in patients with out-of-centre cardiogenic shock. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:689-694.
426. Formica F, Avalli L, Redaelli G et al. Interhospital stabilization of adult patients with refractory cardiogenic shock by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Cardiol*. 2011;147:164-165.

427. Philipp A, Arlt M, Amann M et al. First experience with the ultra compact mobile extracorporeal membrane oxygenation system Cardiohelp in interhospital transport. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12:978-981.
428. Kar B, Gregoric ID, Basra SS et al. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:688-696.
429. Thiele H, Lauer B, Hambrecht R et al. Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial-to-femoral arterial bypass assistance. *Circulation*. 2001;104:2917-2922.
430. Lauten A, Engstrom AE, Jung C et al. Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry. *Circ Heart Fail*. 2013;6:23-30.
431. Lauten A, Engström AE, Jung C et al. Response to letter regarding article, "percutaneous left-ventricular support with the impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock results of the Impella-EUROSHOCK registry". [letter]. *Circ Heart Fail* 2013;6:e56.
432. Ouweneel DM, Henriques JP. Percutaneous cardiac support devices for cardiogenic shock: current indications and recommendations. *Heart*. 2012;98:1246-1254.
433. Meyns B, Dens J, Sergeant P et al. Initial experiences with the Impella device in patients with cardiogenic shock - Impella support for cardiogenic shock. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51:312-317.
434. Casassus F, Corre J, Leroux L et al. The use of impella 2.5 in severe refractory cardiogenic shock complicating an acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol*. 2015;28:41-50.
435. Ouweneel DM, Engström AE, Sjauw KD et al. 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* 2016;202:894-896.
436. Flaherty MP, Khan AR, O'Neill WW. Early Initiation of Impella in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock Improves Survival: A Meta-Analysis.[letter]. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1805-1806.
437. O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH et al. The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol*. 2014;27:1-11.
438. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:278-287.
439. Engström AE, Cocchieri R, Driessen AH et al. The Impella 2.5 and 5.0 devices for ST-elevation myocardial infarction patients presenting with severe and profound cardiogenic shock: the Academic Medical Center intensive care unit experience. *Crit Care Med*. 2011;39:2072-2079.
440. Jurmann MJ, Siniawski H, Erb M et al. Initial experience with miniature axial flow ventricular assist devices for postcardiotomy heart failure. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1642-1647.
441. Siegenthaler MP, Brehm K, Strecker T et al. The Impella Recover microaxial left ventricular assist device reduces mortality for postcardiotomy failure: a three-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:812-822.
442. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T et al. Impella Support for Acute Myocardial Infarction complicated by Cardiogenic Shock: A Matched-Pair IABP-SHOCK II Trial 30-Day Mortality Analysis. *Circulation*. 2018 Dec 5 [Epub ahead of print].
- 442a. Ouweneel DM, Eriksen E, Seyfarth M, Henriques JP. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump for Treating Cardiogenic Shock – Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:358-360.
443. Karatolios K, Chatzis G, Markus B et al. Impella support compared to medical treatment for post-cardiac arrest shock after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018;126:104-110.

444. Manzo-Silberman S, Fichet J, Mathonnet A et al. Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. *Resuscitation*. 2013;84:609-615.
445. Vetrovec GW, Anderson M, Schreiber T et al. The cVAD registry for percutaneous temporary hemodynamic support: A prospective registry of Impella mechanical circulatory support use in high-risk PCI, cardiogenic shock, and decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2018;199:115-121.
446. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM et al. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38:3523-3531.
447. Cheng JM, den U, Corstiaan A., Hoeks SE et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2102-2108.
448. Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2769-2778.
449. David S, Napp LC, Kühn C et al. Extrakorporale Membranoxygenierung – Prinzip und internistische Indikationen. *Internist (Berl)*. 2016;57:856-863.
450. Pichler P, Antretter H, Dünser M et al. Positionspapier der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft zum Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenation (ECMO) bei Erwachsenen kardiologischen Patienten. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127(5-6):169-184
451. Chang CH, Chen HC, Caffrey JL et al. Survival Analysis After Extracorporeal Membrane Oxygenation in Critically Ill Adults: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2016;133:2423-2433.
452. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock in Elderly Patients: Trends in Application and Outcome From the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. *Ann Thorac Surg*. 2017;104:62-69.
453. Raffa GM, Kowalewski M, Brodie D et al. Meta-Analysis of Peripheral or Central ECMO in Postcardiotomy and Non-Postcardiotomy Shock. *Ann Thorac Surg*. 2019;107:311-321.
454. Richardson AS, Schmidt M, Bailey M et al. ECMO Cardio-Pulmonary Resuscitation (ECPR), trends in survival from an international multicentre cohort study over 12-years. *Resuscitation*. 2017;112:34-40.
455. Smith M, Vukomanovic A, Brodie D et al. Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *Crit Care*. 2017;21:45.
456. Abrams D, Garan AR, Abdelbary A et al. Position paper for the organization of ECMO programs for cardiac failure in adults. *Intensive Care Med*. 2018;44:717-729.
457. Michels G, Wengenmayer T, Hagl C et al. Empfehlungen zur extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR): Konsensuspapier der DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI und GRC. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2018;113:478-486.
458. Schmidt M, Wunsch H, Brodie D. Have we averted deaths using venoarterial ECMO? *Intensive Care Med*. 2018;44:2219-2221.
459. Sinnah F, Dalloz MA, Magalhaes E et al. Early Electroencephalography Findings in Cardiogenic Shock Patients Treated by Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2018;46:e389-e394.
460. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:610-616.
461. von Bahr V, Kalzén H, Hultman J et al. Long-Term Cognitive Outcome and Brain Imaging in Adults After Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2018;46:e351-e358.

462. Lorusso R, Barili F, Mauro MD et al. In-hospital neurologic complications in adult patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: results from the extracorporeal life support organization registry. *Crit Care Med* 2016;44:e964-e972.
463. Sutter R, Tisljar K, Marsch S. Acute Neurologic Complications During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2018;46:1506-1513.
464. Kawashima D, Gojo S, Nishimura T et al. Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2011;57:169-176.
465. Jung C, Ferrari M, Gradinger R et al. Evaluation of the microcirculation during extracorporeal membrane-oxygenation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;40:311-314.
466. Jung C, Lauten A, Roediger C et al. In vivo evaluation of tissue microflow under combined therapy with extracorporeal life support and intra-aortic balloon counterpulsation. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37:833-835.
467. Langwieser N, Ibrahim T, Laugwitz K-L. Kardiogener Schock – perkutane Unterstützungsverfahren. *Aktuelle Kardiologie*. 2017;6:66-71.
468. Jung C, Franz M, Figulla HR et al. Percutaneous extracorporeal life support in patients with circulatory failure: results of the German Lifebridge Registry. *J Invasive Cardiol*. 2015;27:93-97.
469. Combes A, Hajage D, Capellier G et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1965-1975.
470. Tramm R, Ilic D, Davies AR et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD010381.
471. Thiele H. Herausforderungen der intensivmedizinischen kardiologischen Forderung. *Cardio News*. 2018;21:15.
472. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42:1922-1934.
473. Dennis M, McCanny P, D'Souza M et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory cardiac arrest: A multicentre experience. *Int J Cardiol*. 2017;231:131-136.
474. Sakamoto S, Taniguchi N, Nakajima S et al. Extracorporeal life support for cardiogenic shock or cardiac arrest due to acute coronary syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1-7.
475. Doll N, Kiaii B, Borger M et al. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:151-7; discussion 157.
476. Raspé C, Steinle T, Werdan K et al. Mobile ECMO/ECLS-Therapie bei Patienten mit kardiopulmonalen Organversagen. *Ärzteblatt Sachsen-Anhalt*. 2015;26:59-63.
477. Asaumi Y, Yasuda S, Morii I et al. Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J*. 2005;26:2185-2192.
478. Arlt M, Philipp A, Voelkel S et al. Early experiences with miniaturized extracorporeal life-support in the catheterization laboratory. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:858-863.
479. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2010;38:1810-1817.
480. Koeckert MS, Jorde UP, Naka Y et al. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Card Surg*. 2011;26:666-668.
481. Aso S, Matsui H, Fushimi K et al. The Effect of Intraaortic Balloon Pumping Under Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation on Mortality of Cardiogenic Patients: An Analysis Using a Nationwide Inpatient Database. *Crit Care Med*. 2016;44:1974-1979.

482. Nuding S, Werdan K. IABP plus ECMO - Is one and one more than two? *J Thorac Dis.* 2017;9:961-964.
483. Cheng R, Hachamovitch R, Makkar R et al. Lack of Survival Benefit Found With Use of Intraaortic Balloon Pump in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pooled Experience of 1517 Patients. *J Invasive Cardiol.* 2015;27(10):453-458.
484. Prondzinsky R, Werdan K. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock - how good is the evidence really? *Ann Transl Med.* 2017;5:58.
485. Rozenchwajg S, Schmidt M. Meta-analysis on extracorporeal life support during cardiac arrest: do not compare apples and oranges. *Ann Transl Med.* 2017;5:119.
486. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:951-964.
487. Heatley G, Sood P, Goldstein D et al. Clinical trial design and rationale of the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) investigational device exemption clinical study protocol. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:528-536.
488. Zimpfer D, Netuka I, Schmitto JD et al. Multicentre clinical trial experience with the HeartMate 3 left ventricular assist device: 30-day outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50:548-554.
489. Ferrari M, Kruzliak P, Spiliopoulos K. An insight into short- and long-term mechanical circulatory support systems. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:95-111.
490. Schiessler A, Friedel N, Weng Y et al. Mechanical circulatory support and heart transplantation. Pre-operative status and outcome. *Asaio J.* 1994;40:M476-M481.
491. Zucchetta F, Tarzia V, Bottio T et al. The Jarvik-2000 ventricular assist device implantation: how we do it. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014;3:525-531.
492. Atiemo AD, Conte JV, Heldman AW. Resuscitation and recovery from acute right ventricular failure using a percutaneous right ventricular assist device. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68:78-82.
493. Hsu PL, Parker J, Egger C et al. Mechanical circulatory support for right heart failure: current technology and future outlook. *Artif Organs.* 2012;36:332-347.
494. Anderson MB, Goldstein J, Milano C et al. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: The prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1549-1560.
495. Van Mieghem NM, Daemen J, Lenzen MJ et al. The PulseCath iVAC 2L left ventricular assist device: conversion to a percutaneous transfemoral approach. *EuroIntervention.* 2015;11:835-839.
496. Borisenko O, Wylie G, Payne J et al. The cost impact of short-term ventricular assist devices and extracorporeal life support systems therapies on the National Health Service in the UK. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19:41-48.
497. John R, Long JW, Massey HT et al. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:932-939.
498. Zeriuoh M, Mohite P, Raj B et al. Short-term ventricular assist device as a bridge to decision in cardiogenic shock: is it a justified strategy. *Int J Artif Organs.* 2016;39:0.
499. den Uil CA, Daemen J, Lenzen MJ et al. Pulsatile iVAC 2L circulatory support in high-risk percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention.* 2017;12:1689-1696.
500. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:226-241.
501. Kinch JW, Ryan TJ. Right Ventricular Infarction. *N Engl J Med.* 1994;330:1211-1217.
502. Bowers TR, O'Neill WW, Pica M et al. Patterns of Coronary Compromise Resulting in Acute Right Ventricular Ischemic Dysfunction. *Circulation.* 2002;106:1104-1109.

503. Vieillard-Baron A, Naeije R, Haddad F et al. Diagnostic workup, etiologies and management of acute right ventricle failure : A state-of-the-art paper. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):774-790.
504. Birnbaum Y, Drew BJ. The electrocardiogram in ST elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis. *Postgrad Med J.* 2003;79:490-504.
505. Goldstein JA. Right heart ischemia: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;40:325-341.
506. Haji SA, Movahed A. Right ventricular infarction--diagnosis and treatment. *Clin Cardiol.* 2000;23:473-482.
507. Hamon M, Agostini D, Le Page O et al. Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36:2023-2033.
508. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:37-43.
509. Pfisterer M. Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock. *The Lancet.* 2003;362:392-394.
510. Zehender M, Kasper W, Kauder E et al. Right Ventricular Infarction as an Independent Predictor of Prognosis after Acute Inferior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:981-988.
511. Zornoff LAM, Skali H, Pfeffer MA et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1450-1455.
512. Lala A, Guo Y, Xu J et al. Right Ventricular Dysfunction in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: A Hemodynamic Analysis of the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) Trial and Registry. *J Card Fail.* 2018;24:148-156.
513. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA et al. Current Spectrum of Cardiogenic Shock and Effect of Early Revascularization on Mortality : Results of an International Registry. *Circulation.* 1995;91:873-881.
514. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: A report from the SHOCK registry. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;41:1273-1279.
515. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C et al. Comparison of Late Survival in Patients With Cardiogenic Shock Due to Right Ventricular Infarction Versus Left Ventricular Pump Failure Following Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2007;99:431-435.
516. Goldstein JA. Pathophysiology and management of right heart ischemia. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;40:841-853.
517. Novak PG, Davies C, Gin KG. Survey of British Columbia cardiologists' and emergency physicians' practice of using nonstandard ECG leads (V4R to V6R and V7 to V9) in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 1999;15:967-972.
518. Bueno H, Lopez-Palop R, Bermejo J et al. In-hospital outcome of elderly patients with acute inferior myocardial infarction and right ventricular involvement. *Circulation.* 1997;96:436-441.
519. Bueno H, Lopez-Palop R, Perez-David E et al. Combined effect of age and right ventricular involvement on acute inferior myocardial infarction prognosis. *Circulation.* 1998;98:1714-1720.
520. Bowers TR, O'Neill WW, Grines C et al. Effect of Reperfusion on Biventricular Function and Survival after Right Ventricular Infarction. *N Engl J Med.* 1998;338:933-940.
521. Gumina RJ, Wright RS, Kopecky SL et al. Strong predictive value of TIMI risk score analysis for in-hospital and long-term survival of patients with right ventricular infarction. *Eur Heart J.* 2002;23:1678-1683.

522. Pintarić H, Nikolić-Heitzler V, Mihatov S et al. Dominant right ventricular infarction: is angioplasty the optimal therapeutic approach. *Acta Med Austriaca*. 2001;28:129-134.
523. Kramm T, Guth S, Wiedenroth CB et al. Therapie des akuten und chronischen Rechtsherzversagens. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2016;111:463-480.
524. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care*. 2016;20:266.
525. Grothoff M, Elpert C, Hoffmann J et al. Right ventricular injury in ST-elevation myocardial infarction: risk stratification by visualization of wall motion, edema, and delayed-enhancement cardiac magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:60-68.
526. Masci PG, Francone M, Desmet W et al. Right ventricular ischemic injury in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: characterization with cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2010;122:1405-1412.
527. Miszalski-Jamka T, Klimeczek P, Tomala M et al. Extent of RV dysfunction and myocardial infarction assessed by CMR are independent outcome predictors early after STEMI treated with primary angioplasty. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:1237-1246.
528. Park SJ, Park JH, Lee HS et al. Impaired RV global longitudinal strain is associated with poor long-term clinical outcomes in patients with acute inferior STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:161-169.
529. Altıntaş B, Yaylak B, Ede H et al. Impact of right ventricular diastolic dysfunction on clinical outcomes in inferior STEMI. *Herz*. (2017). <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4631-9>.
530. Wellens HJ. The value of the right precordial leads of the electrocardiogram. *N Engl J Med*. 1999;340:381-383.
531. Keskin M, Uzun AO, Börklü EB, Hayiroglu MI, Türkkkan C, Tekkesin AI, Kozan Ö. The prognostic significance of early and late right precordial lead (V4 R) ST-segment elevation in patients with acute anterior myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23:e12513.
532. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:3-5.
533. Goldstein JA. Right versus left ventricular shock: A tale of two ventricles. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1280-1282.
534. O'Rourke RA, Dell'Italia LJ. Diagnosis and management of right ventricular myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29:6-47.
535. Yoshino H, Udagawa H, Shimizu H et al. ST-segment elevation in right precordial leads implies depressed right ventricular function after acute inferior myocardial infarction. *Am Heart J*. 1998;135:689-695.
536. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-270.
537. Ruiz Bailén M, Ruiz García MI, Ferrezuelo Mata A et al. Cardiogenic shock: management of right ventricular infarction shock. *Minerva Cardioangiol*. 2012;60:167-174.
538. Lupi-Herrera E, González-Pacheco H, Juárez-Herrera U et al. Primary reperfusion in acute right ventricular infarction: An observational study. *World J Cardiol*. 2014;6:14-22.
539. Kinn JW, Ajluni SC, Samyn JG et al. Rapid hemodynamic improvement after reperfusion during right ventricular infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26:1230-1234.
540. Dell'Italia LJ, Lembo NJ, Starling MR et al. Hemodynamically important right ventricular infarction: follow-up evaluation of right ventricular systolic function at rest and during exercise with radionuclide ventriculography and respiratory gas exchange. *Circulation*. 1987;75:996-1003.

541. Liang M, Chin J, Pasupati S. Complete heart block in late presentation of inferior STEMI successfully treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2011;23:E219-E21.
542. Moreyra AE, Horvitz L, Presant SB et al. Resolution of complete heart block after right coronary artery angioplasty. *Am Heart J.* 1988;115:179-181.
543. Ramamurthy S, Anandaraja S, Matthew N. Percutaneous coronary intervention for persistent complete heart block complicating inferior myocardial infarction. *J Invasive Cardiol.* 2007;19:E372-E374.
544. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2006;34:2814-2819.
545. Hoepfer MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1114-1124.
546. Held N, Little N, Krantz MJ et al. Refractory Cardiogenic Shock from Right Ventricular Infarction Successfully Managed with Inhaled Epoprostenol. *Am J Case Rep.* 2017;18:271-275.
547. Inglessis I, Shin JT, Lepore JJ et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:793-798.
548. Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL et al. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation.* 1990;82:359-368.
549. Topol EJ, Goldschlager N, Ports TA et al. Hemodynamic benefit of atrial pacing in right ventricular myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1982;96:594-597.
550. Wesley RC, Lerman BB, DiMarco JP et al. Mechanism of atropine-resistant atrioventricular block during inferior myocardial infarction: possible role of adenosine. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:1232-1234.
551. Cherpanath TG, Lagrand WK, Schultz MJ et al. Cardiopulmonary interactions during mechanical ventilation in critically ill patients. *Neth Heart J.* 2013;21:166-172.
552. Grignola JC, Domingo E. Acute Right Ventricular Dysfunction in Intensive Care Unit. *Biomed Res Int* 2017;2017:8217105.
553. Pinsky MR. The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med.* 1997;23:493-503.
554. Wiesen J, Ornstein M, Tonelli AR et al. State of the evidence: mechanical ventilation with PEEP in patients with cardiogenic shock. *Heart.* 2013;99:1812-1817.
555. Corredor C, Jaggar SI. Ventilator management in the cardiac intensive care unit. *Cardiol Clin.* 2013;31:619-636.
556. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J.* 2013;59:202-210.
557. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:104-108.
558. Atwater BD, Nee LM, Gimelli G. Long-term survival using intra-aortic balloon pump and percutaneous right ventricular assist device for biventricular mechanical support of cardiogenic shock. *J Invasive Cardiol.* 2008;20:E204-7.
559. Giesler GM, Gomez JS, Letsou G et al. Initial report of percutaneous right ventricular assist for right ventricular shock secondary to right ventricular infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68:263-266.
560. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y et al. Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure. *Circulation.* 2017;136:314-326.
561. Kuchibhotla S, Esposito ML, Breton C et al. Acute Biventricular Mechanical Circulatory Support for Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc* 2017;6(10):pii: e006670.

562. Margey R, Chamakura S, Siddiqi S et al. First experience with implantation of a percutaneous right ventricular impella right side percutaneous support device as a bridge to recovery in acute right ventricular infarction complicated by cardiogenic shock in the United States. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:e37-e38.
563. Wang D, Jones C, Ballard-Croft C et al. Development of a Double-Lumen Cannula for a Percutaneous RVAD. *ASAIO J.* 2015;61:397-402.
564. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009;30:1038-1045.
565. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS et al. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2011;39:78-83.
566. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation.* 2010;122:1258-1264.
567. de Waha S, Schoene K, Fuernau G et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a substudy of the IABP-SHOCK II trial. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:233-240.
568. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:e27-e115.
569. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962.
570. Priori SG, Blomström-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J.* 2015;36:2757-2759.
571. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VR, Deakin CD, Bottiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Resuscitation Guidelines 2015. *Resuscitation.* 2015;95:202-222.
572. Hine LK, Laird NM, Hewitt P et al. Meta-analysis of empirical long-term antiarrhythmic therapy after myocardial infarction. *Jama.* 1989;262:3037-3040.
573. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med.* 2001;345:1473-1482.
574. Tamargo J, Delpón E. Pharmacologic bases of antiarrhythmic therapy In: Saunders 2014 (6th edition); In: Zipes DPJ, J, editor. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside.* Saunders; 2014. p. 529-533.
575. Chen A, Ashburn MA. Cardiac Effects of Opioid Therapy. *Pain Med.* 2015;16 Suppl 1:S27-S31.
576. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias GB, P et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34:2281-2329.
577. Swart G, Brady WJ, Jr., DeBehnke DJ et al. Acute myocardial infarction complicated by hemodynamically unstable bradyarrhythmia: prehospital and ED treatment with atropine. *Am J Emerg Med.* 1999;17:647-652.
578. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;101:969-974.

579. Hoffmann BA, Wilke I, Drewitz I et al. Rationelle Therapie von Vorhofflimmern in der Intensivmedizin. *Intensivmed.* 2009;46:193-199.
580. Trappe H-J. Vorhofflimmern - Strategien für die Intensiv- und Notfallmedizin. *Intensivmed* 2009;46:68-74. *Intensivmed.* 2009;46:68-74.
581. Bang CN, Gislason GH, Greve AM et al. New onset atrial fibrillation is associated with cardiovascular events leading to death in a first in a first time myocardial infarction population of 89,703 patients with long-term follow-up: a nationwide study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000382.
582. Dan GA, Martinez-Rubio A. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from EHRA and ESC WG on Cardiovascular Pharmacology endorsed by HRS, APHRS, and ISCP-Authors' reply. *Europace.* 2018;20:1873-1874.
583. Segal JB, McNamara RL, Miller MR et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract.* 2000;49:47-59.
584. Hou ZY, Chang MS, Chen CY et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J.* 1995;16:521-528.
585. Metawee M, Charnigo R, Morales G et al. Digoxin and short term mortality after acute STEMI: Results from the MAGIC trial. *Int J Cardiol.* 2016;218:176-180.
586. Cheruvu C, Walker B, Kuchar D, Subbiah RN. Successful ablation of incessant AV reentrant tachycardia in a patient on extracorporeal membrane oxygenation. *Heart Lung Circ* 2014;23:e12-e15.
587. Ruiz-Bailén M, Gallego de Guzman MD, Rucabado-Aguilar L et al. Sustained ventricular arrhythmias in unstable angina patients: results of the ARIAM database. *Med Sci Monit* 2009;15:CR280-CR289.
588. Goyal A, Spertus JA, Gosch K et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *Jama.* 2012;307:157-164.
589. Halkin A, Roth A, Lurie I et al. Pause-dependent torsade de pointes following acute myocardial infarction: a variant of the acquired long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1168-1174.
590. Hassager C, Nagao K, Hildick-Smith D. Out-of-hospital cardiac arrest: in-hospital intervention strategies. *Lancet.* 2018;391:989-998.
591. Myat A, Song KJ, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *The Lancet.* 2018;391:970-979.
592. Ong MEH, Perkins GD, Cariou A. Out-of-hospital cardiac arrest: prehospital management. *The Lancet.* 2018;391:980-988.
593. Strömsöe A, Svensson L, Axelsson ÅB et al. Improved outcome in Sweden after out-of-hospital cardiac arrest and possible association with improvements in every link in the chain of survival. *Eur Heart J.* 2015;36:863-871.
594. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation.* 2015;95:1-80.
595. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW et al. Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132:S315-S367.
596. Nolan JP, Hazinski MF, Aickin R et al. Part 1: Executive summary: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation.* 2015;95:e1-e31.
597. Morrison LJ, Gent LM, Lang E et al. Part 2: Evidence Evaluation and Management of Conflicts of Interest: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132:S368-S382.
598. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation.* 2015;95:264-277.

599. Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Matsubara T et al. Association of initial rhythm with neurologically favorable survival in non-shockable out-of-hospital cardiac arrest without a bystander witness or bystander cardiopulmonary resuscitation. *Eur J Intern Med*. 2016;30:61-67.
600. Nolan JP, Soar J, Smith GB et al. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in the United Kingdom National Cardiac Arrest Audit. *Resuscitation*. 2014;85:987-992.
601. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132:S444-S464.
602. Belletti A, Benedetto U, Putzu A et al. Vasopressors During Cardiopulmonary Resuscitation. A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med*. 2018;46:e443-e451.
603. Dumas F, Bougouin W, Geri G et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2360-2367.
604. Gough CJR, Nolan JP. The role of adrenaline in cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care*. 2018;22:139.
605. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Jama*. 2012;307:1161-1168.
606. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA et al. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation*. 2011;82:1138-1143.
607. Machida M, Miura S, Matsuo K et al. Effect of intravenous adrenaline before arrival at the hospital in out-of-hospital cardiac arrest. *J Cardiol*. 2012;60:503-507.
608. Nakahara S, Tomio J, Takahashi H et al. Evaluation of pre-hospital administration of adrenaline (epinephrine) by emergency medical services for patients with out of hospital cardiac arrest in Japan: controlled propensity matched retrospective cohort study. *BMJ*. 2013;347:f6829.
609. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C et al. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *Jama*. 2009;302:2222-2229.
610. Olasveengen TM, Wik L, Sunde K, Steen PA. Outcome when adrenaline (epinephrine) was actually given vs. not given post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Resuscitation* 2012;83:327-332.
611. Lin S, Callaway CW, Shah PS et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation*. 2014;85:732-740. Letter & Reply: *Resuscitation* 2014;85:e177 & e179-e180.
612. Patanwala AE, Slack MK, Martin JR et al. Effect of epinephrine on survival after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80:831-843.
613. Perkins GD, Ji C, Deakin CD et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2018;379:711-721. Correspondence: *N Engl J Med* 2019;380:394-398.
614. Callaway CW, Donnino MW. Testing Epinephrine for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2018;379:787-788.
615. Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008;359:2651-2662.
616. Arrich J, Sterz F, Herkner H et al. Total epinephrine dose during asystole and pulseless electrical activity cardiac arrests is associated with unfavourable functional outcome and increased in-hospital mortality. *Resuscitation*. 2012;83:333-337.
617. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1999;341:871-878.
618. Dorian P, Cass D, Schwartz B et al. Amiodarone as Compared with Lidocaine for Shock-Resistant Ventricular Fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;346:884-890.
619. Harrison EE. Lidocaine in prehospital countershock refractory ventricular fibrillation. *Ann Emerg Med*. 1981;10:420-423.

620. Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B et al. Lidocaine in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it improve survival? *Resuscitation*. 1997;33:199-205.
621. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M et al. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2016;374:1711-1722.
622. Joglar JA, Page RL. Out-of-Hospital Cardiac Arrest--Are Drugs Ever the Answer? *N Engl J Med*. 2016;374:1781-1782.
623. Soar J, Donnino MW, Andersen LW et al. Antiarrhythmic Drugs for Cardiac Arrest in Adults and Children Consensus on Science and Treatment Recommendations [Internet] Brussels, Belgium: International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Advanced Life Support Task Force, 2018 May 30. Available from: <http://ilcor.org> (<http://ilcor.org>). 2018
624. Soar J, Donnino MW, Maconochie I et al. 2018 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations Summary. *Resuscitation*. 2018;133:194-206.
625. Berg RA, Hilwig RW, Kern KB et al. Precountershock cardiopulmonary resuscitation improves ventricular fibrillation median frequency and myocardial readiness for successful defibrillation from prolonged ventricular fibrillation: a randomized, controlled swine study. *Ann Emerg Med*. 2002;40:563-570.
626. Eftestøl T, Sunde K, Aase SO et al. Probability of successful defibrillation" as a monitor during CPR in out-of-hospital cardiac arrested patients. *Resuscitation*. 2001;48:245-254.
627. Kolarova J, Ayoub IM, Yi Z et al. Optimal timing for electrical defibrillation after prolonged untreated ventricular fibrillation. *Crit Care Med*. 2003;31:2022-2028.
628. Martin DR, Gavin T, Bianco J et al. Initial countershock in the treatment of asystole. *Resuscitation*. 1993;26:63-68.
629. Noc M, Fajadet J, Lassen JF et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention*. 2014;10:31-37.
630. de Chambrun PM, Bréchet N, Lebreton G et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock post-cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2016;42:1999-2007.
631. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med*. 2013;39:1972-1980.
632. Laurent I, Monchi M, Chiche JD et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2110-2116.
633. Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2005;66:175-181.
634. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115:1354-1362.
635. Kagawa E, Dote K, Kato M et al. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiac arrest?: rapid-response extracorporeal membrane oxygenation and intra-arrest percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;126:1605-1613.
636. Wengenmayer T, Rombach S, Ramshorn F et al. Influence of low-flow time on survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR). *Crit Care*. 2017;21:157.
637. Brooks SC, Anderson ML, Bruder E et al. Part 6: Alternative Techniques and Ancillary Devices for Cardiopulmonary Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132:S436-43.
638. Debaty G, Babaz V, Durand M et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2017;112:1-10.

639. Stub D, Bernard S, Pellegrino V et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation*. 2015;86:88-94.
640. Conzelmann LO, Mehlhorn U, Weigang E et al. Successful management of fulminant pulmonary embolism using a novel portable extracorporeal life support system. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1265-1267.
641. Lebreton G, Pozzi M, Luyt CE et al. Out-of-hospital extra-corporeal life support implantation during refractory cardiac arrest in a half-marathon runner. *Resuscitation*. 2011;82:1239-1242.
642. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132:S465-S482.
643. Mochmann HC. Postreanimationsbehandlung. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2016;111:682-687.
644. Jentzer JC, Chonde MD, Dezfulian C. Myocardial Dysfunction and Shock after Cardiac Arrest. *Biomed Res Int*. 2015;2015:314796.
645. Nobile L, Taccone FS, Szakmany T et al. The impact of extracerebral organ failure on outcome of patients after cardiac arrest: an observational study from the ICON database. *Crit Care*. 2016;20:368.
646. Sutherasan Y, Peñuelas O, Muriel A et al. Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest. *Crit Care*. 2015;19:215.
647. Seder DB, Patel N, McPherson J et al. Geriatric experience following cardiac arrest at six interventional cardiology centers in the United States 2006-2011: interplay of age, do-not-resuscitate order, and outcomes. *Crit Care Med*. 2014;42:289-295.
648. Nolan JP, Soar J, Cariou A et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Med*. 2015;41:2039-2056.
649. Scholz KH, Andresen D, Böttiger BW et al. Qualitätsindikatoren und strukturelle Voraussetzungen für Cardiac-Arrest-Zentren – Deutscher Rat für Wiederbelebung/German Resuscitation Council (RC). *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017;112:459-461.
650. Brooks SC, Scales DC, Pinto R et al. The Postcardiac Arrest Consult Team: Impact on Hospital Care Processes for Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients. *Crit Care Med*. 2016;44:2037-2044.
651. Akin M, Sieweke JT, Zauner F et al. Mortality in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest Undergoing a Standardized Protocol Including Therapeutic Hypothermia and Routine Coronary Angiography: Experience From the HACORE Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1811-1820.
652. Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest--a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2012;83:1427-1433.
653. Rab T, Kern KB, Tamis-Holland JE et al. Cardiac Arrest: A Treatment Algorithm for Emergent Invasive Cardiac Procedures in the Resuscitated Comatose Patient. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:62-73.
654. Noc M, Radsel P. Urgent invasive coronary strategy in patients with sudden cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:287-291.
655. Garcia-Tejada J, Jurado-Román A, Rodríguez J et al. Post-resuscitation electrocardiograms, acute coronary findings and in-hospital prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:1245-1250.
656. Strote JA, Maynard C, Olsufka M et al. Comparison of role of early (less than six hours) to later (more than six hours) or no cardiac catheterization after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2012;109:451-454.
657. Tagami T, Matsui H, Fushimi K et al. Changes in Therapeutic Hypothermia and Coronary Intervention Provision and In-Hospital Mortality of Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Nationwide Database Study. *Crit Care Med*. 2016;44:488-495.

658. Dumas F, White L, Stubbs BA et al. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:21-27.
659. Kocjancic ST, Jazbec A, Noc M. Impact of intensified postresuscitation treatment on outcome of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest according to initial rhythm. *Resuscitation.* 2014;85(10):1364-1369.
660. Aufderheide TP, Nichol G, Rea TD et al. A trial of an impedance threshold device in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2011;365:798-806.
661. Stiell IG, Nichol G, Leroux BG et al. Early versus later rhythm analysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2011;365:787-797.
662. Callaway CW, Schmicker RH, Brown SP et al. Early coronary angiography and induced hypothermia are associated with survival and functional recovery after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85:657-663.
663. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M et al. Emergency coronary angiography in comatose cardiac arrest patients: do real-life experiences support the guidelines? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1:291-301.
664. Müller D, Schnitzer L, Brandt J et al. The accuracy of an out-of-hospital 12-lead ECG for the detection of ST-elevation myocardial infarction immediately after resuscitation. *Ann Emerg Med.* 2008;52:658-664.
665. Radsel P, Knafelj R, Kocjancic S et al. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol.* 2011;108:634-638.
666. Zanuttini D, Armellini I, Nucifora G et al. Predictive value of electrocardiogram in diagnosing acute coronary artery lesions among patients with out-of-hospital-cardiac-arrest. *Resuscitation.* 2013;84:1250-1254.
667. Dumas F, Manzo-Silberman S, Fichet J et al. Can early cardiac troponin I measurement help to predict recent coronary occlusion in out-of-hospital cardiac arrest survivors? *Crit Care Med.* 2012;40:1777-1784.
668. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:200-207.
669. Redfors B, Ramunddal T, Angeras O et al. Angiographic findings and survival in patients undergoing coronary angiography due to sudden cardiac arrest in Western Sweden. *Resuscitation.* 2015;90:13-20.
670. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197-2206. Correspondence 2014;370:1356-1361.
671. Dankiewicz J, Nielsen N, Annborn M et al. Survival in patients without acute ST elevation after cardiac arrest and association with early coronary angiography: a post hoc analysis from the TTM trial. *Intensive Care Med.* 2015;41:856-864.
672. Hollenbeck RD, McPherson JA, Mooney MR et al. Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation.* 2014;85:88-95.
673. Ostenfeld S, Lindholm MG, Kjaergaard J et al. Prognostic implication of out-of-hospital cardiac arrest in patients with cardiogenic shock and acute myocardial infarction. *Resuscitation.* 2015;87:57-62.
674. Zeymer U, Schneider S, Zahn R et al. Impact of pre-hospital resuscitation on short- and long-term mortality in patients with cardiogenic shock undergoing revascularization: Results of IABP-SHOCK study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:March 2018); Poster Presentation Number 1262-456; DOI:10.1016/S0735.
675. O'Connor RE, Al Ali AS, Brady WJ et al. Part 9: Acute Coronary Syndromes: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132:S483-500.

- 675a Nikolaou NI, Arntz H-R, Bellou A et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation* 2015;95:264-277.
676. Weisser J, Martin J, Bisping E et al. Influence of mild hypothermia on myocardial contractility and circulatory function. *Basic Res Cardiol*. 2001;96:198-205.
677. Jacobshagen C, Pelster T, Pax A et al. Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:267-276.
678. Filseth OM, How OJ, Kondratiev T et al. Post-hypothermic cardiac left ventricular systolic dysfunction after rewarming in an intact pig model. *Crit Care*. 2010;14:R211.
679. Kerans V, Espinoza A, Skulstad H et al. Systolic left ventricular function is preserved during therapeutic hypothermia, also during increases in heart rate with impaired diastolic filling. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3:41.
680. Ning XH, Villet OM, Ge M et al. Optimal protective hypothermia in arrested mammalian hearts. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2015;5:40-47.
681. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557-563.
682. Hypothermia after cardiac arrest study group (HACA). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-556.
683. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G et al. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation*. 2001;51:275-281.
684. Pechlaner C, Joannidis MTHAEUAV. Therapeutische Hypothermie - Aktuelle Einsatzmöglichkeiten und aktuelles Vorgehen. *Intensivmed*. 2009;46:211-219.
685. Sagalyn E, Band RA, Gaieski DF et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: review and compilation of recent experiences. *Crit Care Med*. 2009;37:S223-S226.
686. Nolan JP, Ferrando P, Soar J et al. Increasing survival after admission to UK critical care units following cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care*. 2016;20:219.
687. Girotra S. Post-cardiac arrest mortality is declining in the UK. *Crit Care*. 2016;20:304.
688. Lindsay PJ, Buell D, Scales DC. The efficacy and safety of pre-hospital cooling after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22:66.
689. Gräsner JT, Meybohm P, Caliebe A et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care*. 2011;15:R61.
690. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med*. 2013;39:826-837.
691. Kozinski M, Pstragowski K, Kubica JM et al. ACS network-based implementation of therapeutic hypothermia for the treatment of comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors improves clinical outcomes: the first European experience. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:22.
692. Glover GW, Thomas RM, Vamvakas G et al. Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest - an analysis of the TTM trial data. *Crit Care*. 2016;20:381.
693. Lilja G, Nielsen N, Friberg H et al. Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33°C versus 36°C. *Circulation*. 2015;131:1340-1349.
694. Salter R, Bailey M, Bellomo R et al. Changes in Temperature Management of Cardiac Arrest Patients Following Publication of the Target Temperature Management Trial. *Crit Care Med*. 2018;46:1722-1730.
695. May TL, Riker RR, Seder DB. Complex Legacy of the Target Temperature Management Trial. *Crit Care Med*. 2018;46:1864-1865.
696. Chan PS, Berg RA, Tang Y et al. Association Between Therapeutic Hypothermia and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest. *Jama*. 2016;316:1375-1382.

697. Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I et al. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318:341-350.
698. Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H et al. Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation*. 2013;84:319-325.
699. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:137-142.
700. Giraud R, Siegenthaler N, Bendjelid K. Cardiac index during therapeutic hypothermia: which target value is optimal. *Crit Care*. 2013;17:214.
701. Erlinge D, Götberg M, Noc M et al. Therapeutic hypothermia for the treatment of acute myocardial infarction-combined analysis of the RAPID MI-ICE and the CHILL-MI trials. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2015;5:77-84.
702. Parham W, Edelstein K, Unger B et al. Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction: past, present, and future. *Crit Care Med*. 2009;37:S234-S237.
703. Wolfrum S, Pierau C, Radke PW et al. Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med*. 2008;36:1780-1786.
704. Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G et al. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:188-194.
705. Zobel C, Adler C, Kranz A et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med*. 2012;40:1715-1723.
706. Fuernau G, Beck J, Desch S et al. Mild Hypothermia in Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction - The Randomized SHOCK-COOL Trial. *Circulation*. 2018
707. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med*. 2011;39:57-64.
708. Palencia Herrejón E, Díaz Díaz D. Therapeutic hypothermia: Time for a moratorium. *Med Intensiva*. 2017;41:425-428.
709. Pittl U, Schratler A, Desch S et al. Invasive versus non-invasive cooling after in- and out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:607-614.
710. Jones BM, Kapadia SR, Smedira NG et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: a contemporary review. *Eur Heart J*. 2014;35:2060-2068.
711. Heitmiller R, Jacobs ML, Daggett WM. Surgical management of postinfarction ventricular septal rupture. *Ann Thorac Surg*. 1986;41:683-691.
712. Topaz O, Mallon SM, Chahine RA et al. Acute ventricular septal rupture. Angiographic-morphologic features and clinical assessment. *Chest*. 1989;95:292-298.
713. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y et al. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. *Circulation*. 2000;101:27-32.
714. Lee WY, Cardon L, Slodki SJ. Perforation of infarcted interventricular septum. Report of a case with prolonged survival, diagnosed ante mortem by cardiac catheterization, and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1962;109:731-741.
715. Cooley DA, Belmonte BA, Zeis LB et al. Surgical repair of ruptured interventricular septum following acute myocardial infarction. *Surgery*. 1957;41:930-937.
716. Menon V, Webb JG, Hillis LD et al. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1110-1116.
717. Deja MA, Szostek J, Widenka K et al. Post infarction ventricular septal defect - can we do better? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18:194-201.

718. Barker TA, Ramnarine IR, Woo EB et al. Repair of post-infarct ventricular septal defect with or without coronary artery bypass grafting in the northwest of England: a 5-year multi-institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:940-946.
719. Holzer R, Balzer D, Amin Z et al. Transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects using the new Amplatzer muscular VSD occluder: Results of a U.S. Registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;61:196-201.
720. Kaulfersch C, Daehnert I, Schuler G et al. Transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. *Minerva Cardioangiol.* 2007;55:693-701.
721. Thiele H, Kaulfersch C, Daehnert I et al. Immediate primary transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. *Eur Heart J.* 2009;30:81-88.
722. Schlotter F, de Waha S, Eitel I et al. Interventional post-myocardial infarction ventricular septal defect closure: a systematic review of current evidence. *EuroIntervention.* 2016;12:94-102.
723. Jeppsson A, Liden H, Johnsson P et al. Surgical repair of post infarction ventricular septal defects: a national experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:216-221.
724. Mantovani V, Mariscalco G, Leva C et al. Surgical repair of post-infarction ventricular septal defect: 19 years of experience. *Int J Cardiology.* 2006;108:202-206.
725. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM et al. Clinical characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiogenic shock undergoing coronary artery bypass surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Circulation.* 2008;117:876-885.
726. Fukushima S, Tesar PJ, Jalali H et al. Determinants of in-hospital and long-term surgical outcomes after repair of postinfarction ventricular septal rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:59-65.
727. Arnaoutakis GJ, Zhao Y, George TJ et al. Surgical repair of ventricular septal defect after myocardial infarction: outcomes from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:436-43; discussion 443.
728. Assenza GE, McElhinney DB, Valente AM et al. Transcatheter closure of post-myocardial infarction ventricular septal rupture. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:59-67.
729. Ahmed J, Ruygrok PN, Wilson NJ et al. Percutaneous closure of post-myocardial infarction ventricular septal defects: a single centre experience. *Heart Lung Circ.* 2008;17:119-123.
730. Bialkowski J, Szkutnik M, Kusa J et al. [Transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects using Amplatzer devices]. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:548-551.
731. Calvert PA, Cockburn J, Wynne D et al. Percutaneous closure of postinfarction ventricular septal defect: in-hospital outcomes and long-term follow-up of UK experience. *Circulation.* 2014;129:2395-2402.
732. Marinakis A, Vydts T, Dens J et al. Percutaneous transcatheter ventricular septal defect closure in adults with Amplatzer septal occluders. *Acta Cardiol.* 2007;62:391-395.
733. Trivedi KR, Aldebert P, Riberi A et al. Sequential management of post-myocardial infarction ventricular septal defects. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108:321-330.
734. Xu XD, Liu SX, Liu X et al. Percutaneous closure of postinfarct muscular ventricular septal defects: a multicenter study in China. *J Cardiol.* 2014;64:285-289.
735. Zhu XY, Qin YW, Han YL et al. Long-term efficacy of transcatheter closure of ventricular septal defect in combination with percutaneous coronary intervention in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction: a multicentre study. *EuroIntervention.* 2013;8:1270-1276.
736. Figueras J, Alcalde O, Barrabés JA et al. Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period. *Circulation.* 2008;118:2783-2789.
737. Moosvi AR, Khaja F, Villanueva L et al. Early revascularization improves survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:907-914.

738. Beranek JT. Pathogenesis of postinfarction free wall rupture. *Int J Cardiol.* 2002;84:91-92.
739. Blinc A, Noc M, Pohar B et al. Subacute rupture of the left ventricular free wall after acute myocardial infarction. Three cases of long-term survival without emergency surgical repair. *Chest.* 1996;109:565-567.
740. Figueras J, Cortadellas J, Calvo F et al. Relevance of delayed hospital admission on development of cardiac rupture during acute myocardial infarction: study in 225 patients with free wall, septal or papillary muscle rupture. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:135-139.
741. Lengyel M, Pal M. Long-term survival of post-infarction free wall rupture without operation. *Eur Heart J.* 1996;17:1769-1770.
742. Tavakoli R, Weber A, Brunner-La Rocca H et al. Results of surgery for irreversible moderate to severe mitral valve regurgitation secondary to myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:818-824.
743. Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA et al. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we use emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1104-1109.
744. Karamitsos TD, Ferreira V, Banerjee R et al. Contained left ventricular rupture after acute myocardial infarction revealed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2012;125:2278-2280.
745. Porto AG, McAlindon E, Ascione R et al. Magnetic resonance imaging-based management of silent cardiac rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:e31-e33.
746. Haddadin S, Milano AD, Faggian G et al. Surgical treatment of postinfarction left ventricular free wall rupture. *J Card Surg.* 2009;24:624-631.
747. Zoffoli G, Battaglia F, Venturini A et al. A novel approach to ventricular rupture: clinical needs and surgical technique. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1002-1003.
748. Okonogi T, Otsuka Y, Saito T. Repaired left ventricular free wall rupture after acute myocardial infarction by percutaneous intrapericardial fibrin-glue injection therapy. *J Invasive Cardiol.* 2013;25:E186-E187.
749. Vervaeke H, Becaus N, Penicka M et al. Self-limiting left ventricular wall rupture following myocardial infarction: a case report and literature review. *Acta Cardiol.* 2014;69:209-212.
750. Thompson CA, Kaplan AV, Friedman BJ et al. Gender-based differences of percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67:25-31.
751. Bajaj A, Sethi A, Rathor P et al. Acute Complications of Myocardial Infarction in the Current Era: Diagnosis and Management. *J Investig Med.* 2015;63:844-855.
752. Fasol R, Lakew F, Wetter S. Mitral repair in patients with a ruptured papillary muscle. *Am Heart J.* 2000;139:549-554.
753. Bouma W, Wijdh-den Hamer IJ, Klinkenberg TJ et al. Mitral valve repair for post-myocardial infarction papillary muscle rupture. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:1063-1069.
754. Schroeter T, Lehmann S, Misfeld M et al. Clinical outcome after mitral valve surgery due to ischemic papillary muscle rupture. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:820-824.
755. Estévez-Loureiro R, Arzamendi D, Freixa X et al. Percutaneous Mitral Valve Repair for Acute Mitral Regurgitation After an Acute Myocardial Infarction.[letter]. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(1):91-92.
756. Bahlmann E, Frerker C, Kreidel F et al. MitraClip Implantation After Acute Ischemic Papillary Muscle Rupture in a Patient With Prolonged Cardiogenic Shock. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:e41-2.
757. Baue AE, Faist E, Fry DE. Multiple organ failure - pathophysiology, prevention and therapy. Springer, Berlin, Heidelberg, New York. 2000
758. Müller-Werdan U, Reith S, Werdan K. Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS). In: *Klinische Kardiologie (Hrsg: E Erdmann) Springer Medizin Verlag Heidelberg, 6 Auflage.* 2006, 384-398.

759. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-829.
760. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991;100:1619-1636.
761. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957-2963.
762. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710.
763. Ferreira FL, Bota DP, Bross A et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama.* 2001;286:1754-1758.
764. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med.* 2007;35:2693-2701.
765. Werdan K, Pilz G, Müller-Werdan U et al. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome--the ESSICS study. *Crit Care Med.* 2008;36:716-723.
766. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26:1793-1800.
767. Moreno R, Vincent JL, Matos R et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 1999;25:686-696.
768. Janssens U, Dujardin R, Graf J et al. Value of SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score and total maximum SOFA score in 812 patients with acute cardiovascular disorders. *Crit Care.* 2001;5:S 106, P225.
769. Kellner P, Prondzinsky R, Pallmann L et al. Predictive value of outcome scores in patients suffering from cardiogenic shock complicating AMI : APACHE II, APACHE III, Elebute-Stoner, SOFA, and SAPS II. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2013;108(8):666-674.
770. Selejan SR, Poss J, Hewera L et al. Role of receptor for advanced glycation end products in cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2012;40:1513-1522.
771. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101:1644-1655.
772. KDIGO. Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2(1):1-138.
773. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530-538.
774. Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med.* 2012;38:384-394.
775. Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G et al. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:1329-1335.
776. Werdan K, Patel B, Girndt M et al. Chapter 17: Monitoring of the kidneys, the liver and other vital organs. In: Tubaro M, Vranckx P, Co-Editors: Price S et al., editors. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care.* Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, Second Edition; 2015. p. 126-134.
777. Zarbock A, John S, Jörres AK-M, D. Neue KDIGO-Leitlinien zur akuten Nierenschädigung – Praktische Handlungsempfehlungen. *Anästhesist.* 2014;63:578-588.

778. Schuler A, Wulf DA, Lu Y et al. The Impact of Acute Organ Dysfunction on Long-Term Survival in Sepsis. *Crit Care Med.* 2018;46:843-849.
779. Hensley MK, Prescott HC. Bad Brains, Bad Outcomes: Acute Neurologic Dysfunction and Late Death After Sepsis. *Crit Care Med.* 2018;46:1001-1002.
780. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care.* 2016;20:299.
781. Jung C, Fuernau G, Eitel I et al. Incidence, laboratory detection and prognostic relevance of hypoxic hepatitis in cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:341-349.
782. Raith EP, Udy AA, Bailey M et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *Jama* 2017;317:290-300.
783. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
784. Jaber S, Paugam C, Futier E et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392:31-40.
785. Bienholz A, Kribben A, Nierenversagen KDIGO-LZA et al. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. Deutsche Übersetzung. *Nephrologe.* 2013;8:247-251.
786. Andrie RP, Becher UM, Frommold R et al. Interleukin-6 is the strongest predictor of 30-day mortality in patients with cardiogenic shock due to myocardial infarction. *Crit Care.* 2012;16:R152.
787. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med.* 2005;165:1643-1650.
788. Cotter G, Berger PB. Cardiogenic shock--Beyond the large infarction. *Crit Care Med.* 2006;34:2234-2235.
789. Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Medicine.* 2003;29:1384-1389.
790. Picariello C, Lazzeri C, Chiostrì M et al. Procalcitonin in patients with acute coronary syndromes and cardiogenic shock submitted to percutaneous coronary intervention. *Intern Emerg Med.* 2009;4:403-408.
791. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF et al. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *International Journal of Cardiology.* 1999;72:3-10.
792. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med.* 1997;25:607-613.
793. Price S, Evans T. Bacterial translocation in cardiopenic shock: the gastrointestinal tract as the motor of sepsis. *Int J Cardiol.* 1999;72:11-12.
794. Bruenger F, Kizner L, Weile J et al. First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: a case report. *Int J Artif Organs.* 2015;38:113-116.
795. Poli eC, Rimmele T, Schneider AG. Hemadsorption with Cytosorb®. *Intensive Care Med* 2019;45:236-239.
796. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA.* 2016;315:757-759.
797. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:762-774.
798. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315:801-810.

799. Kohsaka S, Menon V, Iwata K et al. Microbiological Profile of Septic Complication in Patients With Cardiogenic Shock Following Acute Myocardial Infarction (from the SHOCK Study). *The American Journal of Cardiology*. 2007;99:802-804.
800. Beesley SJ, Weber G, Sarge T et al. Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2018;46:625-634.
801. Werdan K, Nuding S, Müller-Werdan U. Potential Pathophysiological Mechanisms in Septic Cardiomyopathy: an Overview. In: *Frontiers in Myocardia Volume 1: Septic Cardiomyopathy - From Bench-To-Bedside* (VE Papaioannou (Ed); Bentham Books. 2015;1:3-40.
802. Na SJ, Park TK, Lee GY et al. Impact of a cardiac intensivist on mortality in patients with cardiogenic shock. *Int J Cardiol*. 2017;244:220-225.
803. Peters J, al. E. Hemodynamic effects of increased intrathoracic pressure. In: Vincent J-L, Suter PM (Hrsg) *Cardiopulmonary interactions in acute respiratory failure (Update in intensive care and emergency medicine, vol 2)* Springer, Berlin Heidelberg New York, S 120-35. 2001
804. Pinsky MR. Organ-specific therapy in critical illness: interfacing molecular mechanisms with physiological interventions. *J Crit Care*. 1996;11:95-107.
805. Pinsky MR. Heart – Lung interaction. In: Grenvic A: *Textbook of critical care*. 4. Aufl, WB Saunders, Philadelphia. 2000:1204-1221.
806. Singer M, Vermaat J, Hall G et al. Hemodynamic effects of manual hyperinflation in critically ill mechanically ventilated patients. *Chest*. 1994;106:1182-1187.
- 806a. Abuella G, Rhodes A. Chapter 24 Mechanical Ventilation. In: *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care* (Editors: M Tubaro, P. Vranckx, Co-Editors: S Price, C Vrints) Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, Second Edition 2015, pp 209-218.
- 806b. Duke GJ. Cardiovascular Effects of Mechanical Ventilation. *Critical Care Resusc* 1999;1:388-399.
- 806c. Funk DJ, Jacobson E, Kumar A. Role of the Venous Return in Critical Illness and Shock: Part II – Shock and Mechanical Ventilation. *Crit Care Med* 2013;41:573.
- 806d. Gattinoni L, Carlesso E. Chapter 64 Acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. In: *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care* (Editos: M Tubaro, P. Vranckx, Co-Editors: S Price, Vrints C) Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, Second Edition 2015, pp 615-625.
- 806e. Landsdorp B, Hofhuizen C, van Lavieren M et al. Mechanical Ventilation-Induced Intrathoracic Pressure Distribution and Heart-Lung Interactions. *Crit Care Med* 2014;42(9):1983-1990.
- 806f. Pinsky MR. Why Knowing the Effects of Positive-Pressure Ventilation on Venous, Pleural, and Pericardial Pressures Is Important to the Bedside Clinician. *Crit Care Med* 2014;42:2129-2131.
- 806g. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med* 2013;369:2126-2136.
- 806h. Pinsky MR. Heart lung interactions during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:256-260.
- 806i. Pinsky MR. My paper 20 years later: Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans. *Intensive Care Med* 2014;40:935-941.
807. Cassidy SS, Mitchell JH. Effects of positive pressure breathing on right and left ventricular preload and afterload. *Fed Proc*. 1981;40:2178-2181.
808. Jardin F. PEEP and ventricular function. *Intensive Care Med*. 1994;20:169-170.
809. Schuster S, Erbel R, Weilemann LS et al. Hemodynamics during PEEP ventilation in patients with severe left ventricular failure studied by transesophageal echocardiography. *Chest*. 1990;97:1181-1189.
810. Grace MP, Greenbaum DM. Cardiac performance in response to PEEP in patients with cardiac dysfunction. *Crit Care Med*. 1982;10:358-360.
811. Sugrue M, D'Amours S. The problems with positive end expiratory pressure (PEEP) in association with abdominal compartment syndrome (ACS). *J Trauma*. 2001;51:419-420.

812. Arbel Y, Mass R, Ziv-Baran T et al. Prognostic implications of fluid balance in ST elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:462-467.
813. Seige M, Werdan K, Prondzinsky R. Beatmung bei Herzkranken. *Intensivmed*. 2001;38:299-313.
814. Naughton MT, Rahman MA, Hara K et al. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91:1725-1731.
815. Aubier M, Trippebach T, Roussos C. Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J Appl Physiol*. 1981;51:499-508.
816. Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:9-13.
817. Viires N, Sillye G, Aubier M et al. Regional blood flow distribution in dog during induced hypotension and low cardiac output. Spontaneous breathing versus artificial ventilation. *J Clin Invest*. 1983;72:935-947.
818. Kouraki K, Schneider S, Uebis R et al. Characteristics and clinical outcome of 458 patients with acute myocardial infarction requiring mechanical ventilation. Results of the BEAT registry of the ALKK-study group. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:235-239.
819. Lazzeri C, Valente S, Chiostrri M et al. Mechanical ventilation in the early phase of ST elevation myocardial infarction treated with mechanical revascularization. *Cardiol J*. 2013;20:612-617.
820. Metkus TS, Albaeni A, Chandra-Strobos N, Eid SM. Incidence and Prognostic Impact of Respiratory Support in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2017;119:171-177.
821. Lesage A, Ramakers M, Daubin C et al. Complicated acute myocardial infarction requiring mechanical ventilation in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 157 patients. *Crit Care Med*. 2004;32:100-105.
822. Pirracchio R, Resche Rigon M, Mebazaa A et al. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) May Not Reduce Short-Term Mortality in Cardiogenic Pulmonary Edema: A Propensity-Based Analysis. *J Cardiac Fail* 2013;19:108-116.
823. Masip J, Roque M, Sanchez B et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2005;294:3124-3130.
824. Masip J, Plana K, Mas A. Chapter 25 Non-invasive ventilation. In: Tubaro M, Vranckx PC-EP, S, Vrints C, editors. n: *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care*. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, Second Edition; 2015. p. 219-229.
825. AWMF-Register-Nr. 020/004. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. 22.09.2015: redaktionell überarbeitete Langfassung ausgetauscht, gültig bis 31.12.2019. (Identisch mit Zitat 830).
826. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care*. 2015;3:15.
827. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185-2196.
828. Matthay MA. Saving lives with high-flow nasal oxygen. *N Engl J Med*. 2015;372:2225-2226.
829. Monro-Somerville T, Sim M, Ruddy J et al. The Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy on Mortality and Intubation Rate in Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2017;45:e449-e456.
830. AWMF-Register-Nr. 020/004. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. 22.09.2015: redaktionell überarbeitete Langfassung ausgetauscht, gültig bis 31.12.2019. (Identisch mit Zitat 825).

- 020/004. AWMF-RN. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. 2015.
831. Schneck M, Holder K, Gielen S et al. Lung protective ventilation and hospital survival of cardiac intensive care patients. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2016;111:508-513.
832. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Intern Med*. 2013;274:505-528.
833. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS et al. Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2012;40:3135-3139.
834. Page D, Ablordeppey E, Wessman BT et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. *Crit Care*. 2018;22:9.
835. Hofmann R, James SK, Jernberg T et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1240-1249.
836. Loscalzo J. Is Oxygen Therapy Beneficial in Acute Myocardial Infarction? Simple Question, Complicated Mechanism, Simple Answer. *N Engl J Med*. 2017;377:1286-1287.
837. Hofmann R, Witt N, Lagerqvist B et al. Oxygen therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39:2730-2739.
838. Chu DK, Kim LH, Young PJ et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1693-1705.
839. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama*. 2016;315:788-800.
840. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:327-336.
841. Clark BJ, Moss M. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Dialing in the Evidence. *Jama*. 2016;315:759-761.
842. Putensen C. Kapitel 10: Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). In: Werdan KM-W, U Schuster, H-P, Brunkhorst, FM (Hrsg.): *Sepsis und MODS*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 5. Auflage; 2016. p. 153 - 16.
843. 2018. AWMF-R. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. Derzeit (2019) in Überarbeitung. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H-G, Bardutzky J, Dempfle C-E, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis – Erste Revision der S2k-Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Anaesthesist* 2010;59:347-370 / *Intensivmed* 2010;47:185-207 / *Intensiv Notfallbehandl* 2010;35(2):56-105 / *Intensiv-News* 2010;14 Sonderausgabe:S1-S45.
844. Gajic OMD, Dara SIMD, Mendez JLMD et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32:1817-1824.
845. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369:428-437.
846. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Jama*. 2012;308:1651-1659. Editorial: Ferguson ND. Low Tidal Volumes for All? 1689-1690.

847. Sutherasan Y, Vargas M, Pelosi P. Protective Mechanical Ventilation in the Non-injured Lung: Review and Meta-analysis. In: 2014 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2014 (Editor: J-L Vincent). Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London 2014, pp 173-192.
- 847a. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CS et al. Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Crit Care Med.* 2015;43:2155-2163.
848. Guo L, Wang W, Zhao N et al. Mechanical ventilation strategies for intensive care unit patients without acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care.* 2016;20:226.
849. ARDS DTF, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama.* 2012;307:2526-2533.
850. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013;369:2126-2136.
851. ARDSNetwork. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-1308.
852. Maestroni A, Aliberti S, Amir O et al. Acute effects of positive end-expiratory pressure on left ventricle diastolic function in healthy subjects. *Intern Emerg Med.* 2009;4:249-254.
853. Marini JJ. Conditional Hemodynamic Tolerance to Decremental Recruitment of the "Open Lung". *Crit Care Med.* 2018;46:1694-1695.
854. Mercado P, Maizel J, Kontar L et al. Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: Hemodynamic and Cardiac Effects of an Open Lung Strategy With Recruitment Maneuver Analyzed Using Echocardiography. *Crit Care Med.* 2018;46:1608-1616.
855. Kontoyannis DA, Nanas JN, Kontoyannis SA et al. Mechanical ventilation in conjunction with the intra-aortic balloon pump improves the outcome of patients in profound cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 1999;25:835-8. Letter: Koeny M, Heinz G, Geppert A et al. Mechanical ventilation and intra-aortic counterpulsation in cardiogenic shock. 2000;26:356. Kontoyannis DA, Nanas JN. Reply:2000;26:356.
856. Fellahi JL, Valtier B, Beauchet A et al. Does positive end-expiratory pressure ventilation improve left ventricular function? A comparative study by transesophageal echocardiography in cardiac and noncardiac patients. *Chest.* 1998;114:556-562.
857. Bein T, Bischoff M, Brückner U et al, für die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Kurzversion S2e-Leitlinie „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“. *Anästhesist* 2015;64:596-611.
- Bein T. Die Lungenprotektion geht in die nächste Runde: Hat das Tidalvolumen ausgedient? *Intensiv-News.* 2015;19:5-6.
858. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372:747-755.
859. Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K et al. Association of Driving Pressure With Mortality Among Ventilated Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018;46:300-306.
860. Loring SH, Malhotra A. Driving pressure and respiratory mechanics in ARDS. *N Engl J Med.* 2015;372:776-777.
861. Vieillard-Baron A, Price LC, Matthay MA. Acute cor pulmonale in ARDS. *Intensive Care Med.* 2013;39:1836-1838.
862. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med.* 2006;34:396-402.
863. Klompas M, Li L, Kleinman K et al. Associations Between Ventilator Bundle Components and Outcomes. *Jama Intern Med.* 2016;176:1277-1283.

864. Bein T. Der Paradigmenwechsel ist amtlich: Neue Leitlinie zur Frühmobilisation und Lagerungstherapie. *Intensiv-News*. 2016;20:9-10.
865. Simonis G, Steiding K, Schaefer K et al. A prospective, randomized trial of continuous lateral rotation ("kinetic therapy") in patients with cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:955-962.
866. 001/012 AWMF-RN. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015). Federführende Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Unter Mitwirkung weiterer Fachgesellschaften. Aktueller Stand 08/15.
867. Gradwohl-Matis I, Mehta S, Dünser MW. What's new in sedation strategies? *Intensive Care Med*. 2015;41:1696-1699.
868. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2014;370:444-454.
869. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46:e825-e873.
870. Lemm H, Janusch M, Buerke M. Spezielle Aspekte der Analgosedierung bei Patienten mit kardiogenem Schock. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2016;111:22-28.
871. Katz J, Greenberg S. Etomidate Is NOT a First-Line Induction Agent in Critically Ill Patients: Primum Non Nocere-Above All, Do No Harm. *Crit Care Med*. 2018;46:1495-1496.
872. Lynde GC, Jabaley CS. Etomidate Is a First-Line Induction Agent in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2018;46:1492-1494.
873. Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med*. 2007;35:1012-1018.
874. Jabre P, Combes X, Lapostolle F et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374:293-300.
875. Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41:263-306.
876. Spies C, Macguill M, Heymann A et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2011;37:469-476.
877. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med*. 2011;37:933-941.
878. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41:S30-S38.
879. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R et al. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1383-1394.
880. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *Jama*. 2012;307:1151-1160.
881. Liu X, Xie G, Zhang K et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2017;38:190-196.
882. Lin YY, He B, Chen J et al. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16:R169.
883. Ho KM, Ng JY. The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2008;34:1969-1979.

884. Walder B, Elia N, Henzi I et al. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2001;92:975-983.
885. Kok L, Slooter AJ, Hillegers MH et al. Benzodiazepine Use and Neuropsychiatric Outcomes in the ICU: A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2018;46:1673-1680.
886. Biennu OJ. For Better Neuropsychiatric Outcomes, Minimize Benzodiazepines. *Crit Care Med*. 2018;46:1709-1710.
887. Druml W. "Beruhigt" Propofol auch die Nieren und verhindert ein AKI? *Intensiv-News*. 2015;19:19-20.
888. Leite TT, Macedo E, Martins IS et al. Renal Outcomes in Critically Ill Patients Receiving Propofol or Midazolam. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1937-1945.
889. Mehta S, Meade M, Burry L et al. Variation in diurnal sedation in mechanically ventilated patients who are managed with a sedation protocol alone or a sedation protocol and daily interruption. *Crit Care*. 2016;20:233.
890. Balzer F, Weiß B, Kumpf O et al. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care*. 2015;19:197.
891. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:724-731.
892. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC et al. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study. *Crit Care Med*. 2013;41:1983-1991.
893. Tanaka LM, Azevedo LC, Park M et al. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care*. 2014;18:R156.
894. Burry L, Rose L, McCullagh IJ et al. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014CD009176.
895. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1471-1477.
896. Mehta S, Burry L, Cook D et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *Jama*. 2012;308:1985-1992.
897. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999;27:2609-2615.
898. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *The Lancet*. 2010;375:475-480.
899. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1338-1344.
900. Ely EW, Truman B, Shintani A et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama*. 2003;289:2983-2991.
901. Nagaraj SB, McClain LM, Zhou DW et al. Automatic Classification of Sedation Levels in ICU Patients Using Heart Rate Variability. *Crit Care Med*. 2016;44:e782-9.
902. 020/015. AWMF-R-N. S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning. Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (Autoren: Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D et al). *Pneumologie* 2014;68:19-75. Kommentar zur Leitlinie: Lerzer C, Pfeifer M: Verzögerte Entwöhnung von der Beatmung – Dtsch Med Wochenschr 2014;139(13):1579-1582. Siehe auch Zitat 22.
903. Thille AW, Richards J-C, Brochard L. The Decision to Extubate in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(12):1294-1302.
904. Dres M, Teboul JL, Monnet X. Weaning the cardiac patient from mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:493-498.

905. Kuhlen R, Roissant R. Entwöhnung von der Beatmung: Standardisierte Protokolle erfolgreicher Ärzte. *Intensivmed.* 1999;36:415-416.
906. Perren A, Brochard L. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2013;39:1885-1895.
907. Thille AW, Cortés-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19:57-64.
908. Alia I, Esteban A. Weaning from mechanical ventilation. *Crit Care.* 2000;4:72-80.
909. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 1988;69:171-179.
910. Teboul JL. Weaning-induced cardiac dysfunction: where are we today? *Intensive Care Med.* 2014;40:1069-1079.
911. Moschietto S, Doyen D, Grech L et al. Transthoracic Echocardiography with Doppler Tissue Imaging predicts weaning failure from mechanical ventilation: evolution of the left ventricle relaxation rate during a spontaneous breathing trial is the key factor in weaning outcome. *Crit Care.* 2012;16:R81.
912. Liu J, Shen F, Teboul JL et al. Cardiac dysfunction induced by weaning from mechanical ventilation: incidence, risk factors, and effects of fluid removal. *Crit Care* 2016;20:369.
913. Teboul JL, Monnet X, Richard C. Weaning failure of cardiac origin: recent advances. *Crit Care.* 2010;14:211.
914. Gerbaud E, Erickson M, Grenouillet-Delacre M et al. Echocardiographic evaluation and N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement of patients hospitalized for heart failure during weaning from mechanical ventilation. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:415-425.
915. Dres M, Teboul JL, Anguel N et al. Extravascular lung water, B-type natriuretic peptide, and blood volume contraction enable diagnosis of weaning-induced pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2014;42:1882-1889.
916. Dres M, Teboul JL, Guerin L et al. Transpulmonary thermodilution enables to detect small short-term changes in extravascular lung water induced by a bronchoalveolar lavage. *Crit Care Med.* 2014;42:1869-1873.
917. Jozwiak M, Silva S, Persichini R et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41:472-480.
918. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1256-1263.
- 918a. Mekontso Dessap A, Katsahian S, Roche-Campo F et al. Ventilator-associated pneumonia during weaning from mechanical ventilation: role of fluid management. *Chest* 2014;146:58-65.
919. Routsis C, Stanopoulos I, Zakyntinos E et al. Nitroglycerin can facilitate weaning of difficult-to-wean chronic obstructive pulmonary disease patients: a prospective interventional non-randomized study. *Crit Care.* 2010;14:R204.
920. Ouanes-Besbes L, Ouanes I, Dachraoui F et al. Weaning difficult-to-wean chronic obstructive pulmonary disease patients: a pilot study comparing initial hemodynamic effects of levosimendan and dobutamine. *J Crit Care.* 2011;26:15-21.
921. Burns KE, Meade MO, Premji A et al. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ.* 2014;186:E112-22.
922. Schönhofer B. NIV als Strategie bei der Respiratorentwöhnung (Weaning). *Intensiv-News.* 2015;19:21-23.
923. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *The Lancet.* 2012;380:756-766.
924. Doyle JF, Forni LG. Acute kidney injury: short-term and long-term effects. *Crit Care.* 2016;20:188.

925. Gevaert SA, Hoste E, Kellum JA. Chapter 68 Acute kidney injury. In: Tubaro M, Vranckx P, Price SV, C, editors. The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, Second Edition; 2015. p. 657-667.
926. John S. Beginn der Nierenersatztherapie bei AKI: Ist früher wirklich besser? *Intensiv-News*. 2016;20:6-9.
927. Kellum JA, Lameire N, for the KDIGO Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17:204.
928. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care*. 2016;20:187.
929. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury - epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:193-207.
930. Ronco C, Ricci Z, De Backer D et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Crit Care*. 2015;19:146.
931. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41:1411-1423.
932. Perinel S, Vincent F, Lautrette A et al. Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med*. 2015;43:e269-e275.
933. Kellum JA. Persistent Acute Kidney Injury. *Crit Care Med*. 2015;43:1785-1786.
934. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Crit Care*. 2013;17:R295.
935. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583-1593.
936. Wilson FP, Shashaty M, Testani J et al. Automated, electronic alerts for acute kidney injury: a single-blind, parallel-group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385:1966-74
- Haase.
937. Hilge R, Fischereder M. Was gibt's Neues in der mechanischen Therapie des akuten Nierenversagens? *Intensiv- und Notfallbehandlung*. 2009;34:94-103.
938. Neri M, Villa G, Garzotto F et al. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care*. 2016;20:318.
939. Villa G, Neri M, Bellomo R et al. Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications. *Crit Care*. 2016;20:283.
940. Ronco C, Ricci Z. Chapter 29 Renal support therapy. In: The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care (Editors: M Tubaro, P. Vranckx, Co-Editors: S Price, C Vrints) Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, Second Edition 2015, pp 250-258.
941. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008;36:610-617.
942. Schefold JC, von Haehling S, Pischowski R et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*. 2014;18:R11.
943. Friedrich JO, Wald R, Bagshaw SM et al. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16:R146.
944. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39:987-997.
945. Bonnassieux M, Duclos A, Schneider AG et al. Renal Replacement Therapy Modality in the ICU and Renal Recovery at Hospital Discharge. *Crit Care Med*. 2018;46:e102-e110.
946. de Pont AC, Volbeda M. Old Wine in New Bottles: Continuous Versus Intermittent Renal Replacement Therapy in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46:340-341.

947. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016;375:122-33. Editorial: Mehta RL. Renal-Replacement Therapy in the Critically Ill - Does Timing Matter? 175-176.
948. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;315:2190-9. Editorial: Chertow GM, Winkelmayr WC. Early to Dialyze: Healthy and Wise? 2171.
949. Joannidis M, John S. Akute Nierenschädigung und Nierenersatztherapie bei kritisch kranken Patienten 2018 - Empfehlungen der Sektionen "Niere" der DGIIN, ÖGIIN und DIVI. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2018;113:356-357.
950. John S. Kapitel 11 Akutes Nierenversagen. In: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P et al., editors. *Sepsis und MODS.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016. p. 167-177.
951. Schwenger V, Remppis BA, Westenfeld R et al. Dialyse- und Ultrafiltrationsverfahren bei kardiorenalem Syndrom – Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft „Herz – Niere“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e.V. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139:e1-e8.
952. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:37-47.
953. Oudemans-van Straaten HM, van Schilfgaarde M, Molenaar PJ et al. Hemostasis during low molecular weight heparin anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration: a randomized cross-over trial comparing two hemofiltration rates. *Crit Care.* 2009;13:R193.
954. Wu MY, Hsu YH, Bai CH et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:810-818.
955. Link A, Girndt M, Selejan S et al. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med.* 2009;37:105-110.
956. McIlroy DR, Farkas D, Matto M et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin combined with delta serum creatinine provides early risk stratification for adverse outcomes after cardiac surgery: a prospective observational study. *Crit Care Med.* 2015;43:1043-1052.
957. Plebani M, Mion MM, Zaninotto M. Chapter 39: Biomarkers of renal and hepatic failure. In: Tubaro M, Vranckx P, Price S et al., editors. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care.* Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, Second Edition; 2015. p. 337-344.
958. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C et al. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.* 2014;42:2109-2117.
959. Amin AP, Salisbury AC, McCullough PA et al. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2012;172:246-253.
960. Cheng Z, Wang L, Gu Y et al. Efficacy and safety of ultrafiltration in decompensated heart failure patients with renal insufficiency. *Int Heart J.* 2015;56:319-323.
961. Thiele H, Zeymer U, Werdan K. Intraaortic balloon support for cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2013;368:81.
962. Lauridsen MD, Gammelager H, Schmidt M et al. Acute kidney injury treated with renal replacement therapy and 5-year mortality after myocardial infarction-related cardiogenic shock: a nationwide population-based cohort study. *Crit Care.* 2015;19:452.
963. Kaulen SA, Hübner C, Mieth J et al. Indocyaningrün-Elimination als Maß der Leberfunktion – Prognostische Bedeutung bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2014;109:531-540.
964. Bauer M, Werdan K, Mayer K et al. Kap. 12. Ernährung und Dysfunktion von Leber und Magen-Darm-Trakt. In: *Sepsis und MODS* (Hrsg: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P, Brunkhorst FM). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 5. Auflage 2016, S. 179 - 197.

965. Edmark C, McPhail MJ, Bell M et al. LiFe: a liver injury score to predict outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016;42:361-369.
966. Kramer L, Jordan B, Druml W et al. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2007;35:1099-1104.
967. Di Pasquale M, Esperatti M, Crisafulli E et al. Impact of chronic liver disease in intensive care unit acquired pneumonia: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2013;39:1776-1784.
968. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J.* 2013;34:2804-2811.
969. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009;35:1397-1405.
970. Metra M, Cotter G, Davison BA et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:196-206.
971. Russell SD, Rogers JG, Milano CA et al. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation.* 2009;120:2352-2357.
972. Jung C, Fuernau G, Eitel I et al. Incidence, laboratory detection and prognostic relevance of hypoxic hepatitis in cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:341-349.
973. Reintam A, Parm P, Redlich U et al. Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:19.
974. Plummer MP, Kar P, Cousins CE et al. Critical Illness Is Associated With Impaired Gallbladder Emptying as Assessed by 3D Ultrasound. *Crit Care Med.* 2016;44:e790-e796.
975. Van Zwieten ARH. Do we need new prokinetics to reduce enteral feeding intolerance during critical illness? *Crit Care* 2016;20:294.
976. Angstwurm MW. Endokrine Dysfunktion. In: Werdan K, Müller-Werdan US, H-P, Brunkhorst FM (Hrsg.). In: Sepsis und MODS. Springer Medizin Verlag Berlin-Heidelberg, 4. Auflage; 2016. S. 247-255.
977. Annane D, Pastores SM, Arlt W et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med.* 2017;43:1781-1792.
978. Annane D, Pastores SM, Rochweg B et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* 2017;43:1751-1763.
979. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med.* 2013;368:1477-1488.
980. Gibbison B, Angelini GD, Lightman SL. Dynamic output and control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness and major surgery. *Br J Anaesth.* 2013;111:347-360.
981. Keh D. Kapitel 15 Glukokortikoide. In: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P, Brnkhorst FM (Hrsg.). In: Sepsis und MODS. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016. S. 223-229.
982. Pastores SM, Annane D, Rochweg B et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med.* 2018;46:146-148.
983. Ando M, Park IS, Wada N et al. Steroid supplementation: a legitimate pharmacotherapy after neonatal open heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1672-1678; discussion 1678.

984. Robert SM, Borasino S, Dabal RJ et al. Postoperative Hydrocortisone Infusion Reduces the Prevalence of Low Cardiac Output Syndrome After Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:629-636.
985. O'Hearn K, McNally D, Choong K et al. Steroids in fluid and/or vasoactive infusion dependent pediatric shock: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:238.
986. Sprung CL, Annane D, Keh D et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-124.
987. Keh D, Trips E, Marx G et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316:1775-1785.
988. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018;378:797-808.
989. Venkatesh B, Finfer S, Myburgh J et al. Long-Term Outcomes of the ADRENAL Trial.[letter]. *N Engl J Med* 2018;378:1744-1745.
990. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018;378:809-818.
991. Rygård SL, Butler E, Granholm A et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44:1003-1016.
992. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC et al. Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46:1411-1420.
993. Rochweg B, Oczkowski SJ, Alhazzani W et al. The authors reply. *Crit Care Med*. 2018;46:e1228-e1229.
994. Loisa P, Parvianen I, Tenhunen J et al. Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial. *Crit Care* 2007;11:R21.
995. Briegel J, Gerlach H. PRO-CON-Diskussion: ADRENAL & APPROCCSS: Ist Hydrocortison im septischen Schock endgültig obsolet? Nein, Hydrocortison ist weiterhin eine Therapieoption. (Briegel J) – Der breite Einsatz von Hydrocortison beim septischen Schock ist nun endgültig fragwürdig – ich denke, ja. (Gerlach H). *Intensiv-News*. 2018;22:6-9.
996. Kilger E, Weis F, Briegel J et al. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2003;31:1068-1074.
997. Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk D et al. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011CD005566.
998. Aslam R, Ducrocq N, Thivillier C et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cardiogenic shock.[letter]. *Br J Anaesth* 2013;111(3):512-3. Correspondence: Gibbison B, Lightman SL. 2014;112(4):756.
999. Axer H, Pohl MR, B. Kapitel 19: CIP/CIM, septische Enzephalopathie und neurokognitive Dysfunktion. In: *Sepsis und MODS* (Hrsg.: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P, Brunkhorst FM. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 2016; S. 259-268.
1000. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10:931-941.
1001. Zink W, Kollmar R, Schwab S. Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:372-379.
1002. Gosselink R, Roeseler J. Chapter 33 Physiotherapy in critically ill patients. In: Tubaro MV, P, Price S, Vrints C (editors): *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care*. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, Second Edition; 2015; p. 284-291.
1003. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*. 2005;64:1348-1353.
1004. Brunner R, Rinner W, Haberler C et al. Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin does not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients

- with multiple organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Crit Care*. 2013;17:R213.
1005. Werdan K, Schmidt H, Ebel H et al. Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87:266-274.
1006. Hoke RS, Müller-Werdan U, Lautenschläger C et al. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:139-147.
1007. Arita Y, Segawa T, Yamamoto S et al. Landiolol is effective for the treatment of tachycardia-induced cardiogenic shock in patients during septic shock therapy. *BMC Case Rep* 2017;Nov 1;2017.pii:bcr-217-222268.
1008. Morelli A, Ertmer C, Westphal M et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310:1683-1691.
1009. Nuding S, Schröder J, Presek P et al. Reducing Elevated Heart Rates in Patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome with the I_F (Funny Channel Current) Inhibitor Ivabradine. *Shock*. 2018;49:402-411.
1010. Barilla F, Pannarale G, Torromeo C et al. Ivabradine in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: A Preliminary Randomized Prospective Study. *Clin Drug Investig* 2016;36:849-856.
1011. Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med* 2014;370:1227-1236. Correspondence 2014;370:2449-2451.
1012. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med*. 2016;44:390-438.
1013. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. 2006;25:210-223.
1014. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*. 2017;43:380-398.
1015. 073/004. AWMF-RN. Klinische Ernährung in der Intensivmedizin. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Aktuel Ernährungsmed* 2018;43:341-408.
1016. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *The Lancet*. 2018;391:133-143.
1017. Druml W. Ernährung bereits im Schockstadium? NUTRIREA-2: Von den Gefahren einer früh-enteralen Ernährung. *Intensiv-News*. 2018;22:10-11.
1018. Peterson SJ, McKeever L, Lateef OB, et al. Combination of High-Calorie Delivery and Organ Failure Increases Mortality Among Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2019;47:69-75.
1019. Mayer K, Hecker M, Weigand MA. Kap. 12.3: Ernährung bei Sepsis. In: Sepsis und MODS (Hrsg.: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P, Brunkhorst FM). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg; 2016; S. 187-196.
1020. Rubinson L, Diette GB, Song X et al. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2004;32:350-357.
1021. Singer P, Doig GS, Pichard C. The truth about nutrition in the ICU. *Intensive Care Med*. 2014;40:252-255.
1022. Arabi YM. Early Enteral Nutrition or Not. *Crit Care Med*. 2018;46:1183-1185 Correspondence 2015;373(12)1173.
1023. Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 2010;19:261-268.

1024. Elke G, van Zanten AR, Lemieux M et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20:117.
1025. Tian F, Heighes PT, Allingstrup MJ et al. Early Enteral Nutrition Provided Within 24 Hours of ICU Admission: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med*. 2018;46:1049-1056.
1026. Elke G, Kuhnt E, Ragaller M, Schädler D, Frerichs I, Brunkhorst FM, Löffler M, Reinhart K, Weiler N, for the German Competence Network Sepsis (SepNet). Enteral nutrition is associated with improved outcome in patients with severe sepsis – A secondary analysis of the VISEP trial. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013;108(3):223-233.
1027. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2009;28:387-400.
1028. Singer P, Shapiro H, Bendavid I. Behind the ESPEN Guidelines on parenteral nutrition in the ICU. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77:1115-1120.
1029. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365:506-517.
1030. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *Jama*. 2013;309:2130-2138.
1031. Heidegger CP, Berger MM, Graf S et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *The Lancet*. 2013;381:385-393. Heidegger CP, Berger MM, Thibault R et al. Supplemental parenteral nutrition in critically ill patients--authors' reply. *The Lancet*. 2013;381:1716-1717.
1032. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med*. 2005;31:12-23.
1033. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371:1673-1684.
1034. Deane AM, Adam MD, Dhaliwal R et al. Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17:R125.
1035. Gu WJ, Liu JC. Effect of intragastric versus small intestinal delivery of enteral nutrition on the incidence of pneumonia in critically ill patients: a complementary meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18:450.
1036. Chapman MJ, Deane AM, O'Connor SL et al. The effect of camicinal (GSK962040), a motilin agonist, on gastric emptying and glucose absorption in feed-intolerant critically ill patients: a randomized, blinded, placebo-controlled, clinical trial. *Crit Care*. 2016;20:232.
1037. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368:1489-97. Correspondence 2013;369(5):482.
1038. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM. *Aktuel Ernaehr Med*. 2007;32:3-6.
1039. Singer P, Anbar R, Cohen J et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2011;37:601-609.
1040. Wei X, Day AG, Ouellette-Kuntz H et al. The Association Between Nutritional Adequacy and Long-Term Outcomes in Critically Ill Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation: A Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med*. 2015;43:1569-1579.
1041. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH et al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2015;372:2398-2408.
1042. Elke G. Die optimale Kalorienzufuhr bei kritisch Kranken: Ist eine Unterernährung erlaubt? *Intensiv-News*. 2015;19:1-7.
1043. Marik PE, Hooper MH. Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016;42:316-323. Correspondence 2016;42:628-630.

1044. Preiser JC, Arabi YM. Be early for enteral, no rush for calories. *Intensive Care Med.* 2016;42:451-452.
1045. TARGET Investigators, for the ANZICS Clinical Trials Group et al. Energy-Dense versus Routine Enteral Nutrition in the Critically Ill. *N Engl J Med.* 2018;379:1823-1834. Correspondence 2019;380:4498-500.
1046. Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M et al. Protein Requirements in the Critically Ill: A Randomized Controlled Trial Using Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40:795-805.
1047. Gunst J, Vanhorebeek I, Thiessen SE et al. Amino acid supplements in critically ill patients. *Pharmacol Res.* 2018;130:127-131.
1048. Woolum JA, Abner EL, Kelly A et al. Effect of Thiamine Administration on Lactate Clearance and Mortality in Patients With Septic Shock. *Crit Care Med.* 2018;46:1747-1752 Editorial Marik PE. Thiamine: An Essential Component of the Metabolic Resuscitation Protocol. 1869-1870.
1049. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ.* 2011;342:d1542.
1050. Heyland DK, Dhaliwal R. Role of glutamine supplementation in critical illness given the results of the REDOXS study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:442-443.
1051. Stroster JA, Uranues S, Latifi R. Nutritional controversies in critical care: revisiting enteral glutamine during critical illness and injury. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21:527-530.
1052. van Zanten AR, Dhaliwal R, Garrel D et al. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2015;19:294.
1053. Wernerman J. How to understand the results of studies of glutamine supplementation. *Crit Care.* 2015;19:385.
1054. Ohbe H, Jo T, Yamana H et al. Early enteral nutrition for cardiogenic or obstructive shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide inpatient database study. *Intensive Care Med.* 2018;44:1258-1265.
1055. Preiser JC, Lheureux O, Thooff A et al. Near-Continuous Glucose Monitoring Makes Glycemic Control Safer in ICU Patients. *Crit Care Med.* 2018;46:1224-1229.
1056. NICE-SUGAR SI, Finfer S, Chittock DR et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-1297.
1057. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose control in the ICU--how tight is too tight? *N Engl J Med.* 2009;360:1346-1349.
1058. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012;40:3251-3276.
1059. Brunner R, Madl U. Intensive Insulintherapie: Wo stehen wir? *Intensiv-News* 2015;19(6):12-14.
1060. Finfer S, Wernerman J, Preiser JC et al. Clinical review: Consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. *Crit Care.* 2013;17:229.
1061. Krinsley JS, Preiser JC. Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit Care.* 2015;19:179.
1062. Senthinathan A, Kelly V, Dzingina M et al. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2011;343:d6646.
1063. De Caterina R, Madonna R, Sourij H et al. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J.* 2010;31:1557-1564.
1064. Kosiborod M, McGuire DK. Glucose-lowering targets for patients with cardiovascular disease: focus on inpatient management of patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2010;122:2736-2744.
1065. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *Jama.* 2005;293:437-446.

1066. Malmberg K, Rydén L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-661.
1067. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006;29:765-770.
1068. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117:1610-1619.
1069. Su G, Mi SH, Tao H et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2013;36:1026-1032.
1070. Zhang JW, He LJ, Cao SJ et al. Feasibility and safety of continuous glucose monitoring systems in acute myocardial infarction subjects undergoing primary percutaneous coronary interventions. *Clin Invest Med*. 2015;38:E384-E393.
1071. Wang X, Zhao X, Dorje T et al. Glycemic variability predicts cardiovascular complications in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus.[letter]. *Int J Cardiol* 2014;172:498-500.
1072. Lee TF, Burt MG, Heilbronn LK et al. Relative hyperglycemia is associated with complications following an acute myocardial infarction: a post-hoc analysis of HI-5 data. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:157.
1073. Finney SJ, Zekveld C, Elia A et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *Jama*. 2003;290:2041-2047.
1074. Yang JH, Song PS, Song YB et al. Prognostic value of admission blood glucose level in patients with and without diabetes mellitus who sustain ST segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Crit Care*. 2013;17:R218.
1075. Vis MM, Sjauw KD, van der Schaaf RJ et al. In patients with ST-segment elevation myocardial infarction with cardiogenic shock treated with percutaneous coronary intervention, admission glucose level is a strong independent predictor for 1-year mortality in patients without a prior diagnosis of diabetes. *Am Heart J*. 2007;154:1184-1190.
1076. Kataja A, Tarvasmäki T, Lassus J et al. The association of admission blood glucose level with the clinical picture and prognosis in cardiogenic shock - Results from the CardShock Study. *Int J Cardiol*. 2017;226:48-52.
1077. Abdin A, Pöss J, Fuernau G et al. Revision: prognostic impact of baseline glucose levels in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock - a substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Clin Res Cardiol*. 2018;107:517-523. Correction 531.
1078. Califf RM. A new look at an old therapy. *Jama*. 2012;307:1972-1973.
1079. Diaz R, Goyal A, Mehta SR et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Jama*. 2007;298:2399-405, Letters and authors' reply 2008;299(May 28):2385.
1080. Selker HP, Harris WS, Rackley CE et al. Very early administration of glucose-insulin-potassium by emergency medical service for acute coronary syndromes: Biological mechanisms for benefit in the IMMEDIATE Trial. *Am Heart J*. 2016;178:168-175.
1081. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Zerriouh M et al. Safety and efficacy of glucose-insulin-potassium treatment in coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary intervention. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21:667-676.
1082. Retter A, Wyncoll D, Pearse R et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013;160:445-464.
1083. Uscinska E, Idzkowska E, Sobkowicz B et al. Anemia in Intensive Cardiac Care Unit patients - An underestimated problem. *Adv Med Sci*. 2015;60:307-314.
1084. Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ et al. Contemporary Risk Factors and Outcomes of Transfusion-Associated Circulatory Overload. *Crit Care Med*. 2018;46:577-585.

1085. Vlaar APJ, Veelo DP. The First Steps in Understanding of Transfusion-Associated Circulatory Overload - We Are on a "Roll". *Crit Care Med.* 2018;46:650-651.
1086. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. *N Engl J Med.* 2017;377:1261-1272.
1087. Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1381-1391.
1088. Chong MA, Krishnan R, Cheng D et al. Should Transfusion Trigger Thresholds Differ for Critical Care Versus Perioperative Patients? A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med.* 2018;46:252-263.
1089. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *Jama.* 2010;304:1559-1567.
1090. Hébert PC, Carson JL. Transfusion threshold of 7 g per deciliter -- the new normal. *N Engl J Med.* 2014;371:1459-1461.
1091. Holst LB, Carson JL, Perner A. Should red blood cell transfusion be individualized? No. *Intensive Care Med.* 2015;41:1977-1979.
1092. Sakr Y, Vincent JL. Should red cell transfusion be individualized? Yes. *Intensive Care Med.* 2015;41:1973-1976.
1093. Mirski MA, Frank SM, Kor DJ et al. Restrictive and liberal red cell transfusion strategies in adult patients: reconciling clinical data with best practice. *Crit Care.* 2015;19:202.
1094. Cooper DJ, McQuilten ZK, Nichol A et al. Age of Red Cells for Transfusion and Outcomes in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2017;377:1858-1867.
1095. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;372:997-1008.
1096. Spertus J. TITRe"ing the approach to transfusions after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;372:1069-1070.
1097. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2017;377:2133-2144. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA et al. Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2018;379:1224-1233.
1098. Chen QH, Wang HL, Liu L et al. Effects of restrictive red blood cell transfusion on the prognoses of adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2018;22:142.
1099. Shehata N, Mistry N, da Costa BR et al. Restrictive compared with liberal red cell transfusion strategies in cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018 Aug 10 [Epub ahead of print].
1100. Patel NN, Murphy GJ. Restrictive transfusion practice in cardiac surgery patients is safe, but what transfusion threshold is safe for my patient. *Eur Heart J.* 2018 Aug 21 [Epub ahead of print].
1101. Dixon B, Santamaria JD, Reid D et al. The association of blood transfusion with mortality after cardiac surgery: cause or confounding? (CME). *Transfusion.* 2013;53:19-27.
1102. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology EACTA, Boer C, Meesters MI et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:88-120.
1103. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;352:i1351.
1104. Gili S, D'Ascenzo F, Lococo MF et al. Impact of blood transfusion on in-hospital myocardial infarctions according to patterns of acute coronary syndrome: Insights from the BleeMACS registry. *Int J Cardiol.* 2016;221:364-370.

1105. Garfinkle M, Lawler PR, Filion KB et al. Red blood cell transfusion and mortality among patients hospitalized for acute coronary syndromes: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2013;164:151-157.
1106. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol.* 2011;108:1108-1111.
1107. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J.* 2013;165:964-971.e1.
1108. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A et al. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *Jama Intern Med.* 2013;173:132-139.
1109. Nakamura RE, Vincent JL, Fukushima JT et al. A liberal strategy of red blood cell transfusion reduces cardiogenic shock in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:1314-1320.
1110. Wu WC, Rathore SS, Wang Y et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;345:1230-1236.
1111. Warise L. Understanding cardiogenic shock: a nursing approach to improve outcomes. *Dimens Crit Care Nurs.* 2015;34:67-78.
1112. Kochanek M, Böll B, Shimabukuro-Vornhagen A et al. Personalbedarf einer Intensivstation unter Berücksichtigung geltender Hygienerichtlinien. Eine explorative Analyse. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140:e136-e141.
1113. Weiss M, Marx G, Iber T. Generalizable items and modular structure for computerised physician staffing calculation on intensive care units. *World J Crit Care Med.* 2017;6:153-163.
1114. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: an updated systematic review. *Chest.* 2013;144:825-847.
1115. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013;41:1543-1554.
1116. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med.* 1982;10:448-450.
1117. Minet C, Potton L, Bonadona A et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care.* 2015;19:287.
1118. 003/001. AWMF-RN. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2. Komplet überarbeitete Auflage. Stand: 15.10.2015.
1119. Encke A, Haas S, Kopp I. The Prophylaxis of Venous Thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:532-538.
1120. Hill J, Treasure T, Guideline DG. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart.* 2010;96:879-882.
1121. National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions (UK). Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital. Royal College of Physicians, London, 2010.
1122. Lauzier F, Muscedere J, Deland E et al. Thromboprophylaxis patterns and determinants in critically ill patients: a multicenter audit. *Crit Care.* 2014;18:R82.
1123. Beitland S, Sandven I, Kjærvik LK et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41:1209-1219.
1124. Fries D. Thrombosis prophylaxis in critically ill patients. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161:68-72.
1125. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ et al. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013;41:2088-2098.

1126. Petros S. Thromboseprophylaxe bei kritisch Kranken. Niedermolekulare Heparine versus unfraktioniertes Heparin. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2016;111:55-56.
1127. The PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Dalteparin versus Unfractionated Heparin in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2011;364:1305-1314.
1128. Fowler RA, Mittmann N, Geerts W et al. Cost-effectiveness of dalteparin vs unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in critically ill patients. *Jama.* 2014;312:2135-2145.
1129. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006;144:673-684.
1130. Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA et al. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care.* 2005;20:357-363.
1131. Chan KE, Thadhani RI, Maddux FW. No difference in bleeding risk between subcutaneous enoxaparin and heparin for thromboprophylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;84:555-561.
1132. Douketis J, Cook D, Meade M et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med.* 2008;168:1805-1812.
1133. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:381S-453S.
1134. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e195S-e226S.
1135. Guyatt GH, Akl EA, Crother MG, DD Schünemann, HJ for the American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:7S-47S.
1136. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 1998;114:489S-510S.
1137. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1986;315:1109-1114.
1138. Mayr AJ, Dünser M, Jochberger S et al. Antifactor Xa activity in intensive care patients receiving thromboembolic prophylaxis with standard doses of enoxaparin. *Thromb Res.* 2002;105:201-204.
1139. Lim SY, Jeon K, Kim HJ et al. Antifactor Xa levels in critically ill Korean patients receiving enoxaparin for thromboprophylaxis: a prospective observational study. *J Korean Med Sci.* 2013;28:466-471.
1140. Robinson S, Zincuk A, Larsen UL et al. A comparative study of varying doses of enoxaparin for thromboprophylaxis in critically ill patients: a double-blinded, randomised controlled trial. *Crit Care.* 2013;17:R75.
1141. Gouya G, Palkovits S, Kapiotis S et al. Bioactivity of enoxaparin in critically ill patients with normal renal function. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74:806-814.
1142. Jochberger S, Mayr V, Luckner G et al. Antifactor Xa activity in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis with standard dosages of certoparin: a prospective, clinical study. *Crit Care.* 2005;9:R541-R548.
1143. Rommers MK, Van der Lely N, Egberts TC et al. Anti-Xa activity after subcutaneous administration of dalteparin in ICU patients with and without subcutaneous oedema: a pilot study. *Crit Care.* 2006;10:R93.
1144. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2015;147:475-483.

1145. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos JC et al. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Crit Care*. 2015;19:396.
1146. Krag M, Perner A, Wetterslev J et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2015;41:833-845. Correspondence: Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Moller MH. *Trials on stress ulcer prophylaxis: finding the balance between benefit and harm*. *Intensive Care Med* 2015b;41:1367-1368. Response: Deane AM, Guyatt GH: 41:1369.
1147. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2018;378:2506-2516.
1148. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1994;330:377-381.
1149. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK et al. Risks and Benefits of Stress Ulcer Prophylaxis for Patients With Severe Sepsis. *Crit Care Med*. 2016;44:e464-e469.
1150. Barletta JF, Bruno JJ, Buckley MS et al. Stress Ulcer Prophylaxis. *Crit Care Med*. 2016;44:1395-1405.
1151. Deane AM, Guyatt GH. Primum non nocere and challenging conventional treatment. *Intensive Care Med*. 2015;41:933-935.
1152. Gallagher J, Killian AJ, Coopersmith CM. Is A Diagnosis of Sepsis Sufficient to Warrant Stress Ulcer Prophylaxis? *Crit Care Med*. 2016;44:1450-1452.
1153. Krag M, Perner A, Wetterslev J et al. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2014;40:11-22.
1154. Krag M, Marker S, Perner A, et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018;379:2199-2208. Editorial: Barkun A, Bardou M: Proton-Pump Inhibitor Prophylaxis in the ICU – Benefits Worth the Risks? 2265-2266.
1155. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013;41:693-705.
1156. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2016;20:120.
- 1156a. Barbateskovic M, Marker S, Granholm A, et al. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamine-2 receptor antagonists in adult intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2019;45:143-158.
1157. Kimmoun A, Novy E, Aucht T et al. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care*. 2015;19:175.
1158. Boyd JH, Walley KR. Is there a role for sodium bicarbonate in treating lactic acidosis from shock. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:379-383.
1159. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest*. 2000;117:260-267.
1160. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371:2309-2319. Correspondence 2015;371:1076-1079.
1161. Velissaris D, Karamouzou V, Ktenopoulos N et al. The Use of Sodium Bicarbonate in the Treatment of Acidosis in Sepsis: A Literature Update on a Long Term Debate. *Crit Care Res Pract*. 2015;2015:605830.
1162. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med*. 1990;112:492-498.
1163. Mathieu D, Neviere R, Billard V et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med*. 1991;19:1352-1356.
- 1163a. El-Solh AA, Abou Jaoude P, Porhomayon J. Bicarbonate therapy in the treatment of septic shock: a second look. *Intern Emerg Med* 2010;5:341-347.

- 1163b. Fang ZX, Li YF, Zhou XQ et al. Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis. *BMC Infect Dis* 2008;8:50.
- 1163c. Jung B, Rimmel T, Le Goff C et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis, and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care* 2011;15:R238.
- 1163d. Kim HJ, Son YK, An WS. Effect of sodium bicarbonate administration on mortality in patients with lactic acidosis: a retrospective analysis. *PloS One* 2013;8:e65283.
1164. Kraut JA, Madias NE. Sodium bicarbonate for severe metabolic acidemia. *The Lancet*. 2018;392:3-4.
1165. Chen X-FY, Ye J-L, Zhu Z-Y. [The use of sodium bicarbonate in stages in treating hypoperfusion induced lactic acidemia in septic shock.]. *Chinese Crit Care Med*. 2013;25:24-27 (Artikel auf chinesisches, englisches Abstract).
1166. Gastmeier P. Kap. 4 Prävention der nosokomialen Sepsis. In: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P et al., editors. *Sepsis und MODS*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 5. Auflage; 2016. p. S. 63 - 71.
1167. Parienti JJ, Mongardon N, Mégarbane B et al. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med*. 2015;373:1220-1229.
1168. Bos LD, Stips C, Schouten LR et al. Selective decontamination of the digestive tract halves the prevalence of ventilator-associated pneumonia compared to selective oral decontamination.[letter]. *Intensive Care Med* 2017;43:1535-1537.
1169. Plantinga NL, de Smet AMGA, Oostdijk EAN et al. Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: individual patient data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:505-513.
1170. Kesecioglu J, Eggimann P. What is new in selective decontamination of the digestive tract. *Intensive Care Med*. 2016;42:1270-1275.
1171. Quintel M, Vasques F, Gattinoni L. Antipathy against SDD is justified: We are not sure. *Intensive Care Med*. 2018;44:1174-1176.
1172. Krueger WA, Heininger A, Unertl KE. Selektive Darmdekontamination in der Intensivmedizin. Grundlagen und aktuelle Bewertung. *Anaesthesist*. 2003;52:142-152.
1173. Janssens U, Burchardi H, Duttge G et al. Therapiezieländerung und Therapiebegrenzung in der Intensivmedizin. (Positionspapier der Sektion Ethik der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin). *DIVI* 2012;3:103-107. *Anaesthesist*. 2013;62:47-52.
1174. Neitzke G, Böll B, Burchardi H et al. Grenzen der Sinnhaftigkeit von Intensivmedizin – Positionspapier der Sektion Ethik der DIVI. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017;112:527-530.
1175. Verrel T. Die Rolle des Rechts bei Behandlungsentscheidungen am Lebensende. In: *Praxisbuch Ethik in der Intensivmedizin* (Hrsg: Salomon F). MWV; Berlin; 2012. S. 95-110.
1176. Beauchamp TLC, JF. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press, New York - Oxford; 2009
1177. Simon A. Patientenverfügung in der Intensiv- und Notfallmedizin. *Intensivmed*. 2010;47:43-48.
1178. Janssens U, Karg O. Sterben am/trotz Beatmungsgerät. *DIVI*. 2012;3:145-155.
1179. Janssens U, Reith S. Der chronisch kritisch kranke Patient aus der Perspektive des Kardiologen. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013;108:267-278.
1180. May A. Der Wille des Patienten in der Intensivmedizin, in: *Praxisbuch Ethik in der Intensivmedizin* (Hrsg.: Salomon F); MWV; Berlin; 3. Auflage 2018; S. 95-107.
1181. Janssens U. Ethik. In: Welte T.(Hrsg) *Handbuch IntensivUpdate 2010*. Med Publico 2010 W, S16\1-16\44.
1182. Bekanntmachungen B. Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Dtsch Ärztebl*. 2011;108:A346-A348.
1183. Rosa R, Ascoli A, Rutzen W et al. Factors associated with hospital anxiety and depression among ICU survivors: a cross sectional study. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3:A369.

1184. Fengler K, Fuernau G, Desch S et al. Gender differences in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:71-78.
1185. Bjarnason-Wehrens B, Held K, Hoberg E et al. Deutsche Leitlinie zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen (DLL-KardReha). *Clinical Research in Cardiology Supplements.* 2007;2:1-54.
1186. Kress JP. Clinical trials of early mobilization of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009;37:S442-S447.
1187. Lipshutz AK, Gropper MA. Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit. *Anesthesiology.* 2013;118:202-215.
1188. Hagel S. Kapitel 27 Allgemeinstation und Rehabilitation. In: *Sepsis und MODS.* (Hrsg: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P; Brunkhorst FM). Springer-Verlag Berlin, Heidelberg; 2016; 5. Auflage; S. 335-341.
1189. Oehmichen F, Pohl M. Kapitel 28 Chronisch kritisch krank – Langzeitfolgen von Sepsis und multipler Organdysfunktion. In: *Sepsis und MODS.* (Hrsg: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P; Brunkhorst FM). Springer-Verlag Berlin, Heidelberg; 2016; 5. Auflage; S. 343-360.
1190. Rosendahl J, Meyer C. Kapitel 20 Posttraumatische Belastungsstörung bei Patienten und Angehörigen. In: *Sepsis und MODS.* (Hrsg: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P; Brunkhorst FM). Springer-Verlag Berlin, Heidelberg; 2016; 5. Auflage; S. 269-276.
1191. Janssens U. Langzeitmorbidity, -letalität und Lebensqualität. In: *Sepsis und MODS.* (Hrsg: Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P; Brunkhorst FM). Springer-Verlag Berlin, Heidelberg; 2016; 5. Auflage; S. 361-375.
1192. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2:369-379.
1193. Parker AM, Sricharoenchai T, Rraparla S et al. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis. *Crit Care Med.* 2015;43:1121-1129.
1194. Schandl A, Bottai M, Hellgren E et al. Gender differences in psychological morbidity and treatment in intensive care survivors--a cohort study. *Crit Care.* 2012;16:R80.
1195. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1873-1879.
1196. Kruger S, Graf J, Kunz D et al. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:718-722.
1197. Maisel AS, McCord J, Nowak RM et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(11):2010-2017.
1198. Shah NR, Bieniarz MC, Basra SS et al. Serum biomarkers in severe refractory cardiogenic shock. *JACC Heart Fail.* 2013;1:200-206.
1199. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 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. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
1200. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012;367:1297-1309.
1201. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37:2999-3058.
1202. Bundesärztekammer BÄK, Kassenärztliche Bundesvereinigung KBV, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage. 2016. AWMF-Register-Nr. nvl-004.

1203. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al, for the PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-548. Editorial: Jarcho J. PIONEERING the In-Hospital Initiation of Sacubitril-Valsartan. 590-591.
1204. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E et al. Wearable Cardioverter-Defibrillator after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2018;379:1205-1215. Correspondence: 2019;380(6):599-601 Editorial: Field ME, Page RL. Another Shock for Sudden Death Prevention after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2018;379(13):1274-1275.
1205. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2060-2066.
1206. Fischbach W, Darius H, Gross M et al. Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs). Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DKG). *Z Gastroenterol*. 2010;48:1156-1163.
1207. Bjarnason-Wehrens B, Mayer-Berger W, Meister ER et al. Einsatz von Kraftausdauertraining und Muskelaufbautraining in der kardiologischen Rehabilitation. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. *Z Kardiol*. 2004;93:357-370.
1208. Hambrecht R. Sport als Therapie. *Herz*. 2004;29:381-390.
1209. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 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. *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
1210. Capomolla S, Febo O, Ceresa M et al. Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day-hospital and usual care. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1259-1266.
1211. Stork S, Faller H, Schowalter M et al. Evidenz-basiertes Krankheitsmanagement bei Herzinsuffizienz (HeartNetCare-HF© Würzburg). *Dtsch Med Wochenschr*. 2009;134:773-776.
1212. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ad hoc Kommission „Gemeinsam Klug Entscheiden“. Manual Entwicklung von Empfehlungen im Rahmen der Initiative Gemeinsam Klug Entscheiden. Version 1., 2016. Verfügbar: <http://www.awmf.org/medizin-versorgung/gemeinsam-klug-entscheiden.html> (Zugriff am 20.12.2018)).

Anhang: Tabellenwerk

Tabelle 5.1.II.

Studien zur Revaskularisation im Infarkt-bedingten kardiogenen Schock

RCTs

Studie: **SHOCK Trial**

Zitat: Hochman et al. N Engl J Med 1999;341:625-634 (6); Hochman et al: JAMA 2001;285:190-192. (137); Hochman et al JAMA 2006;295:2511-2515 (138).

Fragestellung: Vorteil einer frühen Revaskularisation (PTCA oder CABG) vs. medikamentöse Standardtherapie bei IKS-Patienten.

Studienart: prospektiv, multizentrisch, randomisiert.

Randomisierung: Computer via Telefon.

Ort / Zeit: vorwiegend nordamerikanische Zentren / April 1993 – November 1998.

Schock-Kriterien: Symptome und Zeichen der Organhypoperfusion (kühle Peripherie, Oligurie), zusätzlich eines der folgenden Symptome: $RR_{\text{sys.}} \leq 90$ mm Hg für mindestens 30 min. oder Einsatz von Vasopressoren aufgrund einer Hypotonie bei Herzfrequenz ≥ 60 x min^{-1} oder Herzindex $\leq 2,2$ l x min^{-1} x m^{-2} .

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 1492 / 302.

Anteil STEMI: 100 %.

Durchschnitts-Alter / männlich: 65,8 Jahre / 67,9 %.

Studien-Gruppen: „Early Revascularization“: n = 152 ; Initial medical stabilization“: n = 150.

Ergebnis: Frühe Revaskularisation (PCI / CABG) „ja“ vs. „nein“:

→ 30-Tage-Letalität 46,7 % vs. 56,0 % (p = 0,11).

→ 6-Monate-Letalität 50,3 % vs. 63,1 % (p = 0,027).

→ 12-Monate-Letalität 53,3 % vs. 66,4 % (p < 0,04).

→ 6-Jahres-Letalität 67,2 % vs. 81,4 % (p = 0,03).

Kommentar: Einzige valide, nicht vorzeitig wegen mangelnder Rekrutierung abgebrochene RCT (siehe sMASH Trial) zur Bedeutung der frühen Revaskularisation (PTCA oder CABG).

Studie: **SMASH Trial.**

Zitat: Urban P et al. Eur Heart J 1999;20:1030-1038 (139).

Fragestellung: Notfall-Revaskularisation vs. medizinische Standardtherapie bei IK-Patienten.

Studienart: prospektiv, multizentrisch, randomisiert.

Randomisierung: 24 h-Telefon-Randomisierung-Service.

Ort / Zeit: europäische Zentren (Schweiz, Frankreich und Holland) / 1992 – 1996.

Schock-Kriterien: Schock < 48 h nach AMI-Beginn nicht-mechanischer Genese: kardiogener Schock ≥ 30 min. $RR_{\text{sys.}} \leq 90$ mm Hg trotz Inotropika und Flüssigkeitsgabe.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 106 IKS-Patienten, davon n = 55 in der Studie und n = 51 im Register.

Anteil STEMI: 100 %.

Durchschnitts-Alter / männlich: 65 ± 9 Jahre / 67 %.

Studien-Gruppen: Notfall-Revaskularisation: n = 32 (PTCA n = 27, CABG n = 1); medizinische Standardtherapie: n = 23.

Ergebnis: 30-Tage-Letalität: Notfall-Revaskularisationsgruppe 22 / 32 (69 %); Konservative Gruppe 18 / 23 (78 %); p = n.s.

Kommentar: Annahmen: 30-Tage-Letalität 80 % (konservativ) bzw. 50 % (Revaskularisation); α -Fehler 0,05; β -Fehler 0,1; geplanter Patienteneinschluss: 2 x 57 Patienten. Vorzeitiger Abbruch wegen mangelnder Rekrutierung.

Non-RCTs

Studie: **GUSTO-I Trial.**

Zitat: Berger PB et al. Circulation 1999;99:873-878.

Fragestellung: Langzeitprognose von IKS-Patienten und Nutzen der Koronarrevaskularisation.

Studienart: retrospektiv, multizentrisch, non-randomisiert.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: international (1081 Krankenhäuser in 15 Ländern in Nordamerika, Europa, Israel, Australien, Neuseeland) / Dezember 1990 – Februar 1993.

Schock-Kriterien: Killip IV bei Studienbeginn (n = 315) oder – während Hospitalisation (n = 2.657) Killip IV oder kardiogener Schock ($RR_{\text{sys.}} < 90$ mm Hg) für ≥ 1 h, nicht reagibel auf Flüssigkeitsgabe, oder Inotropika für $RR_{\text{sys.}} > 90$ mm Hg.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 37.654 30-Tage-überlebende STEMI-Patienten / 1.321 30-Tage-überlebende IKS-Patienten.

Anteil STEMI: 100 %.

Durchschnitts-Alter / männlich: Median 64,7 Jahre (25/75-Perzentile 51,4; 68,9) / 67 %.

Studien-Gruppen: 578 / 1321 (44 %) der IKS-Patienten hatten eine Revaskularisation: PTCA: 334 (58 %); CABG: 193 (34 %); PTCA + CABG 47 (8 %); 728 / 1321 (56 %) der IKS-Patienten hatten keine Revaskularisation.

Ergebnis: Nach einem Jahr waren 91,7 % der IKS-Patienten der Revaskularisationsgruppe am Leben und 85,3 % der IKS-Patienten der Gruppe ohne Revaskularisation ($p = 00003$). In der Multivariananalyse war die Revaskularisation innerhalb von 30 Tagen unabhängig assoziiert mit einer niedrigeren Ein-Jahres-Letalität (OR 0,6 [95%KI 0,4-0,9]; $p = 0,007$).

Kommentar: Retrospektive Register-Analyse der 30-Tage-überlebenden IKS-Patienten; keine Information zu den im Krankenhaus (<30 Tage) verstorbenen Patienten.

Studie: Lindholm.

Zitat: Lindholm MG et al. Eur J Heart Fail 2003;5:73-79.

Fragestellung: Retrospektive Analyse: invasive Revaskularisation (PTCA) vs. medikamentöse Standardtherapie bei IKS-Patienten.

Studienart: retrospektiv, monozentrisch, nicht-randomisiert.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: Kopenhagen / Juni 1998 – Oktober 200.

Schock-Kriterien: AMI < 6 H; mindestens 1 h Überleben des Patienten nach Ankunft im Krankenhaus; Möglichkeit zur PCI innerhalb von 18 h nach Schockbeginn; Symptome und Zeichen der Organhypoperfusion (kühle Peripherie, Oligurie, $RR_{\text{sys.}} < 90$ mm Hg für mindestens 30 min., oder Einsatz von Vasopressoren aufgrund von Hypotonie bei Herzfrequenz ≥ 60 min⁻¹).

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): gescreent: n = 82.

Anteil STEMI: 100 %; Einweisung der IKS-Patienten aus anderen Krankenhäusern zur Weiterbehandlung.

Durchschnitts-Alter / männlich: 62,3 Jahre / 64 %.

Studien-Gruppen: Koronarangiographie (100 %) + PTCA: n = 24; medikamentöse Standardtherapie: n = 12.

Ergebnis: PTCA-Gruppe vs. Konservative Gruppe: Krankenhaus-Letalität: 21 % vs. 50 % ($p = \text{n.s.}$); 30-Tage-Letalität: 21 % vs. 58 % ($p < 0,05$); Langzeit-Letalität: 29 % vs. 58 % ($p = 0,07$).

Kommentar: retrospektive Analyse; kleine Fallzahl; heterogenes Patientenkollektiv.

Studie: AMIS Plus Register.

Zitat: Jeger RV et al. Ann Intern Med 2008;149:618-626.

Fragestellung: Retrospektive Register-Erfassung zeitlicher Trends bei ACS-bedingtem kardiogenem Schock sowie der Auswirkungen der PCI-Inzidenz auf die Prognose dieser Patienten in 70 der 106 Schweizer Krankenhäuser mit der Möglichkeit kardiologischer Akutbehandlung.

Studienart: retrospektive multizentrische, non-randomisierte Register-Analyse.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: Schweiz / 1997 – 2006.

Schock-Kriterien: Hypotension ($RR_{\text{sys.}} < 90$ mm Hg) und Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (Oligurie, Zyanose, Schweißausbrüche).

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): im Register: 23.696 ACS-Patienten; davon 1977 (8,3 %) mit kardiogenem Schock.

Anteil STEMI: 1.466 (74,9 %).

Durchschnitts-Alter / männlich: mit Schock: 70 ± 12 Jahre / 66,9 %; ohne Schock: 65 ± 13 Jahre / 72,7 %.

Studien-Gruppen: PCI-Häufigkeit bei Patienten mit kardiogenem Schock nahm im zeitlichen Verlauf zu (von 7,6 % auf 65,9 %; $p = 0,010$), und die Krankenhaus-Letalität der Patienten mit kardiogenem Schock nahm im selben Zeitraum ab (von 62,8 % auf 47,7 %; $p = 0,010$).

Ergebnis: Die PCI war unabhängig assoziiert mit dem geringeren Krankenhaus-Letalitätsrisiko aller ACS-Patienten (OR 0,47 [95%KI 0,30 – 0,73]; $p = 0,001$), wohingegen sich keine signifikante Senkung des Krankenhaus-Letalitätsrisiko für Patienten mit kardiogenem Schock fand als auch mit der Entwicklung eines kardiogenen Schocks von ACS-Patienten im Krankenhaus (OR 0,59 [95%KI 0,39-0,89]; $p = 0,012$). In Bezug auf das Krankenhaus-Letalitätsrisiko der Patienten mit kardiogenem Schock bei Aufnahme fand sich keine unabhängige Assoziation.

Kommentar: Retrospektive nationale Registeranalyse. Keine Multivarianzanalyse-Daten für die Korrelation von PCI und IKS-Letalität.

Studie: 3 französische Register (USIC 1995, USIC 2000, FAST-MI).

Zitat: Aissaoui N et al. Eur Heart J 2012;33:2535-2543 ((142).

Fragestellung: Retrospektive Register-Analyse: AMI-Prognose \pm IKS.

Studienart: retrospektiv, multizentrisch (3 Register), nicht randomisiert.

Randomisierung: entfällt .

Ort / Zeit: Frankreich / 1995 – 2000.

Schock-Kriterien: RR_{sys} < 90 mm Hg bei Fehlen einer Hypovolämie und assoziiert mit Zyanose, kalten Extremitäten, Änderungen des mentalen Zustandes, persistierender Oligurie oder kongestiver Herzinsuffizienz.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 7.531 AMI-Patienten, davon 486 Patienten mit IKS.

Anteil STEMI: gesamt: 67 %; mit Schock: 71 %; ohne Schock: 66 %.

Durchschnitts-Alter / männlich: mit IKS: 74 ± 12 Jahre / 61 %; ohne IKS: 66 ± 14 Jahre / 61 %.

Studien-Gruppen: zeitliche Zunahme des PCI-Anteils bei IKS-Patienten: 1995: 20 %, 2000: 40 % und 2005: 50 %.

Ergebnis: In einem Multivarianzmodell war die PCI mit einer verminderten Letalität korreliert (OR 0,38 [95%KI 0,24-0,58]; $p < 0,001$). In Propensity score gematchten Kohorten hatten IKS-Patienten mit PCI-Behandlung eine Einjahres-Letalität von 22 % und diejenigen ohne PCI-Behandlung eine von 40,5 % ($p = 0,001$).

Kommentar: Retrospektive Auswertung dreier großer französischer Register mit Multivarianzanalyse und Propensity-Matching.

Studie: US National Inpatient Sample Database.

Zitat: Bangalore S et al: Am J Med 2015;128:601-608 (131).

Fragestellung: Stellenwert des invasiven (Herzkatheteruntersuchung, PCI, CABG) vs. konservativen Management von IKS-Patienten in „Real World“-Situation.

Studienart: retrospektive, multizentrische, nicht-randomisierte Analyse eines großen nationalen Registers aus den USA.

Randomisierung: entfällt. Datenbankanalysen von Patienten-Entlassungsdaten.

Ort / Zeit: über 1000 US-amerikanische Krankenhäuser / 2002 – 2011.

Schock-Kriterien: Patienten hatten als primäre Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ und als sekundäre Diagnose „kardiogener Schock“. Eine weitergehende Beschreibung des Infarkt-bedingten kardiogenen Schocks wird in der Publikation nicht gegeben.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): Es wurden 60.833 IKS-Patienten erfasst. Mittels Propensity score matching wurden 10.322 IKS-Patienten mit „invasivem“ Management mit 10.322 IKS-Patienten mit „konservativem“ Management verglichen.

Anteil STEMI: 100 %.

Durchschnitts-Alter / männlich: Nach Propensity score matching: „invasive“ Managementgruppe: $73,5 \pm 0,1$ Jahre / 54,6 %; „konservative“ Managementgruppe: $73,9 \pm 0,1$ Jahre / 54,6 %.

Studien-Gruppen: Vergleich der Propensity score gematchten IKS-Gruppen „invasives Management“ vs „konservatives Management“.

Ergebnis: „invasives“ Management vs. „konservatives“ Management: Krankenhaus-Letalität in den jeweiligen Gesamt-Populationen 37,7 % vs. 59,7 % (OR 0,41 [95%KI 0,39-0,43]; $p < 0,0001$); Altersklasse ≥ 75 Jahre: 44,0 % vs. 63,6 % (OR 0,45 [95%KI 0,42-0,49]; $p < 0,0001$); Altersklasse < 75 Jahre: 30,6 % vs. 55,1 % (OR 0,36 [95%KI 0,33–0,39]; $p < 0,0001$).

Kommentar: Daten eines sehr großen US-nationenweiten Registers mit Propensity score matching.

Legende zu Tab. 5.1.II: ACS = akutes Koronarsyndrom; AMI = akuter Myokardinfarkt; CABG = aortokoronare Bypassoperation; IKS = Infarkt-bedingter kardiogener Schock; OR = odds ratio; PCI =

V 190228 AWMF LL Infarkt-bedingter kardiogener Schock Langversion

perkutane Koronarintervention; PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie; RCT = randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 7.4.I.

Perkutane Systeme zur mechanischen Kreislauftunterstützung im kardiogenen Schock

TMU: IABP

Prinzip: LV-Druckentlastung.

Mechanismus: Herzzyklus-abhängige Ballon-Inflation/-deflation.

Insertionstechnik: Aorta thoracalis descendens über A. femoralis.

Kathetergröße (F): 7, 8^a; 7,9^d.

Kanülengröße (F): 8^d.

HZV-Gewinn (l x min⁻¹): ▲.

Anwendungsdauer (Tage): In Tagen^f: Median: 3,0; IQR: 2,0-4,0; Bereich: 1-16.

Pumpengeschwindigkeit (l x min⁻¹): pulsatil, bis 40 ml/Schlag.

Entlastung des linken Ventrikels: +.

Antikoagulation: +.

CE-Zertifizierung: +.

FDA: +.

Relative Kosten: +.

Implantationszeit: +.

Postimplantations-Management-Komplexität: +.

Risiko der Extremitäten-Ischämie: +.

Hämolyse: +.

TMU: TandemHeart™

Prinzip: LV-Volumen-Entlastung.

Mechanismus: kontinuierliche Zentrifugal-Pumpe.

Insertionstechnik: Aspiration im LA transseptal über V. femoralis; Reperfusion über A. fem.

Kathetergröße (F):

Kanülengröße (F): 21 v.^{b,d}; 12-19 a.^{b,d}.

HZV-Gewinn (l x min⁻¹): 3,5 – 4.

Anwendungsdauer (Tage): bis 14 Tage^b.

Pumpengeschwindigkeit (U x min⁻¹): max. 7.500.

Entlastung des linken Ventrikels: ++.

Antikoagulation: +++.

CE-Zertifizierung: +.

FDA: +.

Relative Kosten: +++++

Implantationszeit: +++.

Postimplantations-Management-Komplexität: ++++.

Risiko der Extremitäten-Ischämie: +++.

Hämolyse: ++.

TMU: Impella 2,5™

Prinzip: LV-Volumen-Entlastung.

Mechanismus: kontinuierliche mikroaxiale Pumpe.

Insertionstechnik: Katheter retrograd über Aokl in LV, positioniert über A. femoralis.

Kathetergröße (F): 9^{b,d}.

Kanülengröße (F): 12^b, 13^d, Pumpenmotor: 12^a.

HZV-Gewinn (l x min⁻¹): bis zu 2,5.

Anwendungsdauer (Tage): ≤ 4 Tage^a/10 Tage^b.

Pumpengeschwindigkeit (U x min⁻¹): max. 51.000

Entlastung des linken Ventrikels: +.

Antikoagulation: +.

CE-Zertifizierung: +.

FDA: +.

Relative Kosten: +++.

Implantationszeit: ++.

Postimplantations-Management-Komplexität: ++.

Risiko der Extremitäten-Ischämie: ++.
Hämolyse: ++.

TMU: Impella 5,0™.

Prinzip: LV-Volumen-Entlastung.

Mechanismus: kontinuierliche mikroaxiale Pumpe.

Insertionstechnik: Katheter retrograd über Aokl in LV, positioniert über A. femoralis(chir.) oder A. axillaris.

Kathetergröße (F): 9^b.

Kanülengröße (F): 21^b, Pumpenmotor: 21^a.

HZV-Gewinn (l x min⁻¹): bis zu 5.

Anwendungsdauer (Tage): ≤ 4 Tage^a/10 Tage^b.

Pumpengeschwindigkeit (U x min⁻¹): max. 33.000.

Entlastung des linken Ventrikels: ++.

Antikoagulation: +.

CE-Zertifizierung: +.

FDA: +.

Relative Kosten: ++++.

Implantationszeit: ++++.

Postimplantations-Management-Komplexität: ++.

Risiko der Extremitäten-Ischämie: ++.

Hämolyse: +++.

TMU: ImpellaCP®

Prinzip: LV-Volumen-Entlastung.

Mechanismus: kontinuierliche mikroaxiale Pumpe.

Insertionstechnik: Katheter retrograd über Aokl in LV, positioniert über A. femoralis.

Kathetergröße (F): 9^{b,d}.

Kanülengröße (F): 14^{b,d}, Pumpenmotor: 14^a.

HZV-Gewinn (l x min⁻¹): 3,8.

Anwendungsdauer (Tage): ≤ 4 Tage^a/10 Tage^b.

Pumpengeschwindigkeit (U x min⁻¹): max. 51.000.

Entlastung des linken Ventrikels: +(+).

Antikoagulation: +.

CE-Zertifizierung: +.

FDA: +.

Relative Kosten: ++++.

Implantationszeit: ++.

Postimplantations-Management-Komplexität: ++.

Risiko der Extremitäten-Ischämie: ++.

Hämolyse: +++.

TMU: ImpellaRP®.

Prinzip: RV-Volumenentlastung.

Mechanismus: kontinuierliche mikroaxiale Pumpe.

Insertionstechnik: Katheter antegrad in A. pulmonalis, positioniert über V. femoralis.

Kathetergröße (F): 9^a.

Kanülengröße (F): Pumpenmotor: 22^a.

HZV-Gewinn (l x min⁻¹): > 4.

Anwendungsdauer (Tage): bis 14 Tage.

Pumpengeschwindigkeit (U x min⁻¹): max. 33.000.

Entlastung des linken Ventrikels: neutral bis Belastung.

Antikoagulation: +.

CE-Zertifizierung: +.

FDA: +.

Relative Kosten: ++++.

Implantationszeit: ++.

Postimplantations-Management-Komplexität: ++.

Risiko der Extremitäten-Ischämie: Ø.
Hämolyse: ++.

TMU: HeartMatePHP.

Prinzip: LV-Volumenentlastung.

Mechanismus: kontinuierliche mikroaxiale Pumpe.

Insertionstechnik: Katheter retrograd über Aokl in LV, positioniert über A. femoralis.

Kathetergröße (F): 14^e.

Kanülengröße (F): 24^e.

HZV-Gewinn (l x min⁻¹): > 4 (maximal 5).

Anwendungsdauer (Tage): < 1 Tag.

Pumpengeschwindigkeit (U x min⁻¹): max. 20.500.

Entlastung des linken Ventrikels: ++.

Antikoagulation: +.

CE-Zertifizierung: + (für Hochrisiko-PCI).

FDA: nein

Relative Kosten: +++.

Implantationszeit: +.

Postimplantations-Management-Komplexität: ++.

Risiko der Extremitäten-Ischämie: ++.

Hämolyse: ++.

TMU: iVAC2L.

Prinzip: LV-Volumenentlastung.

Mechanismus: pulsatile Membranpumpe.

Insertionstechnik: Katheter retrograd über Aokl in LV, positioniert über A. femoralis.

Kathetergröße (F): 11(erweiterbar)^b, 17^d.

Kanülengröße (F): 17^b.

HZV-Gewinn (l x min⁻¹): 1,5.

Anwendungsdauer (Tage): 24 h^a /21 Tage^b.

Pumpengeschwindigkeit (U x min⁻¹): max. 20.500.

Entlastung des linken Ventrikels: +.

Antikoagulation: +.

CE-Zertifizierung: +.

FDA: nein.

Relative Kosten: ++.

Implantationszeit: ++.

Postimplantations-Management-Komplexität: ++.

Risiko der Extremitäten-Ischämie: +++.

Hämolyse: +.

TMU: ECLS / ECMO kontinuierlich vs. synchronisiert (iCOR).

Prinzip: extrakardiales HZV inkl. Membran-Oxygenierung.

Mechanismus: kontinuierliche Membranpumpe vs. pulsatile Diagonalpumpe.

Insertionstechnik: Aspiration im rechten Vorhof über V. femoralis; Reperfusion über A. femoralis.

Kathetergröße (F):

Kanülengröße (F): 17-21 venös^b, 16-19 arteriell^b 22-30 venös^c, 17-21 arteriell^c, 17-23 venös^d, 16-19 arteriell^d vs. 17-21 venös^d, 16 arteriell^d (ggfs. 12)^d.

HZV-Gewinn (l x min⁻¹): max. 7,0 vs. ♦.

Anwendungsdauer (Tage): bis 7 Tage.

Pumpengeschwindigkeit (U x min⁻¹): max. 5.000.

Entlastung des linken Ventrikels: deutliche Belastung.

Antikoagulation: +++.

CE-Zertifizierung: +.

FDA: +.

Relative Kosten: +(+).

Implantationszeit: ++.

Postimplantations-Management-Komplexität: +++.

Risiko der Extremitäten-Ischämie: +++.

Hämolyse: ++.

Legende zu Tabelle 7.1.I: . *mehrere Anbieter; ♦ Erhöhung des MAP durch Blutfluss und „Surplus Hemodynamic Energy“ (SHE); ♠ In der randomisierten IABP-SHOCK-Studie keine signifikante HZV/HI-Steigerung(389, 390); in der Literatur werden HZV-Steigerungen von 0,3 – 0,5 – 1,0 L/min beschrieben, allerdings basierend auf den Ergebnissen nicht-randomisierter Studien; ^aProduktinformation; ^b(141); ^c(449); ^d(467); ^eIABP-SHOCK-II-Studie(4). A. = Arteria; Aokl = Aortenklappe; CE = conformité européenne; ECLS = “extracorporeal life support system”, synonym: ECMO = extrakorporeale Membranoxygenierung und ECLS = “extracorporeal cardiac life support”; F = “French”; FDA = “Food and Drug Administration”; HZV = Herzzeitvolumen; IABP = intraaortale Ballonpulsation; LV = linker Ventrikel; max. = maximal; TMU: Temporres Mechanisches Unterstützungssystem; U = Umdrehungen; V. = Vena. “Surplus hemodynamic energy” (SHE) ist die extra-hämodynamische Energie, generiert durch ein pulsatile Device bei Erreichen einer adäquaten Pulsatilität.

Zu **TandemHeart™**: Das TandemHeart™ gibt es auch in einer rechtsventrikulären Konfiguration(492, 493).

Zu **Impella RP®**: Die Impella RP® wird perkutan über die V. femoralis eingeführt und mit der Kanülenspitze in die Pulmonalarterie gelegt. Blut wird aus dem Inlet-Bereich (in der V. cava inferior) durch die Kanüle in die Pulmonalarterie gepumpt, um so den rechten Ventrikel – z.B. bei Rechtsherzinfarkt - zu entlasten(493, 494).

Zu **HeartMate PHP™**: HeartMate PHP™ ist ein axialer Pumpenkatheter, der durch einen 14F-Katheter perkutan in die A.femoralis eingeführt und über die Aortenklappe im linken Ventrikel positioniert wird. Die Kanülengröße beträgt 24F(495).

In der Tabelle nicht aufgeführt sind zwei mittels Sternotomie implantierbare uni- oder biventrikuläre Herzunterstützungssysteme, das **CentriMag™**(58, 496–498) und das **Abiomed™**(58, 493). Zu **iVAC 2L®**: Die parakorporale pulsative iVAC 2L®-Pumpe wird perkutan über die Leistenarterie eingeführt und ermöglicht eine pulsatile Unterstützung von max. 2,8 L x min⁻¹: in der Systole wird Blut aus dem linken Ventrikel über das Katheterlumen in die Membranpumpe gesaugt, und in der Diastole wirft die Pumpe das Blut durch den Katheter über eine Katheterklappe in die Aorta ascendens aus. Das System entlädt damit den linken Ventrikel durch aktive Aspiration und initiiert quasi einen zusätzlichen Herzschlag mit Gegenpulsation in der Aorta ascendens unter Nutzung einer IABP-Konsole(495), vergleichbar der IABP. Bei Einsatz im Rahmen von Hochrisiko-Koronarinterventionen wurde ein Device-Fluss von 1,4 L x min⁻¹ erzielt (499). Über den Einsatz bei IKS ist bisher nicht berichtet worden. Ergänzt in Anlehnung an(141, 377, 380, 449, 467).

Tabelle 8.3.I.

Studien mit reanimierten Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock und frühzeitiger PCI (siehe Empfehlung 8.3.4.A.)

RCTs: ∅

Non-RCTs

Studie: **Hollenbeck.**

Zitat: (672).

Fragestellung: Einfluss einer frühen HKU auf das Überleben bei Non-STEMI Patienten nach OHCA.

Studienart: retrospektive Beobachtungsstudie.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: USA / Januar 2005 – November 2011.

Schock-Kriterien: erfüllt bei 86 / 296 (32,7 %) der Patienten.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 754 / 269.

Anteil STEMI: 156 / 754 (20,7 %); STEMI-Patienten wurden in die Auswertung nicht eingeschlossen.

Durchschnitts-Alter / männlich: 60 Jahre / 71 %.

Neurologischer Score: CPC

Therapeutische Hypothermie (TH): 100 %

Studien-Gruppen: frühe HKU (n = 122, PCI bei 40 / 122 = 32,8 %) vs. späte HKU (n = 41, PCI bei 16/41 = 39 %).

Ergebnis: frühe HKU korreliert mit signifikant geringerer Krankenhaus-Letalität (OR 0,35 [95%KI 0,18 – 0,70]; p = 0,003).

Kommentar: Multivarianz-Analyse.

Studie: **Bro-Jeppes.**

Zitat: (663)

Fragestellung: Notwendigkeit einer frühen HKU / PCI bei Patienten nach OHCA.

Studienart: retrospektiv.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: Dänemark / Juni 2004 – Dezember 2010.

Schock-Kriterien: Patienten mit kardiogenem Schock nicht in die analyse eingeschlossen.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 592 / 360.

Anteil STEMI: n = 116 (32,2 %).

Durchschnitts-Alter / männlich: 61 Jahre / 81 %

Neurologischer Score: CPC

Therapeutische Hypothermie: n = 324 (90 %)

Studien-Gruppen (TH): PCI bei 91 % der STEMI-Patienten; PCI bei 56 % der Non-STEMI-Patienten

Ergebnis: Hoher Anteil signifikanter Koronarläsionen (93 %) bei STEMI-Patienten; 30 Tage-Überleben 65 %.

Kommentar: Akut-HKU / PCI bei Non-STEMI-Patienten bringt keinen Vorteil.

Studie: **Callaway.**

Zitat: (662).

Fragestellung: Einfluss einer frühen HKU / PCI auf das Überleben nach OHCA.

Studienart: Sekundär-Analyse eines Multicenter-Trial (ROC-PRIMED).

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: US-amerikanische Zentren / Juni 2007 – Oktober 2009.

Schock-Kriterien: keine Angaben

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 16.85 / 3.981

Anteil STEMI: n = 573 (17,5 %).

Durchschnitts-Alter / männlich: 67 Jahre / 63,8 %.

Neurologischer Score: Modifizierter Rankin-Score.

Therapeutische Hypothermie (TH): n = 1.565 (39,3 %).

Studien-Gruppen: STEMI-Patienten: HKU / PCI / Lyse bei 76,3 %; übrige OHCA-Patienten: HKU / PCI / Lyse bei 15,2 %

Ergebnis: Frühe HKU und Koronarperfusion verbessert Überleben und neurologisches Outcome.

Kommentar: Ø

Studie: Garcia-Tejada.

Zitat: (655).

Fragestellung: Assoziation zwischen EKG-Veränderungen und Koronarbefund bei Patienten nach OHCA.

Studienart: Retrospektive Kohorten-Studie.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: Spanien / Januar 2005 – Dezember 2012.

Schock-Kriterien: keine Angaben.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 167 / 84.

Anteil STEMI: n = 49 (58 %).

Durchschnitts-Alter / männlich: 59 Jahre / 79 %.

Neurologischer Score: CPC

Therapeutische Hypothermie (TH): 36 %

Studien-Gruppen: PCI bei 40 / 49 (81 %) der STEMI-Patienten; bei 38/40 (95 %) erfolgreich

Ergebnis: Koronar-Obstruktion bei 44 / 49 (89 %) der STEMI-Patienten; Koronar-Okklusion bei 41 / 49 (83 %) der STEMI-Patienten; Krankenhaus-Überlebensrate bei STEMI-Patienten 73 %.

Kommentar: Prädiktoren für akute Koronarokklusion: Thoraxschmerz, initial schockbarer Rhythmus, ST-Hebung im Post-ROSC-EKG.

Studie: Strote.

Zitat: (658).

Fragestellung: Vergleich der frühen HKU (< 6 h) vs. der späten HKU (> 6 h) vs. keiner HKU bei Patienten nach OHCA infolge KF / VT hinsichtlich des Überlebens.

Studienart: Retrospektive Kohortenstudie.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: USA / Januar 1999 – Dezember 2002

Schock-Kriterien: keine Angaben.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 240 / 240.

Anteil STEMI: n = 82 (34,2 %).

Durchschnitts-Alter / männlich: 66 Jahre / 73,3 %.

Neurologischer Score: nein.

Therapeutische Hypothermie (TH): nein.

Studien-Gruppen: Patienten mit früher HKU pe (n = 61) vs. Patienten mit später bzw. keiner HKU (n = 179).

Ergebnis: Höhere Überlebensrate in der Gruppe mit früher HKU vs. später / keiner HKU (72 % vs. 49 %).

Kommentar: ST-Hebung im EKG bei 75 % (46 / 61) der Patienten mit früher HKU und bei 20 % (36 / 179) der Patienten mit später / keiner HKU

Studie: Tagami.

Zitat: (657).

Fragestellung: Einfluss „Post Resuscitation Care“ (PCI und / oder TH) nach OHCA infolge Kammerflimmerns – Veränderungen über einen Fünf-Jahres-Zeitraum.

Studienart: Retrospektive Register-Analyse (nationale Datenbank).

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: Japan / Juli 2008 – Dezember 2012

Schock-Kriterien: keine angaben

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 62.209 / 3.413

Anteil STEMI: keine Angabe.

Durchschnitts-Alter / männlich: > 60 Jahre / 76,7 %.

Neurologischer Score: nein.

Therapeutische Hypothermie (TH): 2008: TH bei 13,8 % der Patienten; 2012: TH bei 322,4 5 der Patienten.

Studien-Gruppen: PCI-Behandlung: 2008 13 % vs. 2012 20,6 %.

Ergebnis: Signifikante Assoziation der 30-Tage-Letalität mit „Post Resuscitation Care“.

Kommentar: Multiple Propensity Score Analysen.

Studie: Dumas.

Zitat: (658).

Fragestellung: Einfluss von PCI und TH auf Langzeitüberleben nach OHCA.

Studienart: retrospektiv, Kohortenstudie.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: Frankreich, USA / Januar 2001 – Dezember 2009.

Schock-Kriterien: keine Angaben.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 5.958 / 1.001

Anteil STEMI: n = 217 (21,7 %).

Durchschnitts-Alter / männlich: 61 Jahre / 69,1 %.

Neurologischer Score: keine Angabe.

Therapeutische Hypothermie (TH): n = 245 (24,5 %).

Studien-Gruppen: Patienten mit PCI-Behandlung (n = 384) vs. Patienten ohne PCI-Behandlung.

Ergebnis: PCI verbessert 5-Jahres-Überleben (78,7 % vs. 54,5 %); TH verbessert 5-Jahres-Überleben (77,5 % vs. 60,4 %).

Kommentar: retrospektive Analyse einer Kohorte.

Studie: Larsen.

Zitat: (652).

Fragestellung: Verbessert eine frühe HKU mit – bei Indikation - mit PCI das Überleben nach OHCA.

Studienart: 32 nicht-randomisierte Studien (systematischer Review), davon 10 Vergleichsstudien PCI ja / nein (Studiengruppen) und 22 Fallserien. Meta-Analyse beinhaltet die 10 Vergleichsstudien.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: Literatursuche / Literatur-Recherche erfolgte im Mai 2012

Schock-Kriterien: keine Angaben.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): Screening: 1313 Publikationen / in Meta-Analyse eingeschlossen: 3.103 Patienten.

Anteil STEMI: je nach Studie bei 12 % bis 54 %.

Durchschnitts-Alter / männlich: keine Angaben.

Neurologischer Score: keine Angaben.

Therapeutische Hypothermie (TH): TH je nach Studie bei 0 % bis 100 %.

Studien-Gruppen:

Ergebnis:

Kommentar:

Legende zu Tab. 8.3.I.: CPC = „cerebral performance category“; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung; HKU = Herkatheteruntersuchung; HT = Hypothermie; J. = Jahre k.A. = keine Angaben; KF=Kammerflimmern, Non-STEMI = Non-ST-Strecken-Hebungs-Infarkt; OHCA = „out-of-hospital cardiac arrest“; (p)PCI = (primäre) perkutane Koronarintervention, ROSC = „return of spontaneous circulation“; STEMI = ST-Strecken-Hebungs-Infarkt; TH = therapeutische Hypothermie; VT=ventrikuläre Tachykardie.

Tabelle 8.3.II.

Studien zum „Zielgerichteten Temperatur-Management“ („Targeted Temperature Management“, TTM, früher „Therapeutische Hypothermie“) bei komatösen Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation (siehe Empfehlungen 8.3.5.A. und 8.3.5.B.)

RCTs:

Studie: Meta-Analyse zweier RCTs: RAPID MI-ICE und CHILL-MI.

Zitat: (701)

Fragestellung: Einfluss einer raschen Kühlung mittels einer Kombination aus kalter Kochsalzlösung und endovaskulärer Kühlung (CHILL-MI) bzw. rascher intravaskulärer Kühlung (RAPID-MI-ICE) auf die Infarktgröße (MRT) bei PCI-behandelten STEMI-Patienten.

Studienart: Meta-Analyse zweier RCTs; beide RCTs waren als prospektive, randomisierte, verblindete Endpunkt-Studien durchgeführt worden.

Randomisierung: CHILL-MI: Computer-generierte Blockbildung und Stratifizierung pro Studienzentrum; nach Erhalt der Zustimmung zur Studienteilnahme: RAPID MI-ICE und CHILL-MI: Information zur Gruppen-Zuordnung in verschlossenem, nicht-transparentem Umschlag; 1:1-Randomisierung.

Ort / Zeit: 9 Zentren in 4 europäischen Ländern (Schweden, Dänemark, Österreich, Slowenien / März 2007 – Oktober 2009 ((RAPID MI-ICE); Juli 2011 – März 2013 (CHILL-MI).

Schock-Kriterien: keine Angaben.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 140 Patienten (20 Patienten der RAPID MI-ICE Studie und 120 Patienten der CHILL-MI Studie) / 138 Patienten (18 Patienten der RAPID MI-ICE Studie und 120 Patienten der CHILL-MI Studie).

Anteil STEMI: n = 138 / 138 (100 %).

Studien-Gruppen: TH-Gruppe: n = 70; Kontroll-Gruppe: n = 68.

Durchschnitts-Alter / männlich: TH-Gruppe: 58 Jahre / 79 %; Kontroll-Gruppe: 59 Jahre / 85 %.

Neurologischer Score: keine Angaben.

Therapeutische Hypothermie (TH): Kontroll-Gruppe 0 /68 (0 %). TH-Gruppe: 70 / 70 (100 %), die Ühlung wurde vor PCI begonnen und für 1 – 3 Stunden nach der Reperfusion fortgeführt, mit einer Zieltemperatur von 33 % und einer erreichten Körperkerntemperatur im Mittel von 34,7 °C;

Reperfusion: Erfolgreiche PCI: 97 % der Gesamtpopulation; TIMI 3 Fluss: 66 / 70 (94 %) in der TH-Gruppe und 62 / 68 (91 %) der Kontrollgruppe.

Ergebnis: Primärer Endpunkt IS / MaR: mittels MRT quantifizierte Infarktgröße IS in Prozent des gefährdeten Myokard (MaR) nach 4 ± 2 Tagen. TH führt zur **Reduzierung der Infarktgröße**, gemessen als IS / MaR (relative Risikoreduktion 15 %; Median 40,5 vs. 59,0; IQR 28,0 – 57,6 vs. 36,8 – 63,8; p = 0,046). TH führte besonders bei **Patienten mit großen Vorderwandinfarkten (0 – 4 h)** zu einer Reduktion des IS / MaR (relative Risikoreduktion 31 %; Median 40,5 vs. 59; IQR 28,8 – 51,9 vs. 45,0 – 67,8; p = 0,01). Letalität: Keiner der Patienten in beiden Gruppen ist verstorben. TH reduzierte das **Auftreten einer Herzinsuffizienz** (2 vs. 11; p = 0,009). Patienten mit einem **hohen MaR (> 30 % des linken Ventrikels)** hatten in der TH-Gruppe (n = 42/70) im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (37 /68) eine signifikante Reduktion des IS/MaR (Median 40,5 vs. 55,1; IQR 27,0 – 57,6 vs. 41,1 – 64,4; p = 0,03), nicht aber diejenigen Patienten (TH-Gruppe; n = 15; Kontrollgruppe : n = 19) mit einem MaR < 30 % (Median 35,8 vs 38,4; IQR 28,3 – 57,5 vs 27,4 – 59,7; p = 0,50).

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass eine ein- bis dreistündige Kühlung bei mittels PCI-behandelten STEMI-Patienten zu einer Reduktion der Infarktgröße und des Auftretens einer Herzinsuffizienz führt, besonders bei Patienten mit großen Infarkten.

Studie: Target Temperature Management 33 °C versus 3°C after Out-of-Hospital Cardiac Arrest (TTM) Trial .

Zitat: (670).

Fragestellung: Vergleich einer TH mit Zieltemperatur 33 °C vs. 36°C bei komatösen OHCA-Patienten.

Studienart: prospektiv, multizentrisch, randomisiert, kontrolliert.

Randomisierung: zentrale Registrierung mit Computer-generierter Zuordnungs-Sequenz.

V 190228 AWMF LL Infarkt-bedingter kardiogener Schock Langversion

Ort / Zeit: 36 Intensivstationen in Europa und Australien / November 2010 – Januar 2013.

Schock-Kriterien: Patienten im zirkulatorischen Schock: 33°C-TH-Gruppe: 70 / 473 (15 %); 36°C-TH-Gruppe: 67 / 466 (14 %).

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 950 komatöse OHCA-Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und davon 476 Patienten in die 33°C-TH-Gruppe und 474 Patienten in die 36°C-TH-Gruppe randomisiert. 939 Patienten wurden in die Primäranalyse eingeschlossen.

Anteil STEMI: 33°C-TH-Gruppe: 190 / 473 (40 %); 36°C-TH-Gruppe: 194 / 466 (42 %).

Durchschnitts-Alter / männlich: 33°C-TH-Gruppe: 64 ± 12 Jahre / 83 %; 36°C-TH-Gruppe 64 ± 13 Jahre / 79 %.

Neurologischer Score: CPC.

Therapeutische Hypothermie (TH): 470 / 473 der 33°C-TH-Gruppe und 462 / 466 der 36°C-TH-Gruppe.

Studien-Gruppen: TH für 28 h mit nachfolgender Aufwärmung um je 0,5 °C pro Stunde auf 37°C bei komatösen OHCA-Patienten. 33°C-TH-Gruppe: n = 473; 36°C-TH-Gruppe 466 Patienten.

Reperfusion: Gesamte Gruppe: Koronarangiographie: 588 / 939 (63 %); PCI: 410 / 939 (44 %); CABG 10 / 939 (1 %); Thrombolyse 20 / 939 (2 %); **33°C-TH-Gruppe:** Koronarangiographie: 299 / 473 (63 %); PCI: 198 / 473 (42 %); CABG 5 / 473 (1 %); Thrombolyse 10 / 473 (2 %); **36°C-TH-Gruppe:** Koronarangiographie: 289 / 466 (63 %); PCI: 212 / 466 (45 %); CABG 5 / 466 (1 %); Thrombolyse 10 / 473 (2 %);

Ergebnis: Bei Studienende waren 235 / 473 (50%) der Patienten der 33°C-TH-Gruppe und 225 / 466 (48%) der Patienten in der 36°C-TH-Gruppe verstorben (HR 1,06 [95%KI 0,89-1,28]; p = 0,51). Nach 180 Tagen waren 54 % der Patienten in der 33°C-TH-Gruppe verstorben oder hatten einen ungünstigen neurologischen Status (CPC 3-4-5), und in der 36°C-TH-Gruppen waren dies 52 % (RR 1,02 [95%KI 0,88-1,16]; p = 0,78).

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass komatöse OHCA-Patienten mit mutmaßlich kardialer Ursache von einer TH mit 33 °C kein besseres Outcome erzielen als von einer TH mit 36°C.

Studie: Substudie des TTM Trial (Kognitive Dysfunktion).

Zitat: (693).

Fragestellung: Kognitive Funktion der überlebenden komatösen OHCA-Patienten bei 33 % TH und 36 % TH im Vergleich.

Studienart: Prädefinierte Substudie des TTM-Trial

Randomisierung: zentrale Registrierung mit Computer-generierter Zuordnungs-Sequenz.

Ort / Zeit:

Schock-Kriterien:

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n):

Anteil STEMI:

Durchschnitts-Alter / männlich:

Neurologischer Score:

Therapeutische Hypothermie (TH):

Studien-Gruppen: 287 der 652 180-Tage-überlebende, initial komatöse OHCA-Patienten des TTM Trial, aufgeteilt in die 33°C-TH-Gruppe (n = 148) und in die 36°C-TH-Gruppe (n = 139) unterzogen sich einer Testung der kognitiven Funktion (Rivermead Behavioural Memory Test; Symbol Digit Modalities Test). Als gematchte Kontrollgruppe dienten 119 hospitalisierte STEMI-Patienten ohne Herzstillstand.

Reperfusion: siehe TTM Trial

Ergebnis: Die Hälfte der überlebenden OHCA-Patienten hatte eine kognitive Beeinträchtigung, in den meisten Fällen gering ausgeprägt, ohne Unterschied in den 33°C- und 36°C-TH-Gruppen (p = 0,30). Im Vergleich zu den STEMI-Patienten ohne Herzstillstand der Kontrollgruppe hatten die Patienten der Therapiegruppen eine stärkere Beeinträchtigung des Aufmerksamkeits- und mentalen Grades als die Kontrollpatienten, nicht aber in Bezug auf Erinnerungs- und Funktionsleistung.

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass die kognitive Funktion überlebender, initial komatöser und mit TH behandelter OHCA-Patienten in der 33°C-TH- und der 36°C-TH-Gruppe vergleichbar ist. Eine kognitive Dysfunktion TH-behandelter wie bei TH-behandelten OHCA-Patienten ist auch in gematchten STEMI-Patienten ohne Herzstillstand häufig.

Studie: Pittl.

Zitat: (709).

Fragestellung: Wirksamkeit der invasiven (Coolgard®) vs. Oberflächenkühlung (ArcticSun®) im Vergleich bei ROSC-Patienten.

Studienart: prospektive, randomisierte, monozentrische Studie.

Randomisierung: Computer-generierte Zufalls-Zuordnung.

Ort / Zeit: Deutschland (Leipzig) / April 2008 – August 2009.

Schock-Kriterien: keine Angaben. CG-Gruppe: 38 / 40 (95,0 %) erhielten Vasopressoren und 16 / 40 (40 %) eine IABP; AS-Gruppe: 33 / 40 (82,5 %) erhielten Vasopressoren und 16 / 40 (40 %) eine IABP

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 198 Patienten mit ROSC nach SCA gescreent / 80 Patienten in Studie eingeschlossen: CG-Gruppe (Coolgard, invasive Kühlung): n = 40; AS-Gruppe (ArcticSun – Oberflächenkühlung): n = 40.

Anteil Akuter Herzinfarkt: CG-Gruppe: 16 / 40 (40 %); AS-Gruppe: 27 / 40 (67,5 %); p = 0,02.

Durchschnitts-Alter Mittelwert (Standardabweichung) / männlich: CG-Gruppe: 63,7 Jahre (11,4 Jahre); AS-Gruppe: 60,4 Jahre (11,2 Jahre); p = 0,23.

Neurologischer Score: CPC

Therapeutische Hypothermie (TH): n = 78 (100 %).

Studien-Gruppen: CG-Gruppe (Coolgard, invasive Kühlung): n = 39; AS-Gruppe (ArcticSun – Oberflächenkühlung): n = 39.

Reperfusion: CG-Gruppe: HKU (Koronarangiographie): 31 / 40 (77,5 %) / PCI 16 / 40 (40,0 %) / AS-Gruppe: HKU (Koronarangiographie): 30 / 40 (75 %) p = 0,99; PCI 25 / 40 (62,5 %) p = 0,07.

Ergebnis: Das neurologische und klinische Outcome war in beiden Gruppen - CG-Gruppe (invasive Kühlung) und AS-Gruppe (Oberflächenkühlung) - nicht signifikant unterschiedlich, ebensowenig die NSE-Werte nach 72 h. Die Zieltemperatur der Kühlung von 33,0 °C wurde in der CG-Gruppe mit invasiver Kühlung stabiler aufrechterhalten als in der AS-Gruppe mit Oberflächenkühlung (33,0 °C vs. 32,7 °C; p < 0,001). Blutungskomplikationen waren in der CG-Gruppe häufiger als in der AS-Gruppe (17 / 40 (43,6 %) vs. 7 / 40 (17,9 %); p = 0,03).

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass die invasive Kühlung Vorteile im Vergleich zur Oberflächenkühlung hat in Bezug auf das Temperaturmanagement, dass aber in prognostischer Sicht keines der beiden Verfahren signifikante Vorteile aufwies.

Non-RCTs

Studie: Dumas.

Zitat: (658).

Fragestellung: Einfluss von PCI und TH bei nicht-traumatischen OHCA-Patienten.

Studienart: retrospektiv, monozentrisch, Kohortenstudie.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: 13 US-Krankenhäuser mit Akutkardiologie, angeschlossen an ein Metropoli-Rettungs-System.

Schock-Kriterien: keine Angaben.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): gescreent: 5.958 OHCA-Patienten mit Behandlung durch das prähospitalen Rettungssystem / eingeschlossen: diejenigen 1.001 OHCA-Patienten, welche das Krankenhaus lebend verlassen konnten.

Anteil STEMI: von den 306 pPCI-Patienten (PCI < 6 h) hatten 217 (70,9 %) ein Erst-EKG mit ST-Streckenhebung.

Durchschnitts-Alter / männlich:

Neurologischer Score: CPC

Therapeutische Hypothermie (TH): Zieltemperatur < 34 °C. TH-Gruppe 245 / 941 komatöse OHCA-Patienten (26,0 %). pPCI- plus TH-Gruppe: 86 / 941 (9,1 %).

Studien-Gruppen: Zielgruppe: diejenigen 1.001 OHCA-Patienten, welche aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten; PCI-Gruppe: 384 / 1.001 (38,4 %), davon 306 / 384 (80 %) innerhalb der ersten 6 Stunden; TH-Gruppe 245 / 941 komatöse OHCA-Patienten (26,0 %). pPCI- plus TH-Gruppe: 86 / 941 (9,1 %).

Reperfusion: PCI-Gruppe: 384 / 1.001 (38,4 %), davon 306 / 384 (80 %) innerhalb der ersten 6 Stunden.

Ergebnis: 85 % der 1.001 OHCA-Patienten, welche aus dem Krankenhaus lebend entlassen werden konnten, hatten ein gutes neurologisches Outcome (CPC 1 – 2). **5-Jahres-Überleben der PCI-Gruppe** vs. der Non-PCI-Gruppe: 78,7 % vs. 54,4 % ($p < 0,001$); nach Confounder-Adjustierung HR 0,46 [95%KI 0,34 – 0,61], $p < 0,001$; **5-Jahres-Überleben der TH-Gruppe** vs. der Non-TH-Gruppe: 77,5 % vs. 60,4 % ($p < 0,001$); nach Confounder-Adjustierung HR 0,70 [95%KI 0,50-0,97], $p = 0,04$.
Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass PCI und TH einen nachhaltigen, über die Krankenhausentlassung hinaus anhaltenden positiven Prognoseeffekt haben.

Studie: Get With the Guidelines-Resuscitation Registry.

Zitat: 696).

Fragestellung: Einfluss der TH auf das Überleben nach In-Hospital-CA.

Studienart: retrospektive, multizentrische Registerstudie.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: 355 Krankenhäuser in den USA /März 2002 – Dezember 2014

Schock-Kriterien: keine Angaben.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 117.005 / 26.183.

Anteil STEMI: keine Angaben.

Durchschnitts-Alter / männlich: 63 Jahre / 56 %.

Neurologischer Score: CPC

Therapeutische Hypothermie (TH): 6 % der Studienpatienten.

Studien-Gruppen: 1.568 In-Hospital-Patienten mit TH vs. 24.615 In-Hospital-CA-Patienten ohne TH.

Propensity score matching von 1.524 Patienten mit TH mit 3.714 Patienten ohne TH.

Reperfusion: keine Angaben.

Ergebnis: TH ist mit geringerem Überleben im Krankenhaus assoziiert (27,4 % vs. 29,2 %; RR 0,88 [95%KI 0,80-0,97]; $p = 0,01$), sowohl bei Patienten mit nicht schockbarem Rhythmus (22,2 % vs. 24,5 %; RR 0,87 [95%KI 0,76-0,99]) als auch bei Patienten mit schockbarem Rhythmus (41,3 % vs. 44,1 %; RR 0,90 [95%KI 0,77-1,05]).

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen mit einer geringeren Überlebensrate von mit TH-behandelten In-Hospital-CA-Patienten, dass eine randomisierte Studie erforderlich sei, um die Wirksamkeit der TH bei In-Hospital-CA-Patienten zu untersuchen.

Studie: Nielsen.

Zitat: (707).

Fragestellung: Unerwünschte Ereignisse der TH bei OHCA-Patienten.

Studienart: Prospektive, Register-basierte Beobachtungsstudie.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: 765 Patienten in 22 Zentren in Europa und den USA / Oktober 2004 – Oktober 2008.

Schock-Kriterien: Schock bei Aufnahme: $RR_{\text{Syst. S}} < 90$ mm Hg trotz Flüssigkeitsgabe und Inotropika oder Vasopressoren oder beides oder Einsatz der IABP.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 986 Patienten in 34 Zentren / 765

Patienten aus 22 Zentren mit vollständigen vorgegebenen Angaben zu unerwünschten Ereignissen.

Anteil STEMI: 6-Monate-Überlebende: $n = 229 / 363$ (63 %); 6-Monate-Nicht-Überlebende: $n = 225 / 391$ (58 %).

Durchschnitts-Alter / männlich: 6-Monate-Überlebende ($363 = 48$ %): 60 Jahre (49 – 68) / 79 %;

6-Monate-Nicht-Überlebende ($391 = 52$ %): 67 Jahre (54 – 74) / 67 %.

Neurologischer Score: CPC. 6-Monate-Überlebende: CPC 1: $268 / 363$ (74 %); CPC 2: $66 / 363$ (18 %).

Therapeutische Hypothermie (TH): 100 % (Ziel-Körperkerntemperatur < 34 °C)

Studien-Gruppen: Gesamtpopulation.

Reperfusion: HKU / PCI / CABG in **6-Monate-Überlebenden** ($n = 363$): $n = 237$ (65 %) / $n = 149$ (41 %) / $n = 6$ (2 %); HKU / PCI / CABG in **6-Monate-Nicht-Überlebenden** ($n = 391$): $n = 140$ (36 %) / $n = 76$ (19 %) / $n = 3$ (1 %).

Ergebnis: Formen der Arrhythmien (7 % - 14 %), Pneumonien (48 %), metabolische und Elektrolytstörungen (5 % - 37 %) und Krampfanfälle (24 %) waren häufige unerwünschte Ereignisse während der ITS-Phase von mit TH behandelten OHCA-Patienten, wohingegen Sepsis (4 %) und Blutungen (6 %) weniger häufig waren. In der Multivarianzanalyse waren anhaltende Hyperglykämien (Blutglukose > 8 mmol \times L⁻¹ für > 4 h; OR 2,3 [95%KI 1,6-3,6]; $p < 0,001$) und mit Antikonvulsiva behandelte Krämpfe (OR 4,8 [95%KI 2,9-8,1]; $p < 0,001$) waren mit erhöhter Letalität assoziiert. Eine

erhöhte Blutungsfrequenz und Sepsis traten nach invasiven Maßnahmen (HKU, intravaskuläre Kühlungskatheter, IABP) häufiger auf, aber Blutungen waren nicht mit einer erhöhten Letalität assoziiert (OR 1,0 [95%KI 0,46-2,2]; $p = 0,91$) und Sepsis war sogar mit einem geringeren Letalitätsrisiko assoziiert (OR 0,30 [95%KI 0,12-0,79]; $p = 0,01$).

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aufgrund ihrer Ergebnisse, unerwünschte Wirkungen bei mit TH behandelten OHCA-Patienten häufig sind. Anhaltende Hyperglykämien und mit Antikonvulsiva behandelten Krämpfe waren mit erhöhter Letalität assoziiert. Blutungen und Infektionen waren häufiger nach invasiven Maßnahmen, aber diese unerwünschten Ereignisse waren nicht mit einer erhöhten Letalität assoziiert.

Studie: **Skulec.**

Zitat: (704).

Fragestellung: Vergleich von Hypothermie-behandelten CA-Patienten mit vs. ohne kardiogenen Schock.

Studienart: retrospektive, monozentrische Analyse.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: Tschechien / November 2002 – August 2006.

Schock-Kriterien: keine Angaben.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 56 / 56.

Anteil STEMI: 32 / 56 (57,1 %).

Durchschnitts-Alter / männlich: 65 Jahre / 62,5 %.

Neurologischer Score: CPC.

Therapeutische Hypothermie (TH): 56 / 56 (100%).

Studien-Gruppen: 28 / 56 (50%) mit kardiogenem Schock (Gruppe A) und 28 / 56 (50 %) Patienten ohne kardiogenen Schock (Gruppe B).

Reperfusion: Gruppe A: 39,9 %; Gruppe B: 64,3 %.

Ergebnis: Krankenhaus-Letalität: 57,1 % in Gruppe A und 21,4 % in Gruppe B ($p = 0,013$); günstiges neurologisches Outcome während der Krankenhausphase: 67,9 % in Gruppe A und in 82,1 % der Gruppe B ($p = 0,355$); günstiges neurologisches Outcome bei Krankenhaus-Entlassung: 39,3 % in Gruppe A und 71,4 % in Gruppe B ($p = 0,031$). Kein Unterschied in der Komplikationsrate.

Kommentar: Aufgrund der vergleichbar günstigen neurologischen Patienten der Patienten mit kardiogenem Schock im Vergleich zu denen ohne kardiogenen Schock sollte nach Meinung der Autoren die TH auch bei CA-Überlebenden mit kardiogenem Schock nach ROSC in Betracht gezogen werden.

Studie: **Vaahersalo.**

Zitat: (690).

Fragestellung: Effizienz der TH bei OHCA-Patienten.

Studienart: Prospektive Observationsstudie.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: 21 aller 22 ITS-Zentren in Finnland (zuständig für 98 % der finnischen Bevölkerung) / 1. März 2010 – 28. Februar 2011.

Schock-Kriterien: keine Angaben.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): während der Ein-Jahres-Periode 17540 ITS-Aufnahmen, davon 829 Patienten mit Herzstillstand, davon 572 Patienten mit OHCA, nach Ausschluss von 24 Patienten verblieben 548 komatöse und nicht-komatöse OHCA-Patienten / eingeschlossen wurden die 504 erwachsenen komatösen OHCA-Patienten.

Anteil STEMI: Keine Angaben.

Durchschnitts-Alter / männlich: Median 63 Jahre (IQR 54 – 72) / 75,4 %.

Neurologischer Score: CPC.

Therapeutische Hypothermie (TH): Gesamtpopulation: 311 / 504 (61,7 %); **SBR-Gruppe:** 241 / 281 (85,8 %); **NSBR-Gruppe:** 70 / 223 (31,4 %); $p < 0,001$.

Studien-Gruppen: Patienten mit schockbarem Rhythmus (SBR): $n = 311 / 504$ (56,8 %); Patienten mit nicht-schockbarem Rhythmus (NSBR): 237 / 504 (43,2 %).

Reperfusion: Gesamtpopulation: Koronarangiographie: 70 / 504 (13,9 %); PCI: 36 / 504 (7,1 %); CABG: 4 / 504 (0,8 %); **SBR-Gruppe:** Koronarangiographie: 61 / 281 (21,7 %); PCI: 32 / 281 (11,4

); CABG: 2 / 281 (0,7 %); **NSBR-Gruppe:** Koronarangiographie: 9 / 223 (4,0 %); PCI: 4 / 223 (1,8 %); CABG: 2 / 223 (0,9 %); **SBR vs. NSBR:** Koronarangiographie $p < 0,001$; PCI $p < 0,001$; CABG $p = 1,0$.

Ergebnis: Mit TH wurden 241 / 281 (85,8 %) **komatöse OHCA-Patienten mit schockbarem Rhythmus** behandelt, mit einem ungünstigen neurologischen 1-Jahres-Outcome (CPC 3-4-5) bei 42 % der Patienten in der TH-Gruppe und 77,5 % in der Nicht-TH-Gruppe ($p < 0,001$). Mit TH wurden auch 70 / 223 (31,4 %) **komatöse OHCA-Patienten mit nicht-schockbarem Rhythmus** behandelt, mit einem ungünstigen neurologischen 1-Jahres-Outcome (CPC 3-4-5) bei 80,6 % der Patienten in der TH-Gruppe und 84,0 % in der Nicht-TH-Gruppe ($p = 0,56$). Die fehlende Wirksamkeit der TH bei komatösen nicht-schockbaren OHCA-Patienten hatte auch nach Propensity-Score-Adjustierung Bestand.

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass die therapeutische Hypothermie zwar bei komatösen OHCA-Patienten mit schockbarem Rhythmus die Letalität senken kann, nicht aber bei komatösen OHCA-Patienten.

Studie: Wolfrum.

Zitat: (703).

Fragestellung: Wirksamkeit der TH bei STEMI-Patienten nach OHCA.

Studienart: retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie mit historischer Kontrollgruppe ohne TH aus Datenbank.

Randomisierung: entfällt.

Ort / Zeit: eine Universitätsklinik in Deutschland / 2005 – 2006, historische Kontrollgruppe ohne TH; 2003-2004.

Schock-Kriterien: keine Angaben.

Patienten gescreent (n) / Patienten eingeschlossen (n): 40 OHCA-Patienten mit TH im Zeitraum 2005 – 2006 / davon 17 Patienten mit STEMI; Kontrollgruppe (Zeitraum 2003 – 2004): 17 OHCA-Patienten mit STEMI ohne TH.

Anteil STEMI: 100 %

Durchschnitts-Alter / männlich: TH-Gruppe: 56 Jahre (25%/75%-Perzentile 51 / 68 Jahre) / 87 %; Kontrollgruppe: 63 Jahre (25%/75%-Perzentile 54 / 71 Jahre) / 76 %).

Neurologischer Score: CPC.

Therapeutische Hypothermie (TH): TH-Gruppe: 100 %; Kontroll-Gruppe: 0 %. Zielkorridor: 32 – 34 %C.

Studien-Gruppen: TH-Gruppe: $n = 16$; historische Kontrollgruppe ohne TH: $n = 17$.

Reperfusion: 16 / 16 (100 %) (pPCI) in TH-Gruppe; 100 % 17 / 17 (100 %) (pPCI) in historischer Kontrollgruppe ohne TH.

Ergebnis: TH-Gruppe hatte tendenzmäßig eine geringere Letalität (25 % vs. 35 %; $p = 0,71$) und ein tendenzmäßig besseres (CPC 1 – 2) neurologisches Outcome (69 % vs. 47 %; $p = 0,30$).

Kommentar: Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass bei STEMI-OHCA-Patienten die Kombination von pPCI und TH als Standardtherapie in Betracht gezogen werden soll („strongly considered“).

Legende zu Tab. 8.3.II.: AEs = unerwünschte Wirkungen („adverse events“) AMI = akuter Myokardinfarkt; CA = Cardiac Arrest; CPC = „Cerebral Performance Category“; CS = Kardiogener Schock; HKU = Herzkatheteruntersuchung; HR = „Hazard Ratio“; IABP = intraaortale Ballon-Gegenpulsation; IQR = Interquartilenbereich; IST = Intensivstation; MRT = Magnetresonanz-Tomographie; NSE = Neuronen-spezifische Enolase; PCI = perkutane Koronarintervention; pPCI = primäre perkutane Koronarintervention; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; : RR_{sys} = systolischer Blutdruck; SCA = „Sudden Cardiac Arrest“; STEMI = ST-Streckenhebungs-Infarkt; TH = therapeutische Hypothermie; TIMI 3 = vollständige Perfusion nach PCI.

Erstveröffentlichung: 05/2010

Überarbeitung von: 02/2019

Nächste Überprüfung geplant: 01/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online