

Aus dem Institut für
Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting)

und

der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. Karl Werdan)

**Wirksamkeit und Sicherheit der Intraaortalen Ballongegenpulsation
(IABP) bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock
– eine systematische Übersichtsarbeit**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Maria-Theresia Machemer
geboren am 01.01.1985 in Wolfen

Gutachter:

Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting
PD Dr. med. habil. Henning Ebel
Prof. Dr. med. habil. Holger Thiele

Datum der Eröffnung des Promotionsverfahrens: 06.12.2011

Datum der Verteidigung: 27.11.2012

Referat

Die intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) ist aktuell bei Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock das am häufigsten angewandte mechanische Unterstützungssystem.

Trotz eingeschränkter und zum Teil widersprüchlicher Evidenz zur therapeutischen Überlegenheit der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock gibt es eine Klasse-I-Empfehlung in den Leitlinien der American Heart Association, des American College of Cardiology und der European Society of Cardiology.

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit mit quantitativer Metaanalyse war die Beurteilung von Effektivität und Sicherheit der intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock bezugnehmend auf Morbidität und Mortalität.

Hierzu wurden systematisch mit Hilfe elektronischer Datenbankrecherche und umfassender Handsuche alle bisher publizierten randomisierten klinischen Studien, die den Einsatz der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock untersuchten, ermittelt.

Insgesamt wurden 1410 Studien zum Thema identifiziert. Davon entsprachen sechs Studien und ein laufendes Projekt den vordefinierten Einschlusskriterien. Hierbei wurde die IABP-Therapie einer Standardbehandlung ohne IABP (drei Studien) oder einer Therapie mit alternativen Herz-/Kreislaufunterstützungssystemen (LVAD) (drei Studien) gegenübergestellt.

Bei der durchgeführten Metaanalyse wurden insgesamt 190 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock berücksichtigt (105 Patienten mit IABP-Therapie, 85 Patienten als Kontrollen, davon wurden 40 Patienten mit Standardtherapie ohne IABP und 45 Patienten mit anderen LVAD behandelt). Die Hazard Ratio der 30-Tage-Gesamtmortalität (1,01 [95%CI 0,62-1,65]) zeigt für keine der Behandlungsgruppen einen Überlebensvorteil. Die Überlebensraten der Patienten ohne Herzkreislaufunterstützungssysteme sind mit denen der Patienten mit IABP-Einsatz oder der Patienten mit Einsatz von alternativen kardialen Unterstützungssystemen vergleichbar.

Bei Betrachtung der Hämodynamik und der Geräte-bedingten Komplikationshäufigkeit differieren die Ergebnisse in den Behandlungsgruppen. Patienten mit Herz-/Kreislaufunterstützungssystemen weisen häufiger Komplikationen auf.

Die IABP trägt nachweislich zur Verbesserung der Hämodynamik bei. Im Hinblick auf eine Erhöhung des Herz-Index durch die IABP kann eine Überlegenheit der IABP gegen eine Standardbehandlung ohne IABP, jedoch auch eine Unterlegenheit der IABP gegenüber alternativen LVAD nachgewiesen werden.

Für die Befürwortung des Einsatzes der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock ließen sich keine überzeugenden randomisierten Daten finden.

Machemer, Maria-Theresia: Wirksamkeit und Sicherheit der Intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock – eine systematische Übersichtsarbeit
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2011

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	I
1	Einleitung	1
1.1	IABP als therapeutische Intervention	2
1.2	Übersicht über bestehende Literatur: IABP beim infarktbedingten kardiogenen Schock?	3
2	Zielstellung	7
3	Methoden	9
3.1	Allgemeines	9
3.2	Einschlusskriterien	9
3.3	Ausschlusskriterien	10
3.4	Informationsbeschaffung	10
3.4.1	Literaturrecherche	10
3.4.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	11
3.4.3	Identifizierung relevanter Studien	11
3.5	Informationsbewertung	12
3.5.1	Datenextraktion und Studienanalyse	12
3.5.2	Qualitätsbeurteilung der Studien	13
3.6	Informationssynthese und –analyse	14
4	Ergebnisse	18
4.1	Suchergebnisse	18
4.1.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	18
4.2	Ausgeschlossene Studien	20
4.3	Eingeschlossene Studien	20
4.3.1	Charakterisierung der Teilnehmer	21
4.3.2	Die Interventionen	22
4.3.3	Rahmenbedingungen der in die Bewertung eingeflossenen Studien	23
4.3.4	Outcomes	26
4.4	Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien	32
4.4.1	Methodik der zufälligen Zuteilung	33
4.4.2	Verblindung	33
4.4.3	Erfassung relevanter Outcomes	33
4.4.4	Unselektierte Ergebnisdarstellung	33
4.4.5	Andere potentielle Verzerrungsfaktoren	34
4.5	Ergebnisse zu Therapieeffekten	35
4.5.1	Primäre Outcomes	35
4.5.2	Sekundäre Outcomes	39

5	Diskussion	43
5.1	Diskussion der Methodik	43
5.2	Diskussion der Ergebnisse	43
5.2.1	Bewertung der Qualität der Evidenz	44
5.3	Übereinstimmungen und Nichtübereinstimmungen mit anderen Studien oder Reviews	49
5.3.1	Andere randomisierte Studien	49
5.3.2	Andere nicht randomisierte Studien	49
5.4	Schlussfolgerungen für die klinische Praxis	50
5.5	Schlussfolgerungen für die Forschung	50
5.6	Ausblick	51
6	Zusammenfassung	53
7	Literaturverzeichnis	54
	Anlagen	63
	Anlage 1: Suchstrategien	63
	Anlage 2: Auswertungsprotokoll	65
	Anlage 3: Liste der im Volltext überprüften ausgeschlossenen Studien	67
	Anlage 4: Tabelle 3	68
	Anlage 5: Tabelle 4	73
	Anlage 6: Tabelle 5	74
	Anlage 7: Abbildung 14 und Abbildung 15	75
	Thesen	76
	ANHANG	
	Tabellarischer Lebenslauf	
	Selbstständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BNP	B-Typ Natriuretisches Peptid (“brain natriuretic peptide”)
bzw.	beziehungsweise
ACB	Aortokoronarer Bypass („aorto-coronary bypass”)
CCU	Cardiac Care Unit
CENTRAL	Cochrane Centre Register of Controlled Trials
HI	Herz-Index
CONSORT	<u>C</u> onsolidated <u>S</u> tandards of <u>R</u> eporting <u>T</u> rials
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Excerpta Medica Database
ESC	European Society of Cardiology
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ggf.	gegebenenfalls
HF	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
HR	Hazard Ratio

IABP	Intraaortale Ballonpumpe/-pulsation/-gegenpulsation
IkS	Infarktbedingter kardiogener Schock
IndMED	National Databases of Indian Medical Journals (“Indian Medlars”)
IPD	Individuelle Patientendaten
ITS	Intensivstation
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KoreaMed	National Databases of Korean Medical Journals
LILACS	Latin American and Caribbean Health Sciences
LSB	Linksschenkelblock
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem (“left ventricular assist device”)
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck („mean arterial pressure”)
max.	maximal
MD	Mittlere Differenz
Medline	<u>MEDLARS online</u> (“Medical Literature Analysis and Retrieval System”)
MODS	Multiorgandysfunktions-Syndrom (“multiple organ dysfunction syndrome“)
MOV	Multiorganversagen
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (“Non-ST-elevation myocardial infarction”)
o.g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention (“percutaneous coronary intervention”)

PAOP	pulmonalarterieller Okklusionsdruck („pulmonary artery occlusion pressure“)
PRISMA	Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (“randomized controlled trial“)
SE	Standardabweichung, Standardfehler („standard error“)
SIRS	Systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom („systemic inflammatory response syndrome“)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt (“ST segment elevation myocardial infarction“)
Tab.	Tabelle
vgl.	vergleichen
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Die kardiovaskulären Erkrankungen bilden laut dem statistischen Bundesamt - wie in den vergangenen Jahren - auch 2009 mit insgesamt 356462 Todesfällen die häufigste Todesursache in Deutschland. Hierbei zählen zu den wichtigsten spezifischen Todesursachengruppen die der ischämischen Herzkrankheiten (135413 Sterbefälle), darunter insbesondere der akute sowie der Re-Myokardinfarkt mit insgesamt 60153 Gestorbenen. Über 91% der Verstorbenen waren 65 Jahre und älter (Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2010).

Bei hospitalisierten Patienten mit akutem Myokardinfarkt stellt das myokardiale Pumpversagen mit nachfolgendem kardiogenen Schock die Haupttodesursache dar. 5-10% aller Patienten mit Herzinfarkt, akut oder innerhalb der ersten Tage, erleiden einen kardiogenen Schock (Werdan et al., 2010b). Während die Krankenhausletalität des Herzinfarktes seit Einführung der Intensivüberwachung, Thrombolyse, effektiven antithrombotischen Therapien sowie PTCA von ca. 30%-40% um 1960 auf 6-7% drastisch abgesenkt werden konnte, sind die Mortalitätsraten des infarktbedingten kardiogenen Schocks nicht gleichermaßen verbessert wurden (Day, 1963; Lown et al., 1967; Hasdai et al., 2000).

Tendenziell sind zwar sowohl die Häufigkeit als auch die Sterblichkeit des kardiogenen Schocks im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte gesunken, jedoch ist die In-Hospital-Mortalität des kardiogenen Schocks als Komplikation des akuten Myokardinfarkts weiterhin sehr hoch. Sie beträgt 50-80 % (Babaev et al., 2005). Weniger als 50% der Patienten mit kardiogenem Schock überleben länger als ein Jahr (Hochman et al., 2007).

Der kardiogene Schock beim akuten Myokardinfarkt ist gekennzeichnet durch eine kardiale Funktionsstörung, die zu einer inadäquaten Gewebepfusion führt (Figulla und Richartz, 2001). Hämodynamisch imponieren eine Zunahme der Vorlast sowie eine Abnahme von Herz-Index, Schlagvolumenindex und Schlagarbeitsindex, verbunden mit einem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes. Von einem kardiogenen Schock kann definitionsgemäß ausgegangen werden, wenn sich systolische Blutdruckwerte von unter 90 mmHg über mehr als eine Stunde und ein arterieller Mittelblutdruck von weniger als 60 bis 70 mmHg zeigen, beziehungsweise die Notwendigkeit von Vasopressoren zur Blutdrucknormalisierung besteht oder ein Herz-Index von kleiner als 1,5 l/min/m² oder kleiner als 2,2 l/min/m² bei inotroper Unterstützung und ein pulmonalkapillärer Verschlussdruck von über 15 mmHg messbar sind (Hochman et al., 1999; Forrester, 1976a; Forrester, 1976b). Infolge der anhaltenden Hypotonie trotz adäquater Füllungsdrücke kommt es zu peripheren Zirkulationsauffälligkeiten wie Oligo-/Anurie mit weniger als 30 ml/h ohne Besserung auf Volumengabe, schlechter Hautdurchblutung (kaltschweißige blasse Haut), Dyspnoe und Bewusstseinsveränderungen (Hochman et al., 1999).

Auf Grund dieser pathophysiologischen Veränderungen sollte frühestmöglich eine konsequente Therapie zur hämodynamischen Stabilisierung und Aufrechterhaltung des Organperfusionsdruckes eingeleitet werden. Hierfür kommen unter anderem mechanische Unterstützungssysteme zum

Einsatz. Unter den derzeit verfügbaren perkutan applizierbaren Kreislaufassistenzsystemen findet die **intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)** als intravaskuläres Pumpsystem zur passageren, mechanischen Linksherzunterstützung am häufigsten Anwendung. Insbesondere für Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock, die eine thrombolytische Therapie zur Revaskularisierung erhalten, ist eine Prognose verbessernde IABP-Unterstützung durch die derzeit verfügbare Evidenz belegt. Heutzutage dient jedoch die perkutane Koronarintervention (PCI) als Therapie der Wahl im infarktbedingten kardiogenen Schock zur Revaskularisierung. Der IABP-Einsatz bei mit PCI behandelten Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock ist in den vergangenen Jahren auf Grund unzureichender Evidenz zunehmend in den Fokus kritischer Betrachtung geraten.

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit ermöglicht einen Überblick über bisher veröffentlichte Primärstudien zum Einsatz der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock und dient der Untersuchung der aktuellen Evidenzlage.

1.1 IABP als therapeutische Intervention

Historie

Bereits im Jahre 1953 konnten die polnischen Gebrüder Adrian und Arthur Kantrowitz im Tierexperiment zeigen, dass durch eine Phasenverschiebung der arteriellen Pulskurve mit resultierender Steigerung des diastolischen Koronararteriendruckes ein deutlicher Anstieg des myokardialen Blutflusses erreicht werden kann (Kantrowitz und Kantrowitz, 1953). Harken und Mitarbeiter stellten 1958 erstmals ein arterielles Gegenpulsationsverfahren vor, bei dem mit einer externen Pumpe das in der Systole aus der Femoralarterie entnommene Blut in der Diastole rasch rückgeführt wurde. Mit diesem Verfahren war eine Steigerung der Koronarperfusion möglich (Claus et al., 1961). Auf Grund hoher Hämolyseraten und nur eingeschränkter Effizienz fand es jedoch keine klinische Anwendung. Moulopoulos et al. stellten dann 1962 basierend auf dem Prinzip der arteriellen Gegenpulsation das zugrundeliegende Konzept und die Funktionsweise der intraaortalen Ballongegenpulsation vor (Moulopoulos et al., 1962). Der erste erfolgreiche Einsatz der IABP beim Menschen wurde 1968 beschrieben (Kantrowitz et al., 1968).

Wirkungsweise und Einsatzmöglichkeiten

Nach Platzierung des IABP-Katheters in der thorakalen Aorta descendens wird der Ballon dann entsprechend dem Herzzyklus, EKG getriggert, rhythmisch bei Beginn der Diastole schlagartig inflatiert. Dies führt zu einer diastolischen Augmentation mit konsekutiver Steigerung des koronaren Perfusionsdruckes und damit des myokardialen Sauerstoffangebotes. Durch die schlagartige Entleerung des mit Helium gefüllten Ballons unmittelbar vor Beginn der Systole kommt es gleichsam zu einem "Vakuumeffekt" im Bereich der Aortenwurzel, was zu einer Entlastung des kontrahierenden linken Ventrikels bei der Ejektion führt. Der systolische sowie konsekutiv der früh- und enddiastolische Ventrikeldruck werden gesenkt und das

Herzminutenvolumen erhöht. Der myokardiale Sauerstoffbedarf wird reduziert (Maroko et al., 1972). Der auf diese Weise verringerte myokardiale Energiebedarf führt zusammen mit dem erhöhten Energieangebot zu einer Verbesserung der energetischen Bilanz des Herzens. Solch eine Unterstützung kann für einige Stunden bis Tage erfolgen.

Prinzipiell stellen alle Ursachen eines kardiogenen Schocks eine potentielle Indikation zur IABP dar. Die IABP findet aber auch in der Herzchirurgie im Rahmen von peri- und postoperativem Linksherzversagen bei Koronar- und Klappenersatzoperationen Einsatz. Zu den Hauptindikationen zählen hier die Unterstützung beim Entwöhnen vom kardiopulmonalen Bypass, die Behandlung eines postoperativen Low-Output-Syndroms sowie der prophylaktische präoperative Einsatz bei "Risiko-Patienten" mit Hauptstammstenose und/oder erheblich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Sturm et al., 1980).

Heute ist die Platzierung des IABP-Katheters ein einfaches, schnelles und relativ sicheres Verfahren, wodurch ein rascher Einsatz vor allem auch in Notfallsituationen möglich und praktikabel ist. Die Ballonimplantation gelingt mittels perkutaner Technik nach Literaturangaben bei über 90% der Patienten (Sanfilippo et al., 1986). Die Häufigkeit relevanter IABP-Komplikationen wie transfusionsbedürftige Blutung, Gefäßverletzung, Embolie, Infektion oder zum Abbruch der Pumpmaßnahme zwingende Bein-Ischämie liegt unter 10%. Sie konnte in den letzten Jahren signifikant von zunächst 30,4% bei rein chirurgischer Implantation dickwandiger Katheter auf 8,4% bei Verwendung der perkutanen Implantationstechnik und dünnerer Ballonkatheter reduziert werden (Scholz et al., 1998).

1.2 Übersicht über bestehende Literatur:

IABP beim infarktbedingten kardiogenen Schock?

Bei Schockpatienten kann durch den IABP-Einsatz in ca. 80% der Fälle initial eine gewisse Verbesserung der Kreislaufsituation erreicht werden (Scholz et al., 1998).

Zwar sind sowohl tierexperimentell als auch im humanen Einsatz in vielen Beobachtungsstudien eindeutig positive hämodynamische Effekte durch den IABP-Einsatz dokumentiert, jedoch konnte bisher keine Studie in einem prospektiven randomisierten Ansatz eine tatsächliche Prognoseverbesserung nachweisen. (Ohman et al., 2001; Werdan et al., 2010a).

Über die IABP-Anwendung bei Patienten im kardiogenen Schock existieren bisher nur wenige, kleine und sehr heterogene randomisierte Studien.

Bereits in den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts, das heißt in der Prä-Lyse- und Prä-Interventionsära, scheiterten zwei kleine randomisierte Studien daran, einen Vorteil bezüglich Infarktgröße und linksventrikulärer Funktion durch den Einsatz einer IABP bei hämodynamisch instabilen Patienten zu zeigen (Flaherty et al., 1985; O'Rourke et al., 1981). Bisher durchgeführte randomisierte Studien zum IABP-Einsatz bei Hochrisikopatienten ohne kardiogenen Schock wiesen auf eine niedrigere Morbidität hin (Ohman et al., 1994; Ishihara et al., 1991). Diese Studien

waren jedoch zu klein angelegt um definitive Aussagen zur Mortalität zu geben. Insgesamt wurde die IABP-Behandlung favorisiert auf Grund besserer Outcomes nach erfolgter PCI bezüglich Reokklusionen und Rezidivischämien im Vergleich zur Standardbehandlung ohne IABP.

Die große Anzahl der nicht randomisierten Studien zur Problematik „IABP-Einsatz bei Patienten mit kardiogenem Schock“ zeigen nahezu alle einen deutlichen Nutzen der IABP-Therapie (Alcan et al., 1983; Forssell et al., 1979; Holmes et al., 1997; Kontoyannis et al., 1999; Kovack et al., 1997; McEnany et al., 1978; Mouloupoulos et al., 1986; Takano et al., 1984; Weiss et al., 1984). Diesen Studien wohnt jedoch häufig eine Verzerrung durch Selektion inne. So waren die mit IABP behandelten Patienten jünger, wiesen weniger komorbide Erkrankungen auf und erhielten aggressivere Therapiemaßnahmen (Revaskularisation, kardiale Katheterisierung) als die Patienten mit Standardtherapie ohne IABP (Hudson et al., 1999; Sanborn et al., 2000).

Studien legen die Annahme nahe, dass die IABP möglicherweise die Effizienz einer systemischen Thrombolyse verbessert. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass durch die IABP-Anwendung unter Thrombolyse die Zeitdauer bis Beginn einer Reperfusion erheblich verkürzt werden konnte (Gurbel et al., 1994; Prewitt et al., 1994). Bei klinischen Beobachtungsstudien an kommunalen Krankenhäusern in den USA kam es durch den kombinierten Einsatz von IABP und Thrombolyse bei Patienten mit kardiogenem Schock zu einer jeweils signifikanten Verbesserung der Überlebensrate im Vergleich zu alleiniger Lyse oder alleiniger IABP-Behandlung (Stomel et al., 1994; Ohman et al., 1994). Die mit IABP versorgten Patienten konnten häufiger zur Revaskularisations-Therapie (PTCA oder Operation) in Spezialkliniken verlegt werden (Kovack et al., 1997). Schließlich führte in einer randomisierten Studie der IABP-Einsatz bei Infarktpatienten ohne Schock-Symptomatik nach erfolgreicher Revaskularisation mittels Lyse oder PTCA zu einer signifikanten Senkung der Rate früher Re-Okklusionen (Ohman et al., 1994).

Der Einsatz der IABP nach erfolgreicher Infarkt-PCI, heutzutage die Revaskularisationsoption der ersten Wahl, ist jedoch stark umstritten.

Die Daten großer prospektiver Register ergeben nur geringe Vorteile einer IABP-Therapie bei primär mit PCI behandelten Patienten im kardiogenen Schock (Barron et al., 2001). Eine Studie berichtet sogar von erhöhten Mortalitätsraten in der mit IABP behandelten Patientengruppe (Barron et al., 2001). Die Verbesserung der Hämodynamik durch Medikamente oder Unterstützungssysteme führt nicht notwendigerweise zur Verbesserung der klinischen Prognose (Thiele et al., 2007).

Zufolge einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit weist der IABP-Einsatz bei mit PCI behandelten Patienten keinen Überlebensvorteil auf (Sjauw et al., 2009). Der Review fordert jedoch auf Grund fehlender Evidenz, den Effekt der IABP auf Morbidität und Mortalität bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock in großen randomisierten kontrollierten Studien zu untersuchen. Daher gibt es weiterhin Bestrebungen, den Nutzen der IABP beim infarktbedingten kardiogenen Schock genauer zu erforschen.

In Anbetracht der aktuellen Veröffentlichungen ist es zudem wahrscheinlich, dass nicht alle Patienten mit kardiogenem Schock gleichermaßen von einer IABP-Behandlung profitieren. Insbesondere bei Patienten mit kardiogenem Schock und systemischem inflammatorischen Reaktionssyndrom („systemic inflammatory response syndrome“) und septischem Organversagen scheint die IABP erfolglos (Hochman et al., 2003). Daher stellt sich ebenso die Frage, ob die IABP unter inflammatorischen Bedingungen dienlich ist oder die systemische Inflammation durch kontinuierliche Aktivierung der Blutzelloberflächen sogar ungünstigerweise fördert. Ein IABP-Einsatz ohne Beitrag zur Verbesserung der Prognose würde

1. dem Schockpatienten unnötigerweise eine ca. 10%ige Rate von relevanten Komplikationen (Scholz et al., 1998) zumuten,
2. durch die zusätzliche IABP-Implantation gegebenenfalls eine Zeitverzögerung bei der frühestmöglich einzuleitenden Kausaltherapie verursachen,
3. infolge der initialen hämodynamischen Verbesserung möglicherweise nur zu einer (unnötigen) Verlängerung der Behandlungsdauer auf der Intensivstation führen,
4. durch die direkt mit dem IABP-Einsatz verbundenen Kosten möglicherweise eine Vergeudung wirtschaftlicher Ressourcen bedeuten.

Bis heute gibt es keine eindeutige Evidenz für den Einsatz einer IABP beim infarktbedingten kardiogenen Schock. Die Durchführung einer großangelegten randomisierten Studie würde insbesondere in der Ära der Evidenz-basierten Medizin eine herausragender Bedeutung erlangen und Klarheit bei fehlender Evidenz schaffen.

Zur Klärung der essentiellen Frage, ob eine Unterstützung mit der IABP zusätzlich zur PCI die Letalität von Infarktpatienten im kardiogenen Schock senkt, oder ob durch den Einsatz der IABP zusätzliche Risiken für den Patienten entstehen, ohne überzeugenden Nutzen, läuft seit 2009 eine große multizentrische Studie mit dem primären Endpunkt „Letalität“ (IABP-SHOCK II Trial: Clinical Trials.gov. NCT00491036).

Anwendung der intraaortalen Ballonpumpe im internationalen Kontext

Nach den Richtlinien des American College of Cardiology sowie der American Heart Association für die Behandlung des akuten Myokardinfarktes wird auf Grund der bisher vorliegenden experimentellen und klinischen Daten der Einsatz der IABP bei Patienten mit kardiogenem Schock auf der Grundlage eines Expertenkonsensus befürwortet bzw. empfohlen (Ryan et al., 1996).

Die Ergebnisse der Mega-Lysestudie GUSTO-1 zeigen jedoch, dass dies in der Realität bei Weitem nicht umgesetzt wird. Die IABP wurde in den USA lediglich bei 32% und in den anderen an der Studie beteiligten Ländern nur bei 7% der Schockpatienten mit akutem Myokardinfarkt eingesetzt (Anderson et al., 1997).

Anwendung der intraaortalen Ballonpumpe in Deutschland

Trotz der gegenwärtig bereits bestehenden Klasse-I-Empfehlung der beiden amerikanischen Herz-Kreislaufgesellschaften (ACC/AHA) und auch der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (Van de Werf et al., 2008) beträgt die Einsatzhäufigkeit der IABP bei Schockpatienten in Deutschland entsprechend der zusammengefassten Daten aus den Lyse-Studien GUSTO-1 und GUSTO-3 nur 2 % (Hudson et al., 1999). Ebenso zeigen Daten aus dem Jahr 2004, dass hierzulande bei vorsichtiger Schätzung 85% der Patienten mit kardiogenem Schock und Infarkt keine IABP erhielten (Werner, 2004).

Dagegen betrachtet die deutsch-österreichische Leitlinie (Werdan et al., 2010b) den Einsatz der IABP kritisch und begründet dies anhand des Fehlens randomisierter, prospektiver Studiendaten zur Wirksamkeit des IABP-Konzeptes bei kardiogenem Schock. Es gibt daher nur eine schwache Empfehlung für den Einsatz der IABP im Falle einer systemischen Fibrinolysebehandlung oder falls keinerlei Reperfusionstherapie durchgeführt wird (Sjauw et al., 2009). Im Falle der anzustrebenden Revaskularisationsbehandlung mittels PCI gibt die deutsch-österreichische Leitlinie nur eine „Kann“-Empfehlung und weist darauf hin, dass die Datenlage hinsichtlich des prognostischen Nutzens der IABP-Implementierung unklar ist (Werdan et al., 2010b).

2. Zielstellung

Die IABP ist heutzutage das am häufigsten gewählte Unterstützungssystem für Patienten mit Myokardinfarkt und kardiogenem Schock. Dieses Therapiekonzept wird nach Ansicht der Herzinfarkt-Leitlinien der American Heart Association (AHA), der American College of Cardiology (ACC) und der European Society of Cardiology (ESC) mit dem höchsten Empfehlungsgrad (I) befürwortet (Antman et al., 2004; Van de Werf et al., 2008). Sowohl der Evidenzgrad B der amerikanischen als auch der Evidenzgrad C der europäischen Leitlinien beruhen jedoch weitgehend auf pathophysiologischen Überzeugungen experimenteller Ergebnisse und IABP bekräftigenden Beobachtungen aus Registern, deren Daten allerdings aus einer Prä-PCI-Ära stammen.

Die verfügbaren experimentellen Daten zur IABP belegen zwar die Effektivität hinsichtlich günstiger Einflüsse auf hämodynamische und metabolische Parameter. Der Nachweis einer Prognoseverbesserung durch die IABP als Ergänzung zur Basis- und Revaskularisationstherapie bei Schockpatienten konnte jedoch bisher nicht geführt werden.

Diese Diskrepanz zwischen höchstem Empfehlungsgrad in den o.g. Leitlinien und gleichzeitig nur unzureichender Evidenz führt zu kontroversen Ansichten bezüglich des Einsatzes der IABP im klinischen Alltag.

Zur Ergänzung der bisher publizierten Arbeiten und Erweiterung der Evidenz wurde daher von den Autoren Unverzagt et al. eine systematische Übersichtsarbeit mit quantitativer Metaanalyse zur Effektivität und Sicherheit des Einsatzes der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock bei der Cochrane Collaboration angemeldet und 2009 ein entsprechendes Protokoll publiziert (Unverzagt et al., 2009). In Zusammenarbeit mit der Cochrane Collaboration gelang eine systematische Aufarbeitung und Zusammenfassung der verfügbaren Primärliteratur an randomisierten klinischen Studien.

Die Autorin der vorliegenden Dissertationsschrift war an diesem Projekt (Unverzagt et al., 2011) als Zweitautorin beteiligt. Die systematische Übersichtsarbeit „Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock“, wie sie im Juli 2011 veröffentlicht wurde, wird im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit ausführlich beschrieben und die gemeinsam erarbeiteten Ergebnisse werden kritisch hinterfragt.

Wie einleitend beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien zum IABP-Einsatz bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock recht inkonsistent und unübersichtlich. In diesem Fall ermöglicht eine systematische Übersichtsarbeit, die ausschließlich nach systematischen Methoden verfasst wird, klar strukturierte Zusammenfassungen der relevanten Informationen. Sie dient dazu, Zusammenhänge, für die die vorliegenden Einzelstudien auf Grund geringer Fallzahlen keine ausreichende statistische Power aufweisen, zu untersuchen (Blettner et al., 1997).

Die bereits existierenden Reviews bieten keine aus randomisierten Studien gewonnenen Informationen zur Gruppe der Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock oder betrachten die IABP-Anwendung ausschließlich im Vergleich mit anderen kardialen Unterstützungssystemen.

Daher besteht das Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift darin, eine Übersicht über alle randomisierten Studien zu geben, in welchen eine IABP-Behandlung Patienten mit der Indikation akuter Myokardinfarkt und kardiogener Schock zugewiesen wurde. Sie soll die derzeit bestverfügbare Evidenz für den Nutzen der IABP zusätzlich zur Standardversorgung bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock eruieren.

Hierzu erfolgt ein Vergleich der IABP gegen eine Behandlung ohne IABP. Die Nicht-IABP Therapien bestehen zum einen aus einer Standardbehandlung ohne IABP und zum anderen aus aggressiveren Therapieregimen mit Anwendung linksventrikulärer Unterstützungssysteme.

Insbesondere im Zeitalter der Evidenzbasierten Medizin setzt die Gesundheitsversorgung eine Basis an hochwertiger Evidenz voraus. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse bisher publizierter Arbeiten ist demzufolge eine systematische Übersichtsarbeit zur Effektivität und Sicherheit des Einsatzes der IABP als Ergänzung zur Basis- und Revaskularisationstherapie bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock indiziert und leistet einen Beitrag zur systematischen Generierung wissenschaftlicher Evidenz für eine intensiv diskutierte kardiologische Fragestellung.

3. Methoden

3.1 Allgemeines

Die Übersichtsarbeit entstand im Rahmen der Cochrane Collaboration. Als internationales Netzwerk von Ärzten und Wissenschaftlern bietet die Cochrane Collaboration mit der Erstellung systematischer Reviews sowie deren kontinuierlicher Aktualisierung einen bedeutenden Beitrag zur informierten Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen.

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit basiert daher auf den methodischen Vorgaben und Ausführungen des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. (Higgins und Green, 2011). Folglich wurden die zu untersuchenden Hypothesen, Studienkriterien und Qualitätsparameter in einem zuvor veröffentlichten a priori-Protokoll festgehalten (Unverzagt et al., 2009). Das Protokoll wurde bei der Cochrane Review Group 2008 angemeldet.

Zwei unabhängig voneinander arbeitende Auswerter (Biometrikerin Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt und Doktorandin Maria-Theresia Macherer) analysierten die Details zu Studien, Interventionen und Outcomes mittels eines eigens für die Thematik der Übersichtsarbeit entworfenen Datenextraktionsschemas.

3.2 Einschlusskriterien

Studientypen: randomisierte und quasirandomisierte kontrollierte Studien mit oder ohne Verblindung sowie mit Angaben zu Mortalität

Studienteilnehmer: Patienten (>18 Jahre) mit infarktbedingtem kardiogenen Schock und Revaskularisationstherapie wie PCI, ACB oder Thrombolyse

Interventionen: IABP versus Nicht-IABP oder andere kardiale Unterstützungssysteme und Leitliniengerechter Standardtherapie (PCI, ACB, Thrombolyse)

Primäre Outcomes:

- 1) Gesamtmortalität (einschließlich 30 Tage-, 6 Monate-, 1-Jahres-Gesamtmortalität)
- 2) kardiovaskuläre Ereignisse (Reinfarkt, Wiederverschluss, Rerevaskularisation, Schlaganfall, Rezidivischämie)

Sekundäre Outcomes:

- 1) Hämodynamik (HI, MAP, PAOP)
- 2) Länge des Krankenhausaufenthaltes bzw. der Intensivpflichtigkeit
- 3) Lebensqualität
- 4) alle IABP assoziierten postinterventionellen Komplikationen

3.3 Ausschlusskriterien

Alle nicht-randomisierten Therapiestudien, Fallstudien, Kohortenstudien und Anwendungsbeobachtungen wurden ausgeschlossen. Weiterhin wurden Studien an Tieren nicht in die Übersichtsarbeit einbezogen.

3.4 Informationsbeschaffung

Zur Minimierung eines bei systematischen Übersichtsarbeiten häufig auftretenden Publikationsbias erfolgte bei der Literatursuche keine Einschränkung auf eine bestimmte Sprache. Zudem wurden in Zusammenarbeit mit der Cochrane Heart Group alle seit 1968 (Beschreibung des ersten klinischen Einsatzes der Ballonpumpe durch die Gebrüder Adrian und Arthur Kantrowitz) bis einschließlich Januar 2010 verfügbaren veröffentlichten sowie nicht veröffentlichten randomisierten klinischen Studien zur Thematik identifiziert.

3.4.1 Literaturrecherche

Die elektronische Literaturrecherche umfasste folgende Datenquellen:

1. Sechs gesundheitsbezogene bibliografische Datenbanken:

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Library (Issue 1, 2010)

MEDLINE (1966 bis Januar 2010, Woche 2, durchsucht am 19.01.2010)

EMBASE (1980 bis Januar 2010, Woche 2, durchsucht am 19.01.2010)

LILACS, IndMed und KoreaMed (uneingeschränkt bis Januar 2010, durchsucht am 20.01.2010)

2. Vier Register laufender und abgeschlossener Studien:

<http://www.controlled-trials.com> (bis Januar 2010, durchsucht am 28.01.2010)

<http://www.centerwatch.com> (bis Januar 2010, durchsucht am 28.01.2010)

Benchmark registry (http://www.datascope.com/ca/pdf/benchmark2_brochure.pdf)

National Research Register (<http://www.controlled-trials.com/mrt/archived>) (2000-2007)

Bei der für die systematische Übersichtsarbeit angewandten Suchstrategie wurden Schlagworte und Begriffe, die die Krankheitsbilder (Myokardinfarkt und kardiogener Schock), die Intervention (IABP) und den Studientyp (randomisiert) erfassen, verwendet. Die für die elektronische Suche in den bibliografischen Datenbanken (CENTRAL, Medline und EMBASE) angewandte Suchstrategie ist im Anhang detailliert dargestellt (siehe Anlage 1).

Die Suche in den anderen Datenbanken orientierte sich an der MEDLINE Suchstrategie insbesondere bezüglich der Interventionsbeschreibung („IABP“, „Intra-Aortic Balloon Pumping“, „intraaortic“, „assisted circulation“, „counterpulsation“) und Indikation („cardiogenic shock“).

Im Folgenden wurden die Titel und die Abstracts, nicht aber die vollständigen Studien, entsprechend der festgelegten Suchtermini auf Relevanz überprüft.

3.4.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien bestand aus der manuellen Literatursichtung der jährlich erscheinenden Konferenzbände folgender Gesellschaften:

American Heart Association (AHA) (publiziert in *Circulation*), American College of Cardiology (ACC), European Society of Cardiology (ESC), European Society of Intensive Care (ESICM) und Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (alle ab 1968 bis 2009).

Mitglieder der Cochrane Heart Group, Wissenschaftler und Mediziner, die bereits zur Thematik der Übersichtsarbeit geforscht hatten sowie Hersteller wurden telefonisch und schriftlich kontaktiert um Hinweise auf weitere, zur Zeit durchgeführte oder abgeschlossene Studien zu erhalten. Ebenso erfolgten Kontaktaufnahmen zu Erstautoren relevanter Studien um weitere Informationen zu Studiendesign, Antworten auf die im Verlauf der Bewertung aufgetretenen spezifischen Fragen oder um individuelle Patientendaten zu erhalten.

Zur Ergänzung der in der elektronischen Literaturrecherche gefundenen Dokumente wurden die Referenzlisten eingeschlossener Studien auf bisher übersehene Arbeiten kontrolliert.

3.4.3 Identifizierung relevanter Studien

Alle mittels der spezifischen Suchstrategie detektierten Studien wurden von zwei unabhängig voneinander arbeitenden Bewertern (Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt und Maria-Theresia Machemer) in einem ersten Auswahlschritt anhand ihres Titels gesichtet und anschließend anhand der Abstracts entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Alle Studien, bei denen eine Randomisierung erfolgte, Patienten mit Myokardinfarkt und kardiogenem Schock untersucht wurden, es sich um Primärdaten handelte oder Ungewissheit über einen möglichen Einschluss herrschte, wurden zur Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes durchgearbeitet. In Zweifelsfällen wurde die Entscheidung durch Konsens mit einem dritten Reviewer (Kardiologe Dr. med. Roland Prondzinsky) herbeigeführt.

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (Cheng et al., 2009; Sjauw et al., 2009) wurden nach zusätzlichen, nicht durch die Literaturrecherche in den bibliographischen Datenbanken identifizierten Primärpublikationen durchsucht.

Der Verlauf der Studienselektion ist schrittweise in einem Prisma Flow Chart (Moher et al., 2009) dargestellt.

Zur sicheren Identifikation aller relevanten Studien erfolgte im Januar 2010 ein Update der bisher durchgeführten Literaturrecherche in allen vordefinierten Quellen.

3.5 Informationsbewertung

3.5.1 Datenextraktion und Studienanalyse

Nach Identifikation der relevanten Studien wurden zunächst die Erstautoren mit dem Vorschlag einer Zusammenarbeit zur Auswertung der individuellen Patientendaten (IPD) kontaktiert. Es waren aufwendige Verhandlungen in dieser Angelegenheit notwendig, infolge derer fünf von sechs Erstautoren ihre individuellen Daten für eine gemeinsame Auswertung zur Verfügung stellten. Auch wenn die individuellen Patientendaten einer Studie nicht zur Verfügung gestellt wurden, da der Erstautor keinen Zugriff mehr auf diese hat, sind einige nicht in der Publikation angegebene Informationen, welche für die Bewertung der Studienqualität notwendig waren, bereitgestellt worden. Die eingeschlossenen Studien wurden wiederum von zwei Gutachtern (Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt und Maria-Theresia Machemer) unabhängig voneinander hinsichtlich Studienpopulation, Interventionen und Outcomes untersucht. Die extrahierten Daten wurden zur Vermeidung von Subjektivität und Fehlern bei der Extraktion in zuvor ausgearbeiteten Auswertungsprotokollen mit klarer und konsistenter Antwortkodierung festgehalten (vgl. Anlage 2). Hierbei wurde auf folgende Aspekte detailliert eingegangen:

- Allgemeine Informationen (Titel, Autor, Quelle, Kontaktdaten, veröffentlicht/nicht veröffentlicht, Sprache, Jahr der Veröffentlichung, Sponsoring)
- Studiencharakteristika (Studiendesign, Follow-up, Qualitätsbeurteilung)
- Patienten (Ein- und Ausschlusskriterien, Stichprobengröße, Baseline Charakteristika, Baseline Gruppengleichheit, Studienabbrecher, Cross-over, Losses to follow-up)
- Intervention (Typ der Standardtherapie, Unterstützungssystem)
- Outcomes (Dauer bis Todesereignis [Hazard Ratio und ihre Konfidenzintervalle], Anzahl der Gestorbenen, Mortalität zu bestimmten Zeitpunkten [stationär, nach 30 Tagen, nach sechs Monaten, nach einem Jahr], weitere klinische Ereignisse [Reinfarkt, Wiederverschluss, erneute Revaskularisation, Schlaganfall, rezidivierende Ischämien]).

Anschließend verglichen beide Gutachter ihre jeweiligen Auswertungen miteinander.

Die dabei aufgetretenen Diskrepanzen wurden nach Beendigung der Auswertung durch Diskussion bei einem persönlichen Treffen sowie durch Hinzuziehen eines dritten Gutachters (Kardiologe Dr. med. Roland Prondzinsky) geklärt. Auf diesem Wege wurde für jede Studie ein zwischen den Bewertern abgestimmter Dokumentationsbogen erarbeitet. Die endgültigen Daten wurden in das Computer-Programm Review-Manager der Cochrane Collaboration eingegliedert.

Neben der Extraktion und Eingabe aller studienrelevanten Informationen erfolgte die Korrespondenz mit den Autoren der Primärstudien sowie die Ausarbeitung studienspezifischer Fragebögen (Missing Data Questionnaires) und deren Versendung an die jeweiligen Autoren.

Nach Eingang der von den Autoren der Studien ausgefüllten Fragebögen und individuellen Patientendaten wurden letztere in einer Datenbank zusammengefasst.

3.5.2 Qualitätsbeurteilung der Studien

Die Qualitätsbewertung stützte sich auf die Beurteilung einzelner Aspekte des Designs und der Durchführung. Die Analyse jeder einzelnen Studie erfolgte durch zwei Bewerter (Susanne Unverzagt, Maria-Theresia Machemer) unabhängig voneinander. Durch Diskussion und Austausch mit weiteren Bewertern (Dr. med. Roland Prondzinsky, Prof. Dr. med. Holger Thiele) wurden aufgetretene Dissense erfolgreich behoben.

Alle in Betracht kommenden Studien wurden nach den vom „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ vorgegebenen Qualitätsmaßstäben (<http://www.cochrane-handbook.org/>) differenziert bewertet (siehe Tabelle 1). Anhand dieser gelang es, die wichtigsten Verzerrungsformen, die bei der Patientenauswahl, der Studiendurchführung, der Ergebnismessung und der Nachbeobachtung entstehen können (Selektions-, Durchführungs-, Messungs- und Verlustbias), zu erfassen und die interne Validität der jeweiligen Studien zu prüfen.

Tabelle 1: Übersicht über die sechs spezifischen Qualitätskriterien mit Erläuterungen, nach denen die Studienanalyse erfolgte

Qualitätsmaßstab	Beschreibung
Adäquate Generierung der zufälligen Zuteilung	Mittels einer zufälligen Verteilung der Probanden auf die einzelnen Interventionsgruppen wird eine Strukturgleichheit der Gruppen angestrebt. Adäquate Methoden der Zufallsauswahl sind eine Computer gesteuerte Zuordnung auf der Basis von Zufallszahlen, Münzwurf, Losverfahren oder Würfeln.
Adäquate Verdeckung der Zuordnung zu den Therapiearmen	Die Studienteilnehmer, das Personal sowie die Ergebnisauswerter haben zur Zeit der Randomisierung keine Kenntnis über die Gruppenzuordnung des nächsten Patienten.
Verblindung	Die Studienteilnehmer, das Personal sowie die Ergebnisauswerter haben Unkenntnis über die zugeordnete Intervention.
Vollständige Ergebnisdaten	Es sind keine unvollständigen bzw. fehlenden Ergebnisse vorhanden. Die Endpunkte aller randomisierten Patienten werden entsprechend ihrer Behandlungsgruppe analysiert. Eventuelle fehlende Ergebnisdaten entsprechen den vorgegebenen Cochrane Kriterien (http://www.cochranehandbook.org/).

Qualitätsmaßstab	Beschreibung
Selektionsfreie Ergebnisdarstellung	Alle geplanten primären und sekundären Endpunkte werden berichtet. Die gesamten Studienergebnisse sind nachvollziehbar angegeben und z.B. durch ein verfügbares Studienprotokoll belegt.
Weitere studienspezifische Verzerrungsquellen	Hierzu zählen beispielsweise designspezifische Verzerrungsrisiken, vorzeitiger datenabhängiger Studienabbruch, Strukturungleichheit wichtiger Einflussgrößen der Baseline, Cross-over, Vorbehandlungen, die den Effekt der Intervention beeinflussen können oder geblockte Randomisierung in unverblindeten Studien.

Zur Beantwortung der einzelnen Qualitätskriterien wurden zum einen die gegebenen Informationen der veröffentlichten Studien genutzt und zum anderen die zur Verfügung gestellten Studienberichte, Studienprotokolle, publizierte Kommentare zu den Studien sowie direkte Kontakte zu den Studienleitern.

Die Fragen aller eingesetzten Bewertungsinstrumente konnten jeweils mit „ja“, „nein“ oder „unklar“ bewertet werden. Bei der Beurteilung der Studien nach den vorgegebenen Kriterien steht „ja“ für ein niedriges Verzerrungspotential auf die Effektschätzer. „Nein“ spricht für ein hohes Verzerrungspotential und beim Urteil „unklar“ ist keine sichere Aussage möglich.

Diese Bewertung basierte ebenfalls auf der Vorlage des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (<http://www.cochrane-handbook.org/>) (Higgins und Green, 2011). Somit wurde versucht, eine einheitliche und allgemein akzeptierte Qualitätsbeurteilung der unterschiedlichen Studien durchzuführen.

3.6 Informationssynthese und –analyse

Metaanalyse

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgte, soweit Angaben zur Verfügung standen, für alle durchgeführten Studien.

In den auf individuellen Patientendaten (IPD) basierten Metaanalysen wurde der Effekt der IABP auf das Kurz- und Langzeit-Überleben über 30 Tage und sechs Monate nach Randomisierung, das Auftreten schwerwiegender nicht-letaler Ereignisse (Reinfarkt, Schlaganfall, rezidivierende Ischämie, Wiederverschluss der Koronargefäße, die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation), hämodynamische Parameter (Herz-Index, mittlerer arterieller Blutdruck, pulmonalarterieller Okklusionsdruck), die Länge des Aufenthaltes im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation untersucht.

Zur Beschreibung der Kurz- und Langzeit-Mortalität (Überleben während 30 Tagen und sechs Monaten) konnten für fünf Studien mittels der verfügbaren individuellen Patientendaten die gewichteten Hazard Ratios und deren 95% Konfidenzintervall (95% KI) für den Todeszeitpunkt als primäre Outcome-Variable bestimmt werden. Zudem wurden Kaplan-Meier-Kurven über den gesamten Follow-up-Zeitraum mit p-Werten des Logrank-Testes und Überlebensraten zum Langzeit- und Kurzzeitüberleben (Odds Ratios für die Zeitpunkte Krankenhaus, 30 Tage, sechs Monate, ein Jahr) erstellt.

Zusätzlich wurden Odds Ratios zum Vergleich der Längen des Aufenthaltes im Krankenhaus und auf der ITS in den jeweiligen Therapiearmen sowie gewichtete mittlere Differenzen der hämodynamischen Parameter berechnet. Zur Beschreibung der Sicherheit des Einsatzes der IABP wurden a posteriori die am häufigsten berichteten postinterventionellen Komplikationen festgehalten. Zu den IABP-spezifischen Komplikationen zählten Blutungen, Gefäßverletzungen, Beinischämien, Embolien, Infektionen oder Thrombozytopenien. Die Häufigkeitsangabe der beschriebenen Komplikationen erfolgte mit Zahl- und Prozentwerten; als Effektmaße wurden Odds Ratios berechnet.

Alle Effektmaße wurden mit ihren 95% Konfidenzintervall angegeben.

Umgang mit fehlenden Daten

Bei Vorliegen unvollständiger Datenlage in den Studien wurden entsprechende Bemühungen ergriffen, die fehlenden Daten einzuholen. Dies gelang bis auf eine Studie (Arias et al., 2005), bei der die Hazard Ratio und das 95% Konfidenzintervall demzufolge nicht berechnet werden konnten. Die Odds Ratio beschreibt bei dieser Studie die In-Hospital-Mortalität. Die Hazard Ratios der anderen Studien basieren auf den individuellen Patientendaten.

Untersuchungen zur Heterogenität

Zwei voneinander unabhängig arbeitende Reviewer bewerteten die methodische und klinische Heterogenität der Studien. Als statistisches Verfahren zur Quantifizierung der Heterogenität wurde trotz geringer Power der Cochranes Q-Test mit einem Signifikanzschwellenwert von $\alpha = 0,1$ angewandt.

Um zu klären, inwieweit alle Primärstudien der gleichen Grundgesamtheit entstammen, wurde zudem die statistische Maßzahl I^2 ermittelt (Higgins und Thompson, 2002). Wenn I^2 über 50% bzw. über 75% beträgt, liegt eine mittelstarke bzw. sehr starke Heterogenität vor.

Unabhängig von einer vorliegenden methodischen Heterogenität wurden mögliche Gründe eruiert, wenn die Unterschiede im Outcome klinisch relevant schienen.

Untersuchungen zum Ausschluss eines Publikations-Bias

Da auch die beste Literatursuche unveröffentlichte Studien unter Umständen nicht finden kann, wurde der Einfluss eines sogenannten Publikations-Bias auf die Ergebnisse der Metaanalyse graphisch und quantitativ mit Hilfe von Funnel Plots überprüft.

Hierbei handelt es sich um graphische Darstellungen bzw. Streudiagramme, in denen die Effektgrößen (z.B. Hazard Ratios, Odds Ratios) der einzelnen eingeschlossenen Studien gegen ein Maß der Präzision (Standardfehler der Hazard Ratios, Odds Ratios) aufgetragen wird (Higgins und Green, 2011). Im Falle einer guten Repräsentation der zum Thema durchgeführten Studien würde eine symmetrische Form bzw. Pyramide („umgedrehter Trichter“) resultieren.

In Anbetracht der geringen Anzahl von nur fünf Studien (Burkhoff et al., 2006; Ohman et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008; Thiele et al., 2005), die ein Kurzzeitüberleben (30 Tage) bzw. vier Studien (Arias et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008; Thiele et al., 2005), die eine In-Hospital-Mortalität angeben, ist eine Asymmetrie im Funnel Plot, die unter anderem durch einen Publikationsbias hervorgerufen werden könnte, schwer auszumachen (vgl. Abb. 14 und Abb. 15 in Anlage 7).

Es ist bekannt, dass die Analyse im Funnel Plot nur bei Vorliegen einer genügend großen Anzahl (mehr als zehn) von unterschiedlich großen Primärstudien aussagekräftig ist und gegebenenfalls eine Publikations-Bias begründete Asymmetrie detektieren kann.

Quantitative Datensynthese (Analyse individueller Patientendaten)

Die Analyse basiert auf dem Intention-to-treat-Prinzip. Bei der Analyse der individuellen Patientendaten wurden alle randomisierten Patienten mit Myokardinfarkt und kardiogenem Schock von fünf der sechs relevanten Studien berücksichtigt.

Zunächst wurden alle Studien individuell analysiert. Anschließend wurde ein stratifiziertes Cox-Modell aller Studien mit unterschiedlicher Baseline Hazard Funktion genutzt um die Gesamt-Hazard Ratio in einem Modell (einstufiges Modell) abzuschätzen.

Auf Grund der hohen Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien wurde das Random-Effekt-Modell zur Metaanalyse herangezogen. Die beschriebene Heterogenität beruht unter anderem auf einer zwischen den einzelnen Studien differierenden Umsetzung der Themen „Therapieregime in den Kontrollgruppen“, „pharmakologische Therapien“, „Länge des Follow-up“, „primäre Endpunkte“ und „Verzerrungsrisiken“.

Die oben benannte einstufige Metaanalyse und das zusätzlich durchgeführte zweistufige Modell (Riley et al., 2010) mit separaten Cox-Modellen der einzelnen Studien sowie anschließender Datensynthese im RevMan ergaben annähernd gleiche Ergebnisse, die in einer Tabelle vergleichend dargestellt werden (Tabelle 5 in Anlage 6).

Da die individuellen Patientendaten für eine der sechs Studien nicht verfügbar waren, wurden nur die individuellen Patientendaten, welche die In-Hospital-Mortalität betrafen, aggregiert und flossen in das von Riley et al. 2007 beschriebene zweistufige Modell ein.

Das Auftreten schwerwiegender nicht-letaler Ereignisse, IABP bedingter postinterventioneller Komplikationen und alle sekundären Outcome-Variablen wurden deskriptiv mit RevMan 5 analysiert.

Subgruppenanalysen

Um Unterschiede im Überleben beim IABP-Einsatz festzustellen, wurden stratifizierte Analysen für die prognostischen Faktoren Alter (< 75 versus ≥ 75 Jahren) und Geschlecht durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen waren geplant um den Einfluss des Einschlusses bzw. Ausschlusses bestimmter Studientypen zu untersuchen. Auf Grund der kleinen Anzahl und der hohen Heterogenität der eingeschlossener Studien und unterschiedlicher Verzerrungsquellen beschränkte sich die Analyse auf den Einfluss der Standardtherapie (PCI versus Thrombolyse). Zudem erfolgte eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des Einflusses der unterschiedlichen Kontrollgruppen (mit oder ohne LVAD).

4. Ergebnisse

Es folgen ausführliche Erläuterungen zu den Ergebnissen der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien sowie eine zusammenfassende Darstellung der relevanten Studien und deren Bewertung.

4.1 Suchergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der systematischen Suche in den bibliographischen Datenbanken, der Handsuche sowie aus den Anfragen an Hersteller, Autoren und Kliniken erläutert.

4.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in insgesamt sechs elektronischen Datenbanken im November 2008 durchgeführt. Parallel dazu wurde die manuelle Recherche in den Konferenzbänden und Registern laufender Studien umgesetzt. Im Januar 2010 erfolgte eine Nachrecherche als Update.

Durch die systematische Literatursuche konnten 1410 Referenzen (MEDLINE 757, EMBASE 639, CENTRAL 5 und andere 9) identifiziert werden. Nach Abzug der Referenzen mit identischen bibliographischen Angaben, d.h. den Duplikaten (278), verblieben 1132 Zitationen, die anhand von Titel und Abstract beurteilt wurden. Von diesen wurden 1098 als sicher nicht relevant für die Fragestellung ausgeschlossen.

Bei den sich darunter befindenden systematischen Übersichtsarbeiten wurden die Literaturverzeichnisse nach weiteren relevanten Studien durchsucht. Hieraus ergaben sich keine zusätzlich relevanten Arbeiten.

34 Studien wurden als potentiell relevant bewertet und eine Volltextanalyse mit Prüfung anhand der Ein- und Ausschlusskriterien schloss sich an. Nur sechs dieser Studien entsprachen den Einschlussvorgaben und bei zwei weiteren Studien handelte es sich um noch laufende Projekte.

Zum Nachvollziehen dieser Arbeitsschritte wurde ein Flussdiagramm gemäß der PRISMA Richtlinie erstellt (Moher et al., 2009) (siehe Abb. 1).

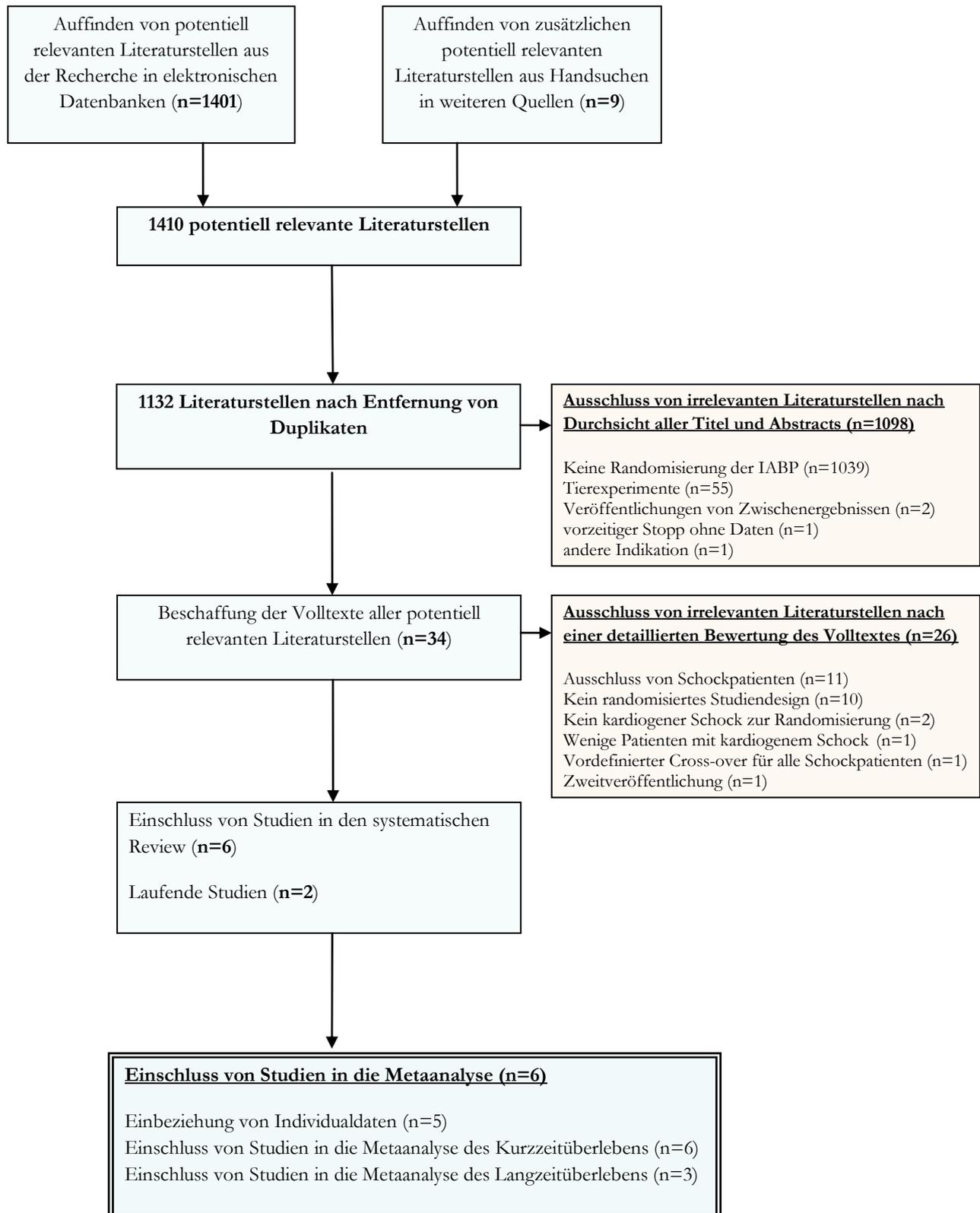


Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche und des Literaturscreenings

4.2 Ausgeschlossene Studien

Nachfolgend sind die Kriterien aufgelistet, die bei der Volltextanalyse der 34 potentiell relevanten Studien zum Ausschluss von letztendlich 26 Studien führten:

- Studien, bei denen Patienten mit kardiogenem Schock ausgeschlossen wurden (n=11):
Christenson et al., 1997; Christenson et al., 1997a; Christenson et al., 1997b; Christenson et al., 1999; Christenson et al., 2003; Flaherty et al., 1985; Kono et al., 1996; Ohman et al., 1994; Perera et al., 2009; Stone et al., 1997; Vijayalakshmi et al., 2007
- im Voraus vereinbarte Cross-over zur IABP bei Vorliegen eines kardiogenen Schocks (n=1):
Van 't Hof et al., 1999
- Kein randomisiertes Studiendesign (n=10): keine randomisierte Zuteilung
Anderson et al., 1997; Barron et al., 2001; Bengtson et al., 1992; Kovack et al., 1997; Mouloupoulos et al., 1986; Sanborn et al., 2000; Stomel et al., 1994; Vis et al., 2007; Vis et al., 2007a; Waksman et al., 1993
- Patienten ohne kardiogenen Schock zum Zeitpunkt der Randomisierung (n=2):
Li et al., 2007; Marra et al., 2002
- Zu geringe Anzahl an Patienten mit kardiogenem Schock (n=1):
O'Rourke et al., 1981

Eine zusammenfassende Darstellung findet sich in Anlage 3 Tabelle 2.

4.3 Eingeschlossene Studien

Zum Vergleich eines Therapieeffektes der intraaortalen Ballonpulsation konnten sechs geeignete Studien mit insgesamt 190 Patienten, welche einen Myokardinfarkt bedingten kardiogenen Schock erlitten hatten, gefunden werden (Arias et al., 2005; Burkhoff et al., 2006; Prondzinsky et al., 2010; Ohman et al., 2005; Seyfarth et al., 2008; Thiele et al., 2005).

Eine weitere Studie wird zurzeit durchgeführt. Geplant ist hier die Randomisierung von 600 Patienten mit Myokardinfarkt und kardiogenem Schock (IABP Shock II Trial: Clinical Trials.gov. NCT00491036).

Eine ausführliche Beschreibung der eingeschlossenen Studien bezüglich Studiendesign, Studienpopulation und verglichenen Gruppen findet sich unter Anlage vier „Überblick der Charakteristika aller eingeschlossenen Studien“ (Anlage 4, Tabelle 3).

Vier Studien wurden in Deutschland (IABP Shock II Trial; Seyfarth et al., 2008; Thiele et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010), eine Studie in den USA (Burkhoff et al., 2006), eine Studie in Mexiko (Arias et al., 2005) und eine Studie in den USA, Australien und Europa (Ohman et al., 2005) durchgeführt. Die meisten Patienten sind kaukasischer oder hispanischer Abstammung.

Fünf Erstautoren (Burkhoff et al., 2006; Ohman et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008; Thiele et al., 2005) stellten individuelle Patientendaten zur Auswertung zur Verfügung, sodass 150 Patienten in einer Datenbank gesammelt werden konnten. Ein weiterer Autor beteiligte sich mit bisher unveröffentlichten Informationen (Arias et al., 2005). Er hatte jedoch keinen Zugriff auf die individuellen Patientendaten seiner Studie.

4.3.1 Charakterisierung der Studienteilnehmer

Eingeschlossen wurden Patienten über 18 Jahre mit infarktbedingtem kardiogenen Schock und Revaskularisationstherapie wie PCI, ACB oder Thrombolyse.

Die Studienteilnehmer waren zwischen 33 und 85 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter lag bei 64 bis 69 Jahren. An allen Studien nahmen Patienten beider Geschlechter teil. In der Studienpopulation gab es dabei 65 bis 81% männliche Teilnehmer.

16 bis 54% der Patienten hatten Diabetes mellitus und 22,5% bis 58% der Teilnehmer hatten bereits zuvor einen Herzinfarkt erlitten.

Im Zeitraum von 1996 und 2007 wurden die Patienten in den entsprechenden Studien randomisiert. Pro Jahr wurden 2 bis 35 Patienten eingeschlossen (durchschnittlich 14 Patienten pro Jahr). Die Anzahl eingeschlossener Teilnehmer lag zwischen 26 und 57.

Bei der Studie von **Burkhoff et al.** wurden 33 Patienten mit kardiogenem Schock auf Grund eines akuten Myokardinfarktes (70% der Patienten) oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz randomisiert. Für die Analyse der Überlebenszeit wurden die individuellen Patientendaten nur der Patienten mit Myokardinfarkt bedingtem kardiogenen Schock (zehn Patienten der IABP-Gruppe und elf Patienten der TandemHeart-Gruppe) berücksichtigt.

Die Studie von **Ohman et al.** schloss Patienten mit Myokardinfarkt kompliziert durch Hypotension, kardiogenen Schock oder Herzversagen für die Randomisierung ein. Zum Zeitpunkt der Randomisierung hatten 22 Patienten (39%) Killip Klasse IV. Die Analysen bezogen sich ausschließlich auf die Patienten mit kardiogenem Schock (zwölf IABP-Patienten und zehn Patienten der Kontrollgruppe).

Insgesamt wurden in die Metaanalyse 190 Patienten eingeschlossen, von denen 105 Patienten mit IABP und 85 Patienten ohne IABP behandelt wurden.

4.3.2 Die Interventionen

In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit beinhaltet die Interventionsgruppe alle Patienten, die mit der IABP behandelt wurden. Hingegen umfasst die Kontrollgruppe alle Patienten, die eine Standardtherapie ohne IABP oder mit einem anderen Unterstützungssystem erhielten.

Drei Studien mit insgesamt 102 Patienten verglichen eine IABP-Therapie mit einer Standardbehandlung ohne den Einsatz einer IABP (Arias et al., 2005; Ohman et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010). Ein Vergleich zwischen der IABP und einem anderen ventrikulären Unterstützungssystem wurde bei drei Studien mit insgesamt 88 Teilnehmern gezogen. So verglichen zwei Studien mit insgesamt 62 Patienten die IABP mit TandemHeart (Burkhoff et al., 2006; Thiele et al., 2005) und eine Studie die IABP mit Impella LP2.5 (Seyfarth et al., 2008).

Die in den Studien zur Anwendung gekommenen linksventrikulären Unterstützungssysteme TandemHeart und Impella LP2.5 gewährleisteten trotz Abwesenheit einer intrinsischen Pumpleistung eine assistierte Herz-Kreislauf-Zirkulation.

Das **TandemHeart LVAD** (TandemHeart, Cardiac Assist, Pittsburgh, PA, USA) ist ein perkutanes linksventrikuläres Unterstützungssystem, welches aus einer linksatrialen Einflussschleuse und einer arteriellen Ausflussschleuse besteht, die an eine nicht-pulsatile Zentrifugalpumpe angeschlossen sind und bei Umdrehungen von bis zu 7500/min einen systemischen Fluss von 4 l/min gewährleisten kann (Thiele et al., 2001). Die Implantation des LVAD erfolgt über einen femoralvenösen Zugang. Die 21 French große Ausflusskanüle wird mittels transeptaler Punktion im linken Vorhof und die 15-17 French große Einflusskanüle mittels Seldinger-Technik retrograd in der Femoralarterie positioniert.

Bei dem **LVAD Impella LP2.5** (Impella LP2.5, Abiomed Europe GmbH, Aachen) handelt es sich um eine intravasale transaxiale Rotationspumpe mit einem maximalen Fluss von 2,5 l/min vom linken Ventrikel in die Aorta ascendens (Seyfarth et al., 2008). Das Impella LP2.5-System wird mittels 13 French Schaft unter radiologischer Lagekontrolle perkutan von der Arteria femoralis aus implantiert und dann über die Aorta bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Der Antriebsmotor mit einem Durchmesser von 4 mm befindet sich unmittelbar unterhalb der Pumpschraube und dem Auslassbereich der 12 French Kanüle in der Aorta ascendens. Ihr zum Schutz vor Verletzung der Herzmuskelwand mit einer Pigtailspitze versehener Einlass liegt im linken Ventrikel. Über diesen wird das Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens gepumpt (Henriques et al., 2006). Auf diese Weise wird die Herzleistung unterstützt.

Eine IABP-Unterstützung erfolgte durchschnittlich 59 ± 57 h. In allen Studien wurden Revaskularisationsmaßnahmen in Form einer PCI umgesetzt. 85% der Patienten erhielten eine PTCA und in 81% der Fälle erfolgte zusätzlich eine Stentimplantation. Nur bei einigen Patienten (5%) und ausschließlich in der Studie von Ohman et al. wurde als Standardtherapie eine Thrombolyse angewandt.

4.3.3 Rahmenbedingungen der in die Bewertung eingeflossenen Studien

Bei der multizentrischen Open Label-Studie von **Ohman et al.** wurden zwischen 1996 und 1999 57 Patienten in eine Interventionsgruppe mit Standardtherapie und IABP-Einsatz (30) und eine Kontrollgruppe mit Standardtherapie ohne IABP-Therapie (27) randomisiert.

Für weitere Analysen erfolgte eine Fokussierung auf die Patienten, die sich scheinbar im kardiogenen Schock (Killip Klasse IV) befanden (zwölf Patienten der Interventionsgruppe; zehn Patienten der Kontrollgruppe).

Bei den Patienten der Interventionsgruppe wurde eine intraaortale Ballonpumpe mittels Standard- oder schleusenloser Insertionstechnik bis drei Stunden nach Fibrinolysebeginn implantiert. Der IABP-Einsatz erfolgte für 48 Stunden mit einer Unterstützungsrate von 1:1. Nach einer schrittweisen IABP-Entwöhnung über zwölf Stunden schloss sich die Explantation an.

Drei Patienten der Kontrollgruppe (33%) erhielten eine notfallmäßige IABP und bei drei Patienten der Interventionsgruppe (25%) war die IABP-Implantation nicht möglich.

Die durchschnittliche Dauer des IABP-Einsatzes betrug 53 ± 30 h.

Die Myokardrevaskularisation erfolgte in Form von Fibrinolyse (erhielten alle Patienten), perkutaner Koronarintervention (23%), Stentimplantation (14%) oder Bypass-Operation (18%).

Während der IABP-Behandlung wurde Heparin aPTT-adjustiert verabreicht (der Zielwert der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit [aPTT] betrug 50-75s). Der Einsatz anderer Medikamente, weiterer perkutaner oder chirurgischer Interventionen lag im Ermessen der behandelnden Ärzte.

Für die monozentrische Studie von **Thiele et al.** wurden im Zeitraum von 2000 bis 2004 41 Patienten in eine Interventionsgruppe (20) und eine Kontrollgruppe (21) randomisiert. Die Studieneinschlusskriterien entsprachen exakt denen der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit. Die Therapie der Interventionsgruppe bestand in der perkutan implantierten IABP (initiale Unterstützungsrate von 1:1) in Ergänzung zur Standardtherapie. Bei der Kontrollgruppe wurde als therapeutische Intervention ein perkutanes linksventrikuläres Unterstützungssystem (TandemHeart) angewandt. Bis auf einen Patienten, bei dem auf den Einsatz des LVAD auf Grund schneller hämodynamischer Verbesserung verzichtet werden konnte, erhielten alle Patienten die jeweils zugeschriebene Intervention.

Die durchschnittliche Dauer des IABP-Einsatzes betrug 84 ± 54 h und die des TandemHeart-Einsatzes 77 ± 47 h.

Bei 95% der Patienten wurde zur Myokardrevaskularisation eine PCI und bei 5% der Patienten eine Bypass-Operation durchgeführt.

Die medikamentöse Unterstützung beinhaltete Heparin, Dopamin, Dobutamin, Diuretika sowie Volumensubstitution entsprechend intensivmedizinischer Richtlinie (Kellum und Pinsky, 2002).

Aspirin und Clopidogrel erhielten alle Patienten mit perkutaner koronarer Intervention.

Bei der monozentrisch durchgeführten Open Label-Studie von **Arias et al.** wurden zwischen 2001 und 2003 40 Patienten in eine Interventionsgruppe (31) und eine Kontrollgruppe (9) randomisiert. Auffällig ist ein Cross-over von 27,5% der Patienten zur Interventionsgruppe.

Das Haupteinschlusskriterium in die Studie war ein infarktbedingter kardiogener Schock.

Bei der Interventionsgruppe wurde eine intraaortale Ballonpumpe (Arrow AutoCAT 2 WAVE® IABP) perkutan unter Röntgendurchleuchtung implantiert. Die Kontrollgruppe erhielt eine Standardtherapie ohne IABP.

Eine perkutane Koronarintervention wurde als Revaskularisationsmaßnahme durchgeführt. Pharmakologisch kamen Katecholamine wie Dopamin und Dobutamin zudem Vasopressoren, Analgetika sowie Antikoagulanzen zum Einsatz.

Bei der multizentrischen Open Label-Studie von **Burkhoff et al.** wurden von 2002 bis 2004 33 Patienten mit kardiogenem Schock in eine Interventionsgruppe mit IABP-Behandlung zusätzlich zur Standardtherapie (14) und in eine Kontrollgruppe mit LVAD-Therapie (19) randomisiert.

Von den 33 randomisierten Patienten hatten 21 Patienten einen akuten Myokardinfarkt (zehn Patienten in der Interventionsgruppe und elf Patienten in der Kontrollgruppe).

Zusätzlich wurden in der Studieneingangsphase neun Patienten behandelt; fünf dieser Patienten hatten einen akuten Myokardinfarkt.

Bei der Interventionsgruppe wurde eine konventionelle Therapie mit der intraaortalen Ballonpumpe und in der Kontrollgruppe ein perkutanes linksventrikuläres Unterstützungssystem (TandemHeart) angewandt.

67% aller randomisierten Patienten erhielten bereits bei Studienaufnahme eine IABP-Therapie und erfüllten aber weiterhin die Kriterien eines kardiogenen Schocks.

36% der Patienten der Interventionsgruppe und 37% der Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine andere Therapie als bei Studienaufnahme geplant war (statt der geplanten IABP-Therapie in der Interventionsgruppe erhielten vier Patienten eine LVAD und ein Patient ausschließlich eine PCI; in der TandemHeart-Kontrollgruppe erhielten drei Patienten ein anderes LVAD, ein Patient wurde mit extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt, zwei Patienten bekamen eine PCI mit Stentimplantation und ein Patient wurde an der Mitralklappe operiert).

Die durchschnittliche Dauer des IABP-Einsatzes betrug 75 ± 95 h in der Interventionsgruppe und die des LVAD-Einsatzes 61 ± 45 h.

Bei Patienten mit Myokardinfarkt erfolgten zur Revaskularisation PCI (85% der Patienten), Bypass-Operationen (12% der Patienten) oder LVAD-Einsatz (4% der Patienten).

Der therapeutische Einsatz von Vasopressoren, inotropen Wirkstoffen und anderen Medikamenten folgte nach Ärztermessen und jeweiligem Behandlungsstandard.

Prondzinsky et al. führten eine monozentrische Open Label-Studie durch, bei der zwischen 2003 und 2004 45 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock in eine Interventionsgruppe (Standardtherapie mit IABP) (23) und eine Kontrollgruppe (Standardtherapie ohne IABP) (22) randomisiert wurden.

Vier Patienten der Interventionsgruppe wurden ausgeschlossen. Zwei Patienten auf Grund nicht erfüllter Schockkriterien, ein Patient mit Schockgeschehen länger als 48 h nach Myokardinfarkt und ein Patient mit lückenhafter Datenlage.

Bei der Kontrollgruppe kam es ebenso zum Ausschluss eines Patienten auf Grund Nichterfüllens der Schockkriterien.

Die Patienten der Interventionsgruppe wurden mit einer intraaortalen Ballonpumpe, die unmittelbar nach PCI für mindestens 48 h perkutan via Kanülierung (8 French) der Femoralarterie implantiert wurde, behandelt. Der durchschnittliche IABP-Einsatz dauerte 45 ± 34 h.

Die perkutane koronare Intervention als Frührevaskularisationsoption wurde bei 90% aller Studienteilnehmer (85 % der Fälle inklusive Stentimplantation) wahrgenommen.

Die medikamentöse Therapie bestand in der Gabe von inotropen Wirkstoffen, Vasopressoren, Aspirin, Glykoproteinrezeptorblocker IIb/IIIa, Heparin gemäß der Leitlinien zum Management von Patienten mit Myokardinfarkt (Antman et al., 2004).

Die Studie von **Seyfarth et al.** ist eine Open Label-Studie, bei der in zwei Zentren im Zeitraum von 2004 bis 2007 26 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock in eine Interventionsgruppe (13) und in eine Kontrollgruppe (13) randomisiert wurden.

In der Interventionsgruppe kam eine intraaortale Ballonpumpe und in der Kontrollgruppe ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (Impella LP2.5) zum Einsatz.

Ein der Kontrollgruppe zugeschriebener Patient verstarb vor LVAD-Implantation.

Die Patienten beider Gruppen erhielten vor der jeweiligen therapeutischen Intervention (IABP bzw. LVAD) eine Revaskularisationstherapie mittels PCI.

Zur Antikoagulation während des gesamten IABP- bzw. LVAD-Einsatzes erfolgte eine kontinuierliche intravenöse Heparintherapie mit regelmäßiger Dosisadjustierung an die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (Zielgröße: 60-80s).

In der Interventionsgruppe dauerte die IABP-Unterstützung im Durchschnitt 26 ± 19 h; der Impella-Einsatz in der Kontrollgruppe erfolgte durchschnittlich 27 ± 16 h.

Mit dem Ziel einer frühen myokardialen Revaskularisierung wurden bei 92% der Patienten eine perkutane koronare Intervention und bei 8% der Patienten eine Bypass-Operation angewandt.

Positiv inotrope Medikamente und Vasopressoren stellten die Basis der pharmakologischen Therapie dar.

4.3.4 Outcomes

Auf Grund der zur Verfügung stehenden Daten konnte eine Metaanalyse bezüglich der Kurzzeit-Mortalität (in den ersten 30 Tagen), der Langzeit-Mortalität (über sechs Monate), der hämodynamischen Parameter, der Länge des stationären bzw. intensivmedizinischen Aufenthaltes und der IABP bedingten Komplikationen realisiert werden.

Da die Dokumentation möglicher gerätebedingter Komplikationen in den einzelnen Studien sehr differierte, war eine gepoolte Analyse nur für die Komplikationen Blutungen, vaskuläre Verletzungen, Beinischämien, Embolien, Infektionen und Thrombozytopenien möglich.

Ein Vergleich der Lebensqualität zwischen den Studien konnte auf Grund unzureichender Daten nicht gezogen werden.

Ebenso variierte die Angabe der Länge des Follow-up von Studie zu Studie und betrug 10 bis 15 Tage (Arias et al., 2005), 30 Tage (Burkhoff et al., 2006; Thiele et al., 2005), sechs Monate (Ohman et al., 2005; Seyfarth et al., 2008) oder ein Jahr (Prondzinsky et al., 2010).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen eingeschlossenen Studien entsprechend dem systematischem Review von Unverzagt et al. beschrieben (Unverzagt et al., 2011).

Ohman et al.

Sechs Monate nach Studienbeginn sind insgesamt sechs Patienten der Interventionsgruppe (55%) und sieben Patienten der Kontrollgruppe (70%) gestorben.

Anhand der Hazard Ratios der Kurzzeit-Mortalität während der ersten 30 Tage (HR 0,75; 95% KI 0,28 bis 2,00) und der Langzeit-Mortalität konnte kein statistisch signifikanter Vorteil des IABP-Einsatzes festgestellt werden (HR 0,62; 95% KI 0,19 bis 2,02, log-rank $p=0,42$) (Abb. 2).

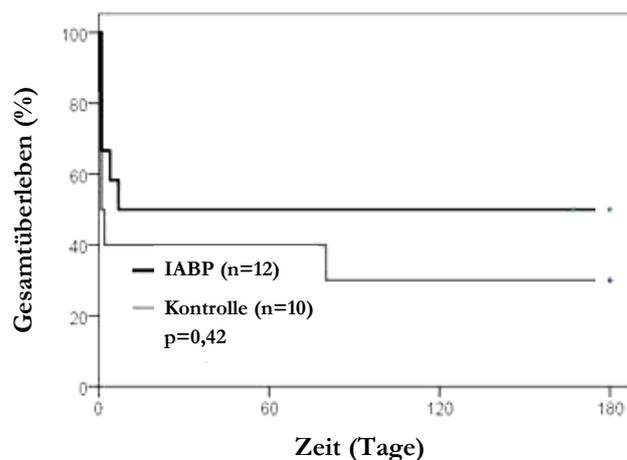


Abbildung 2: Überlebenszeitkurven von Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock basierend auf den individuellen Patientendaten der Studie von Ohman et al.

Auch nach einer Adjustierung für Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus konnte nur ein geringer Einfluss auf diese Ergebnisse festgestellt werden.

Als stationäre Komplikationen wurden zwei Schlaganfälle in der Interventionsgruppe (17%) und als IABP bedingte Komplikation eine Beinischämie in der Kontrollgruppe angegeben.

Ausschließlich klinische Endpunkte aber keine hämodynamischen Parameter oder Informationen zu den stationären und intensivmedizinischen Bedingungen waren gegeben. Da das Studienziel nicht erreicht werden konnte (zu geringe Patientenzahl), wurde die Studie vorzeitig beendet.

Thiele et al.

In den ersten 30 Tagen konnten jeweils neun Verstorbene (45%) in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe (43%) verzeichnet werden.

Die Hazard Ratio der Kurzzeit-Mortalität über die ersten 30 Tage (HR 1,09; 95% KI 0,44 bis 2,79; log rank $p=0,86$) zeigte zwischen beiden Behandlungsgruppen keinen Benefit im Überleben (Abb. 3).

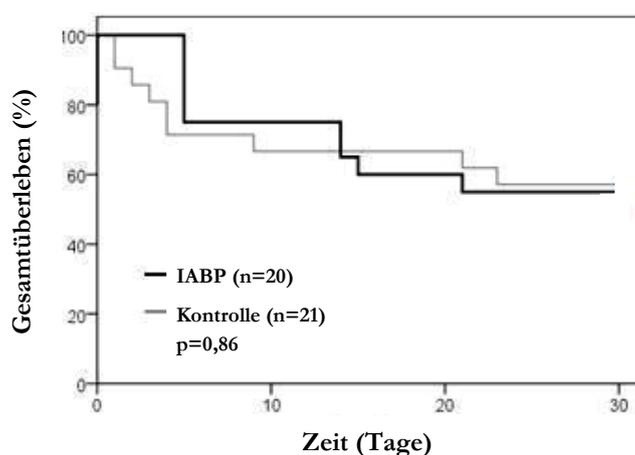


Abbildung 3: Überlebenszeitkurven von Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock basierend auf den individuellen Patientendaten der Studie von Thiele et al.

Eine Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus konnte nur einen kleinen Einfluss auf dieses Ergebnis feststellen.

Während des stationären Aufenthaltes starb ein weiterer Patient der Interventionsgruppe (50%) (In Hospital-Mortalität, OR 1,33; 95% KI 0,39 bis 4,57).

Folgende stationäre schwere nicht-letale Komplikationen wurden berichtet:

ein Reinfarkt und eine rezidivierende Ischämie in der Interventionsgruppe; ein erneuter Verschluss mit anschließender Revaskularisation in der Kontrollgruppe.

Bei Begutachtung der hämodynamischen Parameter konnte festgestellt werden, dass der Herz-Index in der Interventionsgruppe im Verlauf sank ($1,62 \pm 0,37$ bis $1,19 \pm 0,84$ l/min/m² postinterventionell; $p=0,058$) und in der Kontrollgruppe signifikant stieg ($1,71 \pm 0,38$ bis $2,32 \pm 0,59$ l/min/m² postinterventionell; $p<0,001$).

Weiterhin stieg der mittlere arterielle Druck in der Interventionsgruppe (65 ± 14 bis 72 ± 12 mmHg postinterventionell; $p=0,003$) und in der Kontrollgruppe (62 ± 14 bis 76 ± 13 mmHg postinterventionell; $p<0,001$) signifikant.

Der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOP) sank in der Interventionsgruppe ($25,1 \pm 6,1$ bis $21,6 \pm 5,8$ mmHg postinterventionell; $p=0,028$) wie auch in der Kontrollgruppe signifikant ($20,8 \pm 4,2$ bis $15,9 \pm 3,8$ mmHg postinterventionell; $p<0,001$).

In der Interventionsgruppe konnte ein Krankenhausaufenthalt von 12 ± 14 Tagen und in der Kontrollgruppe von 13 ± 13 Tagen verzeichnet werden.

In beiden Gruppen konnten gerätebedingte Komplikationen beobachtet werden. So hatten fünf Patienten in der Interventionsgruppe (25%) und 18 Patienten der Kontrollgruppe (86%) moderate bis schwere Blutungen. Beinischämien traten ausschließlich in der Kontrollgruppe bei sieben Patienten (33%) nach Implantation der 17 French Arterienkanüle auf.

Bei zwölf Patienten der Interventionsgruppe (60%) und 14 Patienten der Kontrollgruppe (66%) kam es zu Infektionen. Ein Patient der Kontrollgruppe entwickelte eine Thrombozytopenie. Embolien traten weder in der Interventionsgruppe (IABP) noch in der Kontrollgruppe (LVAD) auf.

Arias et al.

Die In-Hospital-Mortalität belief sich auf zehn Verstorbene in der Interventionsgruppe (32%) und fünf Verstorbene in der Kontrollgruppe (56%). Die sich daraus ergebene Odds Ratio (0,38; 95% KI 0,08 bis 1,73) zeigte einen geringfügigen Vorteil der IABP-Intervention. Eine statistische Signifikanz liegt jedoch nicht vor.

Burkhoff et al.

In den ersten 30 Tagen verstarben jeweils vier Patienten mit Herzinfarkt und kardiogenem Schock in der Interventionsgruppe (40%) und Kontrollgruppe (36%).

Die Hazard Ratio der Kurzzeit-Mortalität in den ersten 30 Tagen zeigte in keiner der beiden Therapiearme einen Überlebensvorteil (HR 0,88; 95% KI 0,23 bis 3,31; log rank $p=0,85$) (Abb. 4). Ebenso ergab die Adjustierung nach Alter und Geschlecht keinen Einfluss auf dieses Ergebnis.

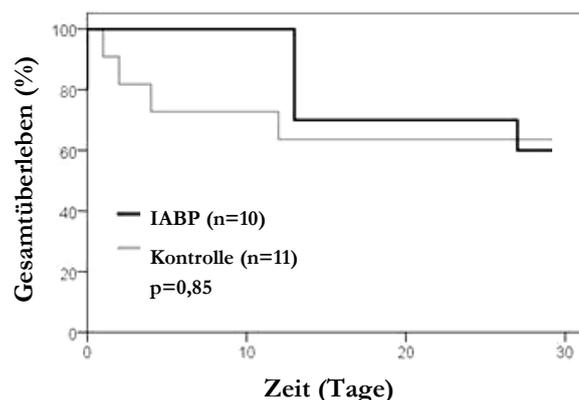


Abbildung 4: Überlebenszeitkurven von Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock basierend auf den individuellen Patientendaten der Studie von Burkhoff et al.

Zuvor definierte hämodynamische Erfolgskriterien (kein Tod innerhalb der ersten 24 h postinterventionell, $HI \geq 2,2$ l/min/m², $PAOP \leq 24$ mmHg und $MAP \geq 70$ mmHg) wurden bei 14% der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 37% der Patienten der Kontrollgruppe erreicht.

Viele Patienten erhielten bereits vor der Randomisierung eine IABP-Unterstützung und wurden dann entweder weiter mit IABP oder mit TandemHeart behandelt.

Da aber keine Informationen zu präinterventionellen hämodynamischen Parametern gegeben waren, fiel der Entschluss, die hämodynamischen Parameter dieser Studie nicht zu verwenden.

In beiden Therapiegruppen konnten gerätebedingte Komplikationen beobachtet werden. In der Interventionsgruppe war bei einem Patienten eine chirurgische Intervention (7,1%) indiziert und bei einem weiteren Patienten eine vorzeitige IABP-Explantation (7,1%). In der Kontrollgruppe kam es bei einem Patienten zu Geräteversagen (5,3%).

Durchschnittlich traten in der Interventionsgruppe 2,6 unerwünschte Ereignisse pro Patient (1,2 schwerwiegend) auf und bei der Kontrollgruppe waren es 3,1 unerwünschte Ereignisse pro Patient (1,3 schwerwiegend). Unerwünschte Ereignisse spezifisch für die jeweilig angewandten Insertionstechniken (transseptale Punktion bzw. Kanüle) wurden nicht beschrieben.

Bei zwei Patienten der Interventionsgruppe (14%) und 18 Patienten der Kontrollgruppe (42%) kam es zu schweren Blutungen. Weiterhin erlitten zwei Patienten der Interventionsgruppe (14%) und vier Patienten der Kontrollgruppe (21%) Beinischämien.

Ausschließlich in der Kontrollgruppe wurden bei drei Patienten (16%) Infektionen ausgehend von der Kanülierungswunde beschrieben. Bei jeweils drei Patienten der Interventionsgruppe (21%) und der Kontrollgruppe (16%) fiel eine Thrombozytopenie auf. Ein Patient der Interventionsgruppe (7%) erlitt eine Embolie außerhalb des Zentralnervensystems.

Bei der hohen Anzahl aufgetretener neurologischer Dysfunktionen wurde eine exakte Differenzierung zwischen gerätebedingten und schockinduzierten Symptomen nicht durchgeführt.

Prondzinsky et al.

In der Interventionsgruppe starben in den ersten 30 Tagen sechs von 19 Patienten (32%) und in der Kontrollgruppe fünf von 21 Patienten (24%) (OR 1,48; 95% KI 0,37 bis 5,96).

Während des stationären Aufenthaltes konnten sieben verstorbene Patienten in der Interventionsgruppe (7/19 Patienten, 37%) und sechs verstorbene Patienten in der Kontrollgruppe (6/21 Patienten, 29%) verzeichnet werden (OR 1,46; 95% KI 0,39 bis 5,51).

Die 6-Monate-Mortalität belief sich auf acht Verstorbene der Interventionsgruppe (8/17 Patienten, 47%) und sechs Verstorbene (6/18 Patienten, 33%) der Kontrollgruppe (OR 1,78; 95% KI 0,45 bis 6,97).

Ein Jahr nach der Randomisierung sind insgesamt neun Patienten der Interventionsgruppe (56%) und sechs Patienten der Kontrollgruppe (33%) gestorben (OR 2,57; 95% KI 0,64 bis 10,34).

Die Berechnungen der Hazard Ratios für die Gesamtmortalität in den ersten 30 Tagen (HR 1,55; 95% KI 0,47 bis 5,08) und für die Gesamtmortalität innerhalb der ersten sechs Monate (HR 1,66; 95% KI 0,57 bis 4,79; log-rank $p=0,28$) (Abb. 5) ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

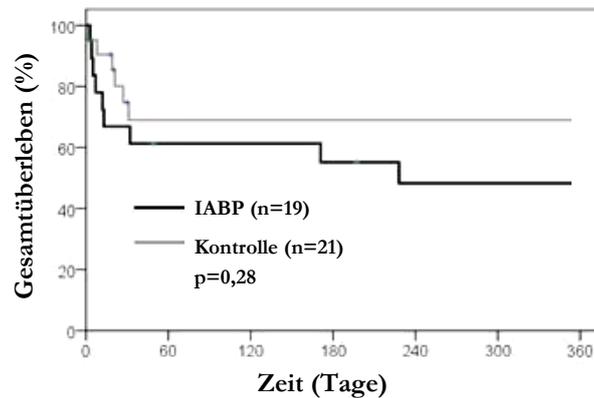


Abbildung 5: Überlebenszeitkurven von Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock basierend auf den individuellen Patientendaten der Studie von Prondzinsky et al.

Die Adjustierungen nach Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus zeigten nur einen geringen, nicht signifikanten Einfluss auf dieses Ergebnis.

Bei elf Patienten (28%) wurden während des stationären Aufenthalts nicht letale, kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse dokumentiert. In der Interventionsgruppe erlitt ein Patient einen Reinfarkt und rezidivierende Ischämien und zwei weitere Patienten hatten koronare Re-Verschlüsse mit anschließender Revaskularisierung (11%). Aber auch in der Kontrollgruppe traten bei acht Patienten (38%) Re-Verschlüsse mit Indikation zu einer erneuten Revaskularisierung auf.

Bei der Erfassung der hämodynamischen Parameter fiel ein nahezu konstanter durchschnittlicher HI sowohl in der Interventionsgruppe ($2,32 \pm 0,57$ bis $2,93 \pm 1,42$ l/min/m² postinterventionell; $p=0,93$) als auch in der Kontrollgruppe ($1,73 \pm 0,37$ bis $2,44 \pm 0,67$ l/min/m² postinterventionell; $p=0,23$) auf. Der mittlere arterielle Druck zeigte in der Interventionsgruppe (76 ± 16 bis 81 ± 11 mmHg postinterventionell; $p=0,64$) wie auch in der Kontrollgruppe (80 ± 16 bis 83 ± 17 mmHg postinterventionell; $p=0,46$) wenig Veränderungen und hohe Variabilität. In der Interventionsgruppe blieb der mittlere pulmonalarterielle Okklusionsdruck bei einer hohen Variabilität unverändert ($20,1 \pm 5,3$ bis $20,9 \pm 4,4$ mmHg postinterventionell; $p=0,96$). Ebenso verhielten sich die Werte des mittleren pulmonalarterieller Okklusionsdruckes der Kontrollgruppe jedoch auf einem niedrigeren Niveau ($14,9 \pm 5,6$ bis $16,2 \pm 5,1$ mmHg postinterventionell; $p=0,78$).

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug in der Interventionsgruppe 18 ± 14 Tage und 29 ± 29 Tage in der Kontrollgruppe. Die Länge der Intensivpflichtigkeit wurde mit 8 ± 7 Tagen für die Interventionsgruppe und mit 14 ± 12 Tagen für die Kontrollgruppe angegeben ($p=0,06$).

Als IABP bedingte Komplikation trat bei einem Patienten der Interventionsgruppe eine Beinischämie auf. Weitere Komplikationen wurden nicht berichtet.

Seyfarth et al.

Während der ersten 30 Tage waren jeweils sechs der 13 Patienten der Interventionsgruppe (46%) und der 13 Patienten der Kontrollgruppe verstorben (46%) (OR 1,00; 95% KI 0,21 bis 4,67). Während des stationären Aufenthaltes wurden fünf Verstorbene der Interventionsgruppe (38%) und sieben Verstorbene der Kontrollgruppe (54%) verzeichnet (OR 0,54; 95% KI 0,11 bis 2,55).

Ein halbes Jahr nach der Randomisierung sind insgesamt sechs Patienten der Interventionsgruppe (46%) und acht Patienten der Kontrollgruppe (62%) verstorben (OR 0,54; 95% KI 0,11 bis 2,55).

Die resultierenden Hazard Ratios der Kurzzeitmortalität während der ersten 30 Tage (HR 0,99; 95% KI 0,31 bis 3,15) und Langzeitmortalität (HR 0,72; 95% KI 0,24 bis 2,13; log-rank $p=0,55$) (Abb. 6) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

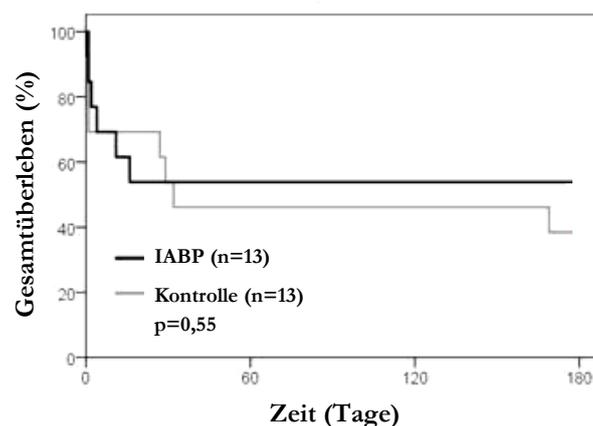


Abbildung 6: Überlebenszeitkurven von Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock basierend auf den individuellen Patientendaten der Studie von Seyfarth et al.

Die Adjustierung nach Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus zeigte nur einen geringgradigen Einfluss auf diese Ergebnisse.

In der Interventionsgruppe gab es während des stationären Aufenthaltes keine nicht letalen kardiovaskulären Komplikationen. Hingegen erlitt ein Patient der Kontrollgruppe (4%) drei nicht letale kardiovaskuläre Ereignisse (Reinfarkt, Wiederverschluss und folgende Revaskularisierung). Der primäre Endpunkt dieser Studie war eine Veränderung des Herz-Index 30 Minuten nach Implantation. In der Interventionsgruppe blieb der Herzindex gleich ($1,73 \pm 0,59$ bis $1,84 \pm 0,71$ l/min/m² postinterventionell, $p=0,25$) und stieg in der Kontrollgruppe ($1,71 \pm 0,45$ bis $2,20 \pm 0,64$ l/min/m² postinterventionell, $p=0,003$). Ebenso blieb der mittlere arterielle Druck in der Interventionsgruppe (72 ± 17 bis 71 ± 22 mmHg postinterventionell, $p=0,79$) stabil und stieg in der Kontrollgruppe (78 ± 16 bis 87 ± 18 mmHg postinterventionell, $p=0,039$).

Der PAOP fiel sowohl in der Interventionsgruppe ($21,9 \pm 6,6$ bis $20,2 \pm 5,5$ mmHg postinterventionell, $p=0,08$) als auch in der Kontrollgruppe ($22,1 \pm 8,1$ bis $19,3 \pm 4,7$ mmHg postinterventionell, $p=0,09$).

Die Länge des stationären Aufenthaltes betrug 18 ± 11 Tage in der Interventionsgruppe und 14 ± 4 Tage in der Kontrollgruppe.

Bei 23% der Patienten der Interventionsgruppe kam es zu Infektionen. In der Kontrollgruppe wurde ein Patient mit Blutungen und ein Patient mit einer nach Impella-Explantation aufgetretenen akuten Beinischämie registriert. Gerätebedingte Komplikationen konnten nicht explizit benannt werden.

4.4 Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien

Die Qualitätsbeurteilung der sechs eingeschlossenen Studien - basierend auf der Grundlage des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (<http://www.cochrane-handbook.org/>) - umfasst die detaillierte Begutachtung der Methodik der Zufallsauswahl und der Zuordnung zu den Therapiearmen, der Verblindung, der Vollständigkeit bzw. Selektion der Outcomedaten sowie möglicher Verzerrungsfaktoren. Die Beurteilungsmaßstäbe sind im Methodenteil unter 3.5.2 aufgeführt.

Eine tabellarische Darstellung der Studien anhand der Cochrane-Kriterien mit Urteilsbegründung findet sich in den Anlagen (siehe Anlage 5, Tabelle 4). Abbildung sieben veranschaulicht für jede eingeschlossene Studie das resultierende Verzerrungsrisiko in den entsprechenden Qualitätsmerkmalen (Abb. 7).

Alle eingeschlossenen Studien erschienen in referierten Fachzeitschriften.

Bei fünf der sechs Studien erfolgte eine Unterstützung durch die jeweiligen Hersteller der zum Einsatz gekommenen hämodynamischen Unterstützungssysteme Datascope (IABP: Ohman et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010), Cardiac Assist (TandemHeart LVAD: Burkhoff et al., 2006; Thiele et al., 2005) und Abiomed Europe GmbH (Impella LVAD: Seyfarth et al., 2008).

Eine Intention-to-Treat-Analyse erfolgte in fünf der sechs Studien.

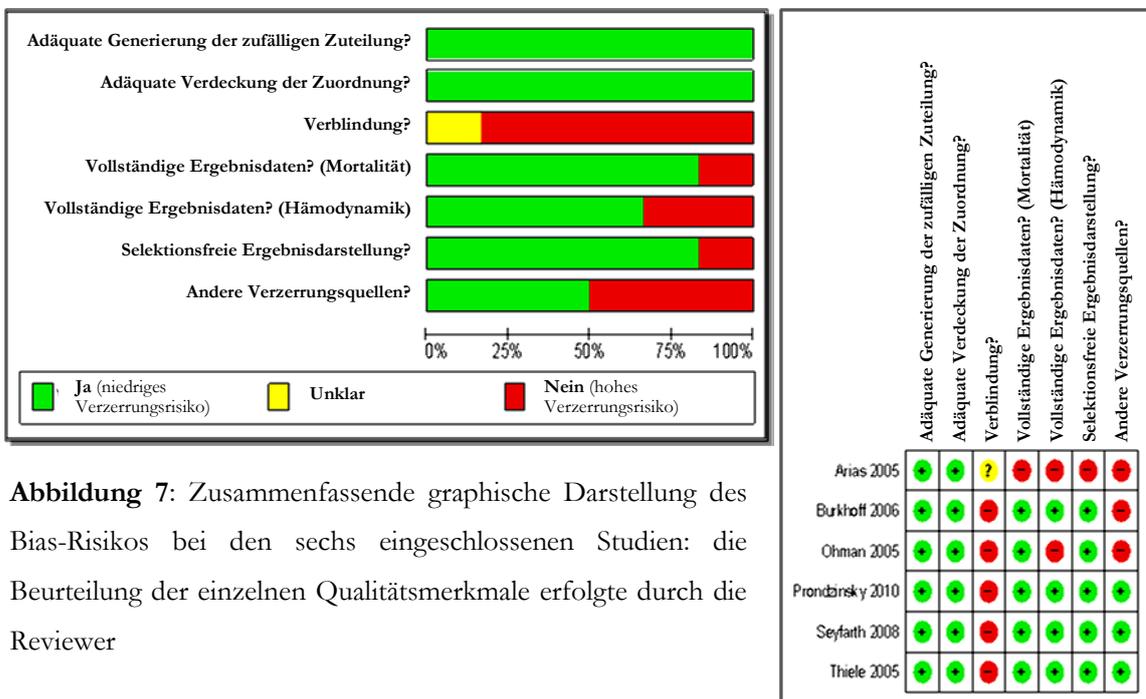


Abbildung 7: Zusammenfassende graphische Darstellung des Bias-Risikos bei den sechs eingeschlossenen Studien: die Beurteilung der einzelnen Qualitätsmerkmale erfolgte durch die Reviewer

4.4.1 Methodik der zufälligen Zuteilung

Informationen zur Methode der Randomisierung gab entweder der Volltext der einzelnen Studien oder wurden von den Erstautoren zur Verfügung gestellt. Das Kriterium „adäquate Methode der Zufallsauswahl“ erfüllten alle Studien mittels blickdichten, verschlossenen Umschlägen oder zentraler telefonischer Zuteilung (Ohman et al., 2005).

4.4.2 Verblindung

Ausschließlich bei der Studie von Arias et al. waren die Ausführungen zur Umsetzung eines Blindversuches nur unzureichend und damit eine Beurteilung nicht sicher möglich (Abb. 7).

Eine Verblindung des Studienpersonals bezüglich der Intervention war jedoch in allen Studien auf Grund der unterschiedlichen Art der medizinischen Versorgung nicht möglich.

Eine Verzerrung der Gesamt-Mortalität wird als unwahrscheinlich erachtet. Möglich ist jedoch eine Verzerrung auf Grund ungleicher Behandlungen durch fehlende Verblindung der Ärzte und des Pflegepersonals.

4.4.3 Erfassung relevanter Outcomes

In allen Studien konnten Daten zur Gesamtmortalität im Kurzzeit-Follow-up und zu hämodynamischen Parametern eruiert werden. Lediglich bei der Studie von Arias et al. erfolgte eine Beschränkung auf die In-Hospital-Mortalität.

In fünf Studien war das komplette Follow-up über 30 Tage gegeben.

Drei Studien gaben zur Gesamt-Mortalität über ein Follow-up von sechs Monaten Auskunft (Ohman et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008). Bei einer dieser Studien (Prondzinsky et al., 2010) waren die Überlebensdaten von fünf Studienteilnehmern auf Grund fehlender Outcome-Daten nicht verfügbar. Gründe für einen fehlenden Überlebensstatus nach sechs Monaten wurden als unabhängig vom wahren Überlebensstatus erachtet, da eine Zensierung zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte.

Postinterventionell erfasste hämodynamische Parameter wurden in vier Studien mit einem Follow-up von 30 Minuten bis 28 Tagen angegeben. Individuelle Patientendaten wurden von drei Studien (Prondzinsky et al., 2010; Thiele et al., 2005; Seyfarth et al., 2008) in die Analyse integriert.

4.4.4 Unselektierte Ergebnisdarstellung

Über üblicherweise in der untersuchten Indikation berichtete Endpunkte „Mortalität“, „Hämodynamik“ und „Komplikationen“ berichteten fünf der sechs eingeschlossenen Studien. Bei der Studie von Arias et al. fehlte die Angabe der Entwicklung der hämodynamischen Parameter nach der Randomisierung.

4.4.5 Andere potentielle Verzerrungsfaktoren

Bei drei Studien (Arias et al., 2005; Burkhoff et al., 2006; Ohman et al., 2005) kam es zu bedeutenden Abweichungen vom Studienprotokoll. Daraus resultierende Verzerrungsquellen wie z.B. eine hohe Anzahl von Cross-over zwischen den Behandlungsarmen, ein vorzeitiger Studienstopp (Ohman et al., 2005; Burkhoff et al., 2006) oder der Einschluss von Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung eine IABP-Unterstützung erhielten, wurden dokumentiert.

Eine auffallend hohe Anzahl von Cross-over gab es in drei Studien:

- Bei der Studie von **Arias et al.** waren nur die Ergebnisse der Per-Protocol-Analyse verfügbar. Diese zeigten ein Cross-over von insgesamt elf Patienten zur Interventionsgruppe und waren auf die Analyse der In-Hospital-Mortalität beschränkt.
- In der Studie von **Ohman et al.** gab es drei Patienten (33%), die von der Kontrollgruppe zur Interventionsgruppe wechselten und ein Cross-over von drei Patienten der Interventionsgruppe (25%) zur Kontrollgruppe. Die Ergebnisse der Intention-to-treat-Analyse und der Per-Protocol-Analyse zeigten keine relevanten Unterschiede. So verstarben in den ersten 30 Tagen jeweils sechs Patienten der Interventionsgruppe (50%) und der Kontrollgruppe (60%) (Intention-to-treat-Analyse). Unter allen Verstorbenen waren Per-Protocol-Analyse fünf Patienten der IABP-Gruppe (42%) und sieben Patienten der Kontrollgruppe (70%). Die resultierenden Odds Ratios sind 0,67; 95% KI 0,12 bis 3,64 (Intention-to-treat-Analyse) und 0,30; 95% KI 0,05 bis 1,80 (Per-Protocol-Analyse).
- Bei der Studie von **Burkhoff et al.** erhielten fünf der 14 Patienten der Interventionsgruppe mit IABP (36%) und sieben der 19 Patienten der Kontrollgruppe mit LVAD (37%) eine andere Therapie. Von einem Cross-over zur Interventionsgruppe wurde nicht berichtet.
- Weitere Verzerrungsquellen bei der Studie von Burkhoff et al.:
Viele der Studienteilnehmer (66%) erhielten bereits vor Studienaufnahme und Randomisierung eine Therapie mit der intraaortalen Ballonpumpe und erfüllten trotzdem die hämodynamischen Kriterien für das Vorliegen eines kardiogenen Schocks. Die Studie wurde nach Einschluss von 42 Patienten vorzeitig auf Empfehlung des „Data Safety Monitoring Board“ beendet.

Auf Grund der limitierten Anzahl passender Studien, wurden trotz der oben beschriebenen methodologischen Beschränkungen alle randomisierten klinisch kontrollierten Studien, bei denen die Patienten die Einschlusskriterien der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit erfüllten, eingeschlossen.

4.5 Ergebnisse zu Therapieeffekten

4.5.1 Primäre Outcomes

30-Tage-Gesamtmortalität

Basierend auf den von fünf der sechs Studien verfügbaren individuellen Patientendaten von insgesamt 150 Patienten wurde eine Metaanalyse zur Beschreibung der Kurzzeit-Mortalität mit einem Follow-up über 30 Tage (Burkhoff et al., 2006; Ohman et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010; Thiele et al., 2005; Seyfarth et al., 2008) durchgeführt. Von den 150 Patienten wurden 74 Patienten mit IABP und 76 Patienten ohne IABP behandelt. 31 der 74 Patienten im Interventionsarm (42%) und 30 der 76 Patienten im Kontrollarm (39%) starben innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung. Die Hazard Ratio (1,01; 95% KI 0,62 bis 1,65) zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abb. 8). Die Ergebnisse in den Subgruppen (Standard /andere LVAD) zeigen vergleichbare Ergebnisse.

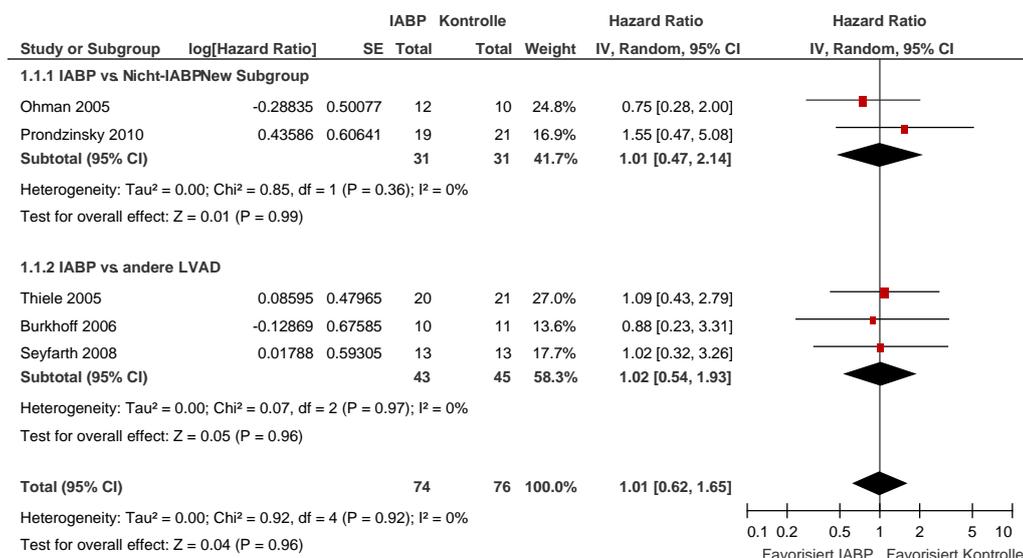


Abbildung 8: Forest plot zum Gruppenvergleich IABP-Therapiearm versus Kontrollarm mit Darstellung der Hazard Ratio und ihrem 95% Konfidenzintervall bezogen auf das Prognosekriterium „30-Tage-Gesamtmortalität“ (zweistufiges Modell)

Das einstufige Modell berechnet mit einer HR von 1,04; 95% KI 0,62 bis 1,73 ein vergleichbares Ergebnis.

Durch die Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus konnte ein kleiner aber nicht signifikanter Vorteil der Kontrollgruppe erkannt werden (siehe Anlage 6, Tabelle 5). Mittels Cochran-Q-Test und dem Index für Gruppenhomogenität I² wurde eine niedrige Heterogenität zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien dargelegt. Eine im Vorfeld geplante Analyse bezüglich der unterschiedlichen Maßnahmen zur Revaskularisation zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die meisten Patienten in den fünf Studien (Arias et al., 2005; Burkhoff et al., 2006; Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008; Thiele et al., 2005) wurden zur myokardialen Revaskularisation mit einer perkutanen koronaren Intervention behandelt. Bei einer Studie (Ohman et al., 2005) erhielten die Patienten zur Revaskularisierung eine fibrinolytische Behandlung. Die Hazard Ratio von 0,75 und einem 95% KI von 0,28 bis 2,00 favorisiert leicht die Intervention mit der IABP aber ohne Vorliegen einer statistischen Signifikanz.

Die zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalyse zum Gruppenvergleich (IABP versus andere LVAD) stellte keinen Einfluss auf diese Ergebnisse fest.

Zwei Studien (Ohman et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010) verglichen eine IABP-Therapie mit einem Behandlungsregime ohne den Einsatz einer IABP. Hierbei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen konstatiert werden (HR 1,01; 95% KI 0,47 bis 2,14).

In den Studien von Burkhoff et al., Seyfarth et al. und Thiele et al. wird der Vergleich zwischen einer Therapie mit IABP und der Therapie mit einem anderen LVAD gezogen (HR 1,02; 95% KI 0,53 bis 1,91).

Um den Einfluss der prognostischen Faktoren wie Alter und Geschlecht auf die Gesamtmortalität zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse mittels der individuellen Patientendaten durchgeführt.

In Zusammenführung der Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien verstarben während der ersten 30 Tage 22 von 50 Männer (44%) und neun von 24 Frauen (38%) in der Interventionsgruppe und 21 von 53 Männer (40%) und zehn von 23 Frauen (43%) in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse entsprechen den Hazard Ratios von 1,08 mit einem 95% KI von 0,56 bis 2,06 (Männer) und 0,9 mit einem 95% KI von 0,35 bis 2,30 (Frauen).

126 Patienten (84%) waren jünger als 75 Jahre und 24 Patienten (16%) 75 Jahre und älter. 25 der 58 unter 75-jährigen (43%) und sechs der 16 über 75-jährigen Patienten (38%) starben in den ersten 30 Tagen in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe starben im selben Zeitraum 27 der 68 unter 75-jährigen (40%) und vier der acht über 75-jährigen (50%) (HR 1,11; 95% KI 0,63 bis 1,96 [unter 75-jährigen] und 0,76; 95% KI 0,19 bis 2,98 [über 75-jährigen]) (siehe Anlage 6, Tabelle 5).

In-Hospital-Gesamtmortalität

Informationen zur In-Hospital-Mortalität waren nur in vier Studien (Arias et al., 2005; Thiele et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008) mit insgesamt 147 Patienten gegeben. 32 der 83 Patienten der Interventionsgruppe (39%) und 27 der 64 Patienten der Kontrollgruppe (42%) starben (OR 0,88; 95% KI 0,44 bis 1,76).

6-Monate-Gesamtmortalität

Drei Studien (Ohman et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008) mit insgesamt 83 Patienten flossen in die Metaanalyse zur Beschreibung der Gesamtmortalität innerhalb eines Follow-up-Zeitraums von sechs Monaten ein. 20 der 42 Patienten der Interventionsgruppe (48%) und 21 der 41 Patienten der Kontrollgruppe (51%) starben.

Die Hazard Ratio (0,93; 95% KI 0,49 bis 1,77) liefert keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Abb. 9).

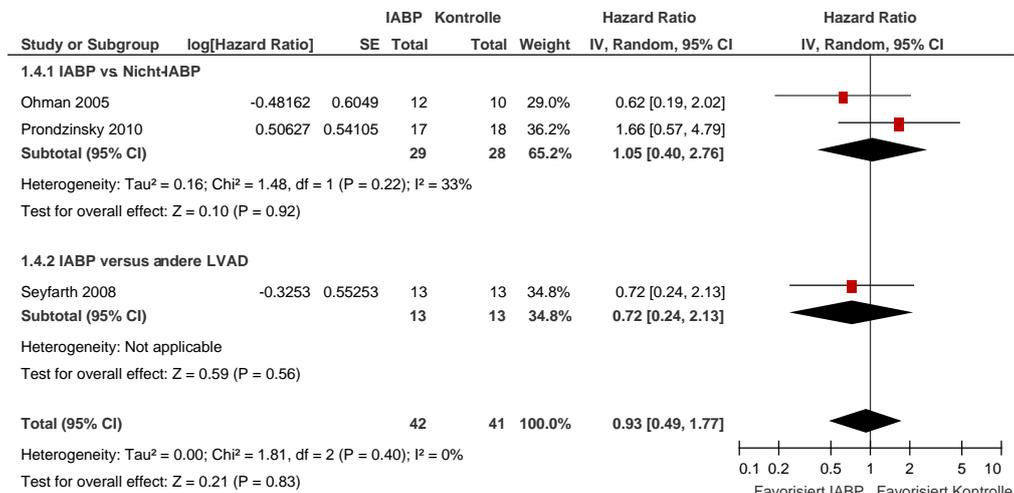


Abbildung 9: Forest plot zum Gruppenvergleich IABP-Therapiearm versus Kontrollarm mit Darstellung der Hazard Ratio und ihrem 95% Konfidenzintervall bezogen auf das Prognosekriterium „6-Monate-Gesamtmortalität“

Dieses Ergebnis blieb sowohl beim einstufigen als auch beim zweistufigen Modell der Metaanalyse sowie unter Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus stabil (siehe Anlage 6, Tabelle 5).

Der Cochrane-Q-Test sowie der Index für Gruppenhomogenität I² bestätigen nur eine geringgradige Heterogenität zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien.

Eine Analyse zwischen den Studien bezüglich der eingesetzten Revaskularisationstherapie ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die meisten Patienten in zwei Studien (Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008) wurden per perkutaner koronarer Intervention revaskularisiert. Die Hazard Ratio von 1,10 mit einem 95% KI von 0,49 bis 2,49 konnte in keiner der beiden Behandlungsgruppen einen Überlebensvorteil feststellen. In einer Studie (Ohman et al., 2005) der analysierten Studien erfolgte die Revaskularisation in Form einer fibrinolytischen Therapie. Die Hazard Ratio favorisiert die Interventionsgruppe. Das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant (HR 0,62; 95% KI 0,19 bis 2,02).

Die Sensitivitätsanalyse zum Gruppenvergleich (Standardtherapie mit IABP versus LVAD-Therapie) zeigte keinen Einfluss auf diese Ergebnisse. Bei den Studien von Ohman et al. und Prondzinsky et al. wurden eine IABP-Therapie mit einer Standardbehandlung ohne IABP verglichen. Für keine der beiden Behandlungsgruppen konnte ein Überlebensvorteil eruiert werden (HR 1,05; 95% KI 0,40 bis 2,76). Bei der Studie von Seyfarth et al., die einen Vergleich zwischen einer IABP-Behandlung und einer LVAD-Therapie darstellt, zeichnete sich ein kleiner Überlebensvorteil ohne statistische Signifikanz in der LVAD-Gruppe ab (HR 0,72; 95% KI 0,24 bis 2,13).

1-Jahres-Gesamtmortalität

Lediglich in der Studie von Prondzinsky et al. waren Informationen zur 1-Jahres-Gesamtmortalität für 34 Patienten gegeben. In der Interventionsgruppe starben neun von 16 Patienten (56%) und in der Kontrollgruppe starben sechs von 16 Patienten (38%) (OR 2,57; 95% KI 0,64 bis 10,34).

Nicht letale kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse

Für vier Studien (Ohman et al., 2005; Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008; Thiele et al., 2005) konnte mittels individueller Patientendaten von insgesamt 129 Patienten das Auftreten nicht letaler kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse beschrieben werden.

Der Vergleich zwischen den Studien ergab, dass zwei der 64 Patienten der Interventionsgruppe (3,1%) und einer der 65 Patienten der Kontrollgruppe einen Reinfarkt erlitten. Weiterhin wurde bei zwei Patienten der Interventionsgruppe (3,1%) ein Schlaganfall diagnostiziert. Der Fall eines Gefäßwiederverschlusses mit Indikation zur Revaskularisation trat in drei Studien (Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008; Thiele et al., 2005) mit insgesamt 107 Patienten bei zwei der 52 Patienten der Interventionsgruppe (3,8%) und bei zehn der 55 Patienten der Kontrollgruppe (18,2%) ein. Über das Auftreten rezidivierender Extremitätenischämien wurde in zwei Studien (Prondzinsky et al., 2010; Thiele et al., 2005) mit 81 Patienten berichtet. In der Interventionsgruppe waren zwei der 39 Patienten (5,1%) betroffen und in der Kontrollgruppe traten keine Extremitätenischämien auf.

4.5.2 Sekundäre Outcomes

Hämodynamische Parameter

Herz-Index (HI)

In drei Studien (Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008; Thiele et al., 2005) mit 95 Patienten wurde der Herz-Index nach Implantation des jeweiligen Unterstützungssystems gemessen. Der Herz-Index zeigte zwischen den Studien eine hohe Heterogenität (Abb. 10).

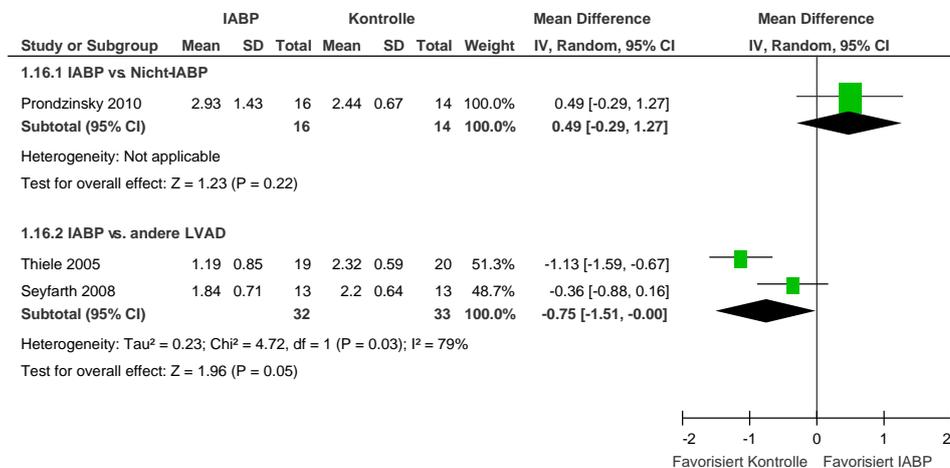


Abbildung 10: Forest plot zum Gruppenvergleich IABP-Therapiearm versus Kontrollarm mit Darstellung der mittleren Differenz und ihrem 95% Konfidenzintervall bezogen auf den hämodynamischen Parameter Herz-Index in l/min/m², postinterventionell

Eine zur Untersuchung dieser Heterogenität durchgeführte Subgruppenanalyse zeigte relevante Unterschiede in Bezug auf die Ergebnisse des Gruppenvergleichs (Nicht-IABP vs. andere LVAD) auf.

In der Studie von Prondzinsky et al. hatten die 16 Patienten der Interventionsgruppe (mit IABP) einen statistisch nicht signifikant höheren mittleren HI als die 14 Patienten der Kontrollgruppe (ohne Einsatz eines anderen Unterstützungssystems) (MD 0,49 l/min/m²; 95% KI -0,29 bis 1,27; p=0,20). Werden hingegen die Ergebnissen der zwei Studien mit LVAD-Einsatz als Kontrollgruppe zusammengefasst, weisen die 32 Patienten mit IABP-Therapie einen signifikant niedrigeren mittleren HI auf als die 32 Kontrollgruppenpatienten (MD -0,75 l/min/m²; 95% KI -1,51 bis 0,00; p=0,05).

Mittlerer arterieller Druck (MAP)

Der mittlere arterielle Blutdruck gemessen nach Implantation des Unterstützungssystems war für 101 Patienten von drei Studien verfügbar. Bei Patienten der Interventionsgruppe (n=50) wurde ein niedrigerer MAP gemessen als bei Patienten der Kontrollgruppe (n=51) (MD -5,1 mmHg, 95% KI -10,9 bis 0,66; p=0,08) (Abb. 11). Zwischen den Studien herrscht eine geringe Heterogenität.

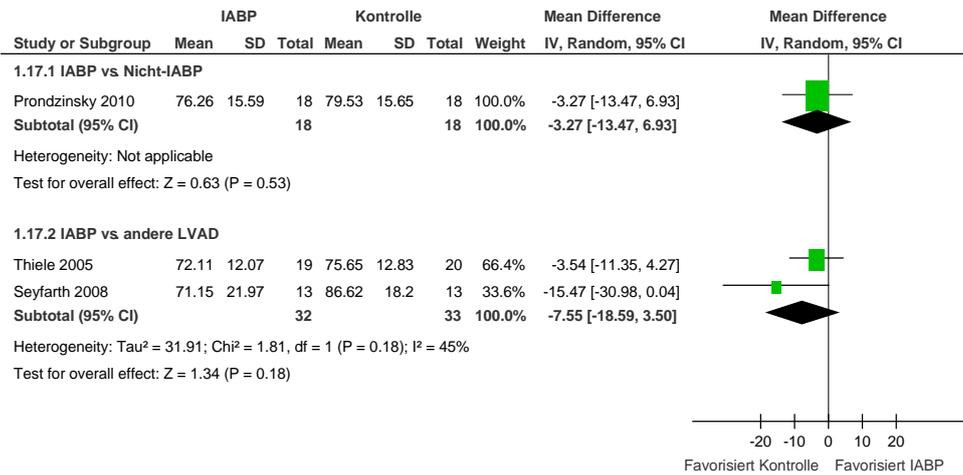


Abbildung 11: Forest plot zum Gruppenvergleich IABP-Therapiearm versus Kontrollarm mit Darstellung der Mittleren Differenz und ihrem 95% Konfidenzintervall bezogen auf den hämodynamischen Parameter mittlerer arterieller Druck in mmHg, postinterventionell

Pulmonalarterieller Okklusionsdruck (PAOP)

Ein postinterventionell gemessener pulmonalkapillärer Verschlussdruck war für 90 Patienten von insgesamt drei Studien disponibel. Die Patienten der Interventionsgruppe (n=45) hatten statistisch signifikant höhere PAOP-Werte als die der Kontrollgruppe (n= 45) (MD 3,9 mmHg; 95% KI 1,1 bis 6,7; p=0,006) (Abb. 12) bei Vorliegen einer moderaten Heterogenität zwischen den Studien (I²=44%, p=0,17). Die Subgruppenanalyse ergab keine Unterschiede bezüglich des Gruppenvergleichs.

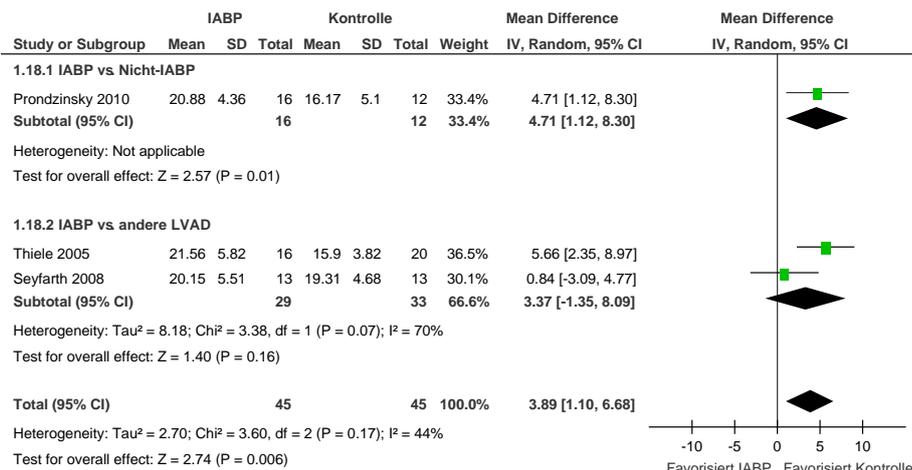


Abbildung 12: Forest plot zum Gruppenvergleich IABP-Therapiearm versus Kontrollarm mit Darstellung der Mittleren Differenz und ihrem 95% Konfidenzintervall bezogen auf den hämodynamischen Parameter pulmonalarterieller Okklusionsdruck in mmHg, postinterventionell

Länge des intensivmedizinischen (ICU) und stationären Aufenthaltes

Drei Studien (Prondzinsky et al., 2010; Seyfarth et al., 2008, Thiele et al., 2005) mit 77 Patienten gaben Auskunft bezüglich der Länge des Krankenhausaufenthaltes. Informationen zur Länge der Intensivpflichtigkeit waren nur bei der Studie von Prondzinsky et al. für 40 Patienten dokumentiert. Nach Zusammenführen der vorliegenden Studiendaten hatten Patienten der Interventionsgruppe (n=38) einen kürzeren Krankenhausaufenthalt als die der Kontrollgruppe (n=39) (MD -4.7 Tage; 95% KI -10,8 bis 1,5; p=0,14) bei Vorliegen einer niedrigen Heterogenität ($I^2=0\%$, p=0,52) zwischen den einzelnen Studien.

Die Studie von Prondzinsky et al. zeigte dementsprechend eine statistisch signifikant kürzere Intensivpflichtigkeit der Patienten in der Interventionsgruppe (-6.2 Tage; 95% KI -12,3 bis -0,07; p=0,05).

Lebensqualität

Zum Kriterium Lebensqualität lieferten die eingeschlossenen Studien keine Ergebnisse.

Postinterventionelle IABP-bedingte Komplikationen

Die Beschreibung eventueller IABP-bedingter Komplikationen erfolgte in den Studien inhomogen. Die Frequenz des Auftretens gerätebedingter Komplikationen wie moderate bis schwere Blutungen, Gefäßverletzungen, Extremitätenischämien, Embolien, Infektionen und Thrombozytopenien wurden erfasst.

Insbesondere bei Patienten, die mit einem LVAD behandelt wurden, konnte eine besonders hohe Inzidenz an Komplikationen beobachtet werden. Daher erfolgte die Betrachtung der Häufigkeit aufgetretener Komplikationen separat für die Interventionsgruppe (IABP), die Kontrollgruppe mit LVAD und die Kontrollgruppe ohne LVAD-Einsatz.

In fünf Studien (Burkhoff et al., 2006; Prondzinsky et al., 2010; Ohman et al., 2005; Seyfarth et al., 2008 und Thiele et al., 2005) werden postinterventionelle Komplikationen berichtet. Das Zusammenführen der einzelnen Studienergebnisse ergab, dass sieben der 78 Patienten der Interventionsgruppe (9%) und 27 der 53 Patienten der Kontrollgruppe mit LVAD-Einsatz (51%) moderate oder schwere Blutungen erlitten. In der Kontrollgruppe ohne Einsatz eines anderen LVAD (n=31) trat diese Komplikation nicht auf.

Für die Interventionsgruppe mit IABP-Einsatz ergab sich im Vergleich zur Kontrollgruppe mit LVAD-Einsatz eine statistisch signifikant niedrigere Komplikationsrate an Blutungen (OR von 0,12; 95% KI 0,04 bis 0,36) (Abb. 13).

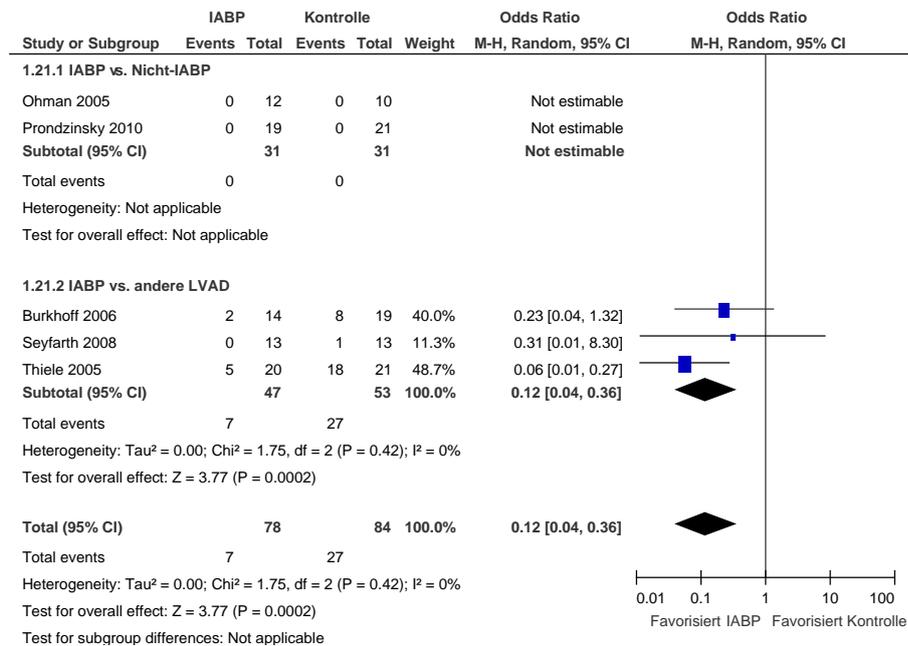


Abbildung 13: Forest plot zum Gruppenvergleich IABP-Therapiearm versus separat betrachtete Kontrollarme mit Darstellung der Odds Ratio und ihrem 95% Konfidenzintervall bezogen auf die Komplikation „Blutungen“

Gefäßverletzungen traten ausschließlich in der Kontrollgruppe mit LVAD-Einsatz auf (zwei der 19 Patienten der Kontrollgruppe mit LVAD [10%] in der Studie von Burkhoff et al.).

Insgesamt kam es bei drei der 78 Patienten der Interventionsgruppe (3,9%), einem der 31 Patienten der Kontrollgruppe ohne LVAD-Einsatz (3,2%) und bei zwölf der 53 Patienten der Kontrollgruppe mit LVAD-Einsatz (23%) zu Extremitätenischämien. Über die Komplikation einer Embolie wurde in zwei Studien berichtet (Thiele et al., 2005; Burkhoff et al., 2006). Lediglich bei einem der insgesamt 34 Patienten der Interventionsgruppe (2,9%) und bei keinen Patienten der beiden Kontrollgruppen (TandemHeart-Anwendung) wurde die Diagnose einer Nicht-ZNS-Embolie gestellt.

Zu Infektionen kam es bei 15 der 66 Patienten der Interventionsgruppe (23%) und bei 17 der 53 Patienten der Kontrollgruppe mit LVAD-Einsatz (32%).

Bei drei der 53 Patienten der Interventionsgruppe (5,7%) und vier der 40 Patienten der Kontrollgruppe mit LVAD-Einsatz (10%) wurde eine Thrombozytopenie diagnostiziert. In der Kontrollgruppe ohne LAVD-Einsatz traten weder Infektionen noch Thrombozytopenien auf.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wurden alle bisher publizierten Studien, die den Suchkriterien entsprachen, durch ein systematisches Vorgehen bei der Datenbanksuche berücksichtigt. Durch die Recherche in mehreren Datenbanken und den Verzicht auf eine Sprachbeschränkung bestand die Möglichkeit auch weniger gut zugängliche Studien zu erfassen und eine Publikationsverzerrung zu minimieren. Dabei sicherte die a priori festgelegte Eingrenzung des Themas auf randomisierte Studien einen Qualitätsstandard (<http://www.cochranehandbook.org/>). Es wurde davon ausgegangen, dass nur in randomisierten Studien eine Strukturgleichheit der Vergleichsgruppen gegeben ist.

Neben Medline, das seinen Schwerpunkt in angloamerikanischen Zeitschriften hat, recherchierten wir auch in weiteren Datenbanken wie dem Cochrane Register „Controlled Trials“, „Clinical Trials“, National Research Register, Benchmark-Registry und EMBASE.

Nichtsdestotrotz können Fehler und Schwächen bereits in dieser Phase der Studiensuche auftreten. Zum einen sind in den abgefragten Datenbanken vorzugsweise Studien aus Journalen besserer Qualität gesammelt und zum anderen werden Studien von guter Qualität aber mit negativem oder gar unspektakulärem Ergebnis zumeist gar nicht erst publiziert. Viele der im Rahmen dieser Übersichtsarbeit analysierten Arbeiten berichten eher über bescheidene Erfolge. Daher ist es fraglich, ob trotz umfangreicher Recherche einige Arbeiten mit negativem Ausgang eventuell entgangen sind und ein sogenannter Publikations-Bias vorliegt.

Die Suche in den Konferenzbänden und Registern, die Bewertung der Ergebnisse der elektronischen Suche und des Verzerrungspotentials der Einzelstudien sowie die Extraktion der Studienergebnisse wurden durch die Doktorandin Maria-Theresia Machemer und Biometrikerin Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt durchgeführt. Eine Unabhängigkeit der beiden Autoren war gewährleistet. Unterschiede wurden diskutiert. Es bestand keine direkte oder indirekte Verbindung zu den Herstellern der zum Einsatz gekommenen kardialen Unterstützungssysteme.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Zur Feststellung der Sicherheit und Effektivität einer Therapie mit der intraaortalen Ballonpulsation konnten insgesamt sechs passende Studien mit Daten zu 190 Patienten mit Myokardinfarkt bedingtem kardiogenen Schock identifiziert werden.

Drei der sechs eingeschlossenen Studien verglichen eine Standardtherapie und eine IABP-Behandlung mit einer alleinigen Standardtherapie. Die drei weiteren Studien betrachteten den IABP-Einsatz versus die Anwendung anderer mechanischer Unterstützungssysteme (LVAD).

Innerhalb der ersten 30 Tage starben 42% der Patienten in der Interventionsgruppe und 39% der Patienten der Kontrollgruppe. Während der ersten sechs Monate nach der Randomisierung wurden 48% Verstorbene in der Interventionsgruppe und 51% Verstorbene in der Kontrollgruppe verzeichnet. Die ermittelten Hazard Ratios der Gesamtmortalität boten keinen Hinweis auf einen Überlebensvorteil in einer der beiden Behandlungsgruppen. Sowohl die Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus als auch die Untersuchung der Subgruppen (IABP vs. Nicht-IABB und IABP vs. andere LVAD) bekräftigen diese Ergebnisse.

Die Auswertung der Daten zu hämodynamischen Veränderungen zeigte ein heterogenes Bild zwischen den Studien. So ließ sich bei den Patienten, die eine IABP-Unterstützung bekamen, postimplantär ein höherer mittlerer Herz-Index feststellen als bei Patienten ohne IABP-Therapie. Im Vergleich zu den Patienten, die mit einem anderen kardialen Unterstützungssystem therapiert wurden, hatten die Patienten mit IABP-Unterstützung postimplantär jedoch einen niedrigeren mittleren Herz-Index. Des Weiteren wiesen die zur Interventionsgruppe (IABP) randomisierten Patienten einen niedrigeren mittleren arteriellen Blutdruck und einen höheren pulmonalarteriellen Okklusionsdruck auf als die Patienten der Kontrollgruppe.

Bei der detaillierten Betrachtung der Beschreibung aufgetretener Komplikationen fiel eine höhere Inzidenz der Geräte bedingten Komplikationen in der Gruppe der Patienten mit LVAD-Einsatz auf. Insbesondere kam es hier häufiger zu moderaten bis schweren Blutungen.

Durch die systematische Suchstrategie wurde eine zusätzliche zurzeit laufende, potentiell relevante, randomisierte Studie mit 600 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und kardiogenem Schock (IABP-Shock II Trial: Clinical Trials.gov. NCT00491036) identifiziert.

5.2.1 Bewertung der Qualität der Evidenz

Die Qualität einer systematischen Übersichtsarbeit hängt maßgeblich von der Qualität der eingeschlossenen Studien ab.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind auf Grund einer Vielzahl verschiedener Faktoren in ihrer Aussagekraft eingeschränkt:

- kleine Gesamtanzahl an Studienteilnehmern
- starke Heterogenität der Studienteilnehmer bei Studienaufnahme
- Vergleiche von IABP-Interventionsgruppe mit einer Kontrollgruppe ohne IABP-Einsatz und mit einer Kontrollgruppe mit Einsatz anderer Unterstützungssysteme

Da alle eingeschlossenen Studien von unterschiedlichen Forschern verschiedener Institutionen durchgeführt wurden, ist trotz der kleinen Anzahl von Studienteilnehmern eine Verzerrung bezüglich wiederholter monozentrischer Erfahrungen ausgeschlossen.

Alle analysierten Studien wurden korrekt als prospektive, klinisch kontrollierte randomisierte Studien durchgeführt. Unter diesem Aspekt liefert die vorliegende Metaanalyse nützliche Informationen bzw. Daten um den Effekt der IABP-Therapie bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock abschätzen zu können. Die Gesamtfallzahl der randomisierten Patienten ist jedoch noch zu klein, um Aussagen über Mortalität treffen zu können.

Die geringe Anzahl passender eingeschlossener Studien sowie die ebenso geringen Stichprobengrößen der einzelnen Studien stellen jedoch einen bedeutenden und limitierenden Aspekt in der Verwertbarkeit der Ergebnisse dar.

Ein weiterer kritisch zu bewertender Aspekt, dem innerhalb der meisten eingeschlossenen Studien besonderer Aufmerksamkeit gebührt, ist das Auftreten von Cross-over.

Häufige Cross-over wurden in folgenden Studien beschrieben:

Ohman et al.: 33% der Patienten mit kardiogenem Schock in der Kontrollgruppe erhielten notfallmäßig eine IABP. 25% der Patienten der Interventionsgruppe wurden nicht wie durch Randomisierung vorgesehen mit der IABP behandelt.

Thiele et al.: Ein Patient erhielt nicht wie geplant die Unterstützung durch einen LVAD auf Grund rascher hämodynamischer Stabilisierung.

Arias et al.: 27,5% der Patienten der Kontrollgruppe wechselten zur Interventionsgruppe mit IABP-Behandlung und wurden in dieser Gruppe in die Auswertung mit einbezogen.

Burkhoff et al.: Bei dieser vorzeitig beendeten multizentrischen Studie mit einer sehr kleinen Stichprobengröße kamen nicht nur unterschiedliche therapeutische Vorgehen bei den Patienten, sondern auch eine komplexe Cross-over-Situation erschwerend für die regelrechte Auswertung zum tragen. So wurden 37% der Kontrollgruppenpatienten mit einer anderen Therapie behandelt (anderes LVAD: drei Patienten, extrakorporale Membranoxygenierung: ein Patient, ausschließlich PCI mit Stentimplantation: zwei Patienten, Mitralklappenoperation: ein Patient).

Prondzinsky et al.: Ein Patient der Kontrollgruppe wurde mit der IABP behandelt.

Seyfarth et al.: Ein Patient der Kontrollgruppe starb vor der Implantation des geplanten LVAD.

Die Studie von Ohman et al. schloss als einzige Studie Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz sowie hämodynamisch instabile Patienten ein. Um auch die Daten dieser Studie zu verwerten, wurden die individuellen Patientendaten zur Verfügung gestellt. Anhand dieser konnten die Kriterien für das Vorliegen eines kardiogenen Schocks überprüft werden. Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren insgesamt 22 Patienten (39%) in die Klasse IV nach Killip eingestuft.

Ein weiterer limitierender Faktor besteht darin, dass nur drei der eingeschlossenen Studien einen Vergleich zwischen IABP-Therapie und einer Therapie ohne IABP-Einsatz ziehen. Die anderen drei Studien vergleichen die IABP-Therapie mit einer Therapie basierend auf einem anderen Unterstützungssystem wie zum Beispiel TandemHeart oder Impella. Zudem waren nur für zwei der drei Studien, die eine IABP-Behandlung im Vergleich zu einer Therapie ohne IABP beleuchten, die individuellen Patientendaten verfügbar. Nur bei einer Studie erfolgte die Revaskularisierung in Form einer thrombolytischen Therapie im Gegensatz zu allen anderen Studien, bei denen mittels PCI revaskularisiert wurde.

Abschließend ist zu konstatieren, dass eine einheitliche ordentlich strukturierte Beschreibung der klinischen Studien (wie es beispielsweise in der Studie von Prondzinsky et al. umgesetzt wurde), angefangen bei einer klar formulierten untersuchten Hypothese bis hin zur sinnvollen, auswertbaren Darstellung der Ergebnisse, die Qualität der Studie viel besser erkennen ließe. Zudem wären die Mühen und Fehler bei der Erstellung einer Übersichtsarbeit verringert und die Qualität der Metaanalyse deutlich verbessert.

Die ausgewerteten Studien sind insgesamt klein und untersuchen im Median 16 Patienten pro Studienarm. In einer Metaanalyse zusammengefasst, erhoffte man sich eine deutlichere Aussagekraft hinsichtlich der Ergebnisgröße. In den analysierten Untergruppen zeigte sich dabei allerdings ein gewisses Maß an Heterogenität, was bei teilweise recht unterschiedlichen Studienmodalitäten und Studienpopulationen nicht weiter verwundert. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss dies jedoch berücksichtigt werden.

Wünschenswert wären große, methodisch gut geplante und gut durchgeführte, randomisierte, kontrollierte Studien mit einem Abschlussbericht, wie beispielsweise im CONSORT-Statement gefordert, auf deren Grundlage verlässliche, klare Aussagen für die Patientenversorgung getroffen werden könnten (Schulz et al., 2010).

Bei der Analyse war eine Tendenz zu besseren hämodynamischen Messgrößen in der Interventionsgruppe mit IABP-Einsatz als in der Kontrollgruppe ohne IABP erkennbar. In Übereinstimmung mit den Arbeiten von Lim et al. und Prondzinsky et al. zeigt diese Verbesserung der Hämodynamik jedoch nur begrenzten Einfluss auf die Prognose eines Herzinfarktgeschehens mit kardiogenem Schock (Lim et al., 2003; Prondzinsky et al., 2010).

In den letzten Jahren wurde insbesondere im Bereich der Herzchirurgie eine Diskussion bezüglich des richtigen Zeitpunktes einer IABP-Implantation geführt (Ramnarine et al., 2005). Auch für die Thematik des kardiogenen Schocks rückt diese Diskussion zunehmend in den Fokus (Abdel-Wahab et al., 2010).

Lim et al. zeigte bei schwer erkrankten Patienten mit kardiogenem Schock, dass die Hämodynamik weniger prädiktiv ist als bisher angenommen. Diese doch überraschende Feststellung könnte zum Teil mit der Wahl des Zeitpunktes der IABP-Unterstützung zusammenhängen. Die hämodynamische Stabilisierung bei Patienten im kardiogenen Schock sollte so schnell wie möglich erfolgen, um ein lebensbedrohliches Multiorganversagen (MODS) bzw. Multiorganversagen (MOV) zu verhindern. Ist bereits ein Multiorganversagen eingetreten, hat eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter keinen prognostischen Einfluss mehr. Das Multiorganversagen stellt den bedeutendsten Prognose limitierenden Faktor für das Outcome dar (Prondzinsky et al., 2010).

Eine zusätzliche Beschränkung in der Auswertung ist auf die Charakteristika der Studienteilnehmer zurückzuführen. Bei Patienten mit einem NSTEMI oder STEMI kann der gesundheitliche Zustand zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sehr gut erfasst bzw. beschrieben werden. Hämodynamisch instabile Schockpatienten zeigen hingegen breitere Variationen des Zustandes zu Beginn des Studieneinschlusses.

Erst kürzlich wurde veröffentlicht, dass das Multiorganversagen (MODS) und das systemische inflammatorische Reaktionssyndrom (SIRS) den größten Einfluss auf die Prognose eines Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schocks haben (Prondzinsky et al., 2010). Das Gros der verfügbaren Baseline Charakteristika lieferte nur beschränkt Informationen um ein vorliegendes MODS bzw. eine Inflammation quantifizierbar abzuschätzen. Zumeist beinhalten die Baseline-Informationen sozio-demografische oder hämodynamische Daten um einen Baseline-Vergleich zu ermöglichen. Auf Grund dieser Bedingungen und der zudem beschränkten Anzahl der eingeschlossenen Studien war eine vollständige Vergleichbarkeit aller Studienteilnehmer nicht möglich.

Die Implantation der IABP ist dank immer schmäler werdender Ballonkatheter und dazugehöriger Schleusen in den letzten Jahren sicherer geworden. Dennoch birgt jede zusätzliche arterielle Punktion, vor allem in Notfallsituationen, Risiken. Zu den IABP bedingten Komplikationen zählen Blutungen, arterielle Ischämien, venöse Thrombosen und Infektionen. Insbesondere Blutungskomplikationen sind in den Studien meist nur unzureichend definiert bzw. beschrieben. Daher ließen sich diese Art der Komplikationen nur schwer evaluieren.

Bei der Sichtung relevanter Literatur fiel zunehmend auf, dass die Darstellung hinsichtlich Indikation zum IABP-Einsatz, angewandter Insertionstechnik (chirurgisch oder perkutan) und Dauer des IABP-Einsatzes sehr verschieden ausfällt (Arafa et al., 1999; Assis et al., 2009; Cohen et al., 2003; Cooper et al., 2008; Dyub et al., 2008; Erdogan et al., 2006; Fuchs et al., 2009; Gjesdal et al., 2009; Kocogullari et al., 2008; Kumbasar et al., 1999; Lewis et al., 2007; Pfeiffer et al., 2005; Riaz et al., 2008; Stone et al., 2003).

Insbesondere die Beschreibung und konkrete Definitionen beobachteter Komplikationen differieren. Der am häufigsten benannte konsistente und reproduzierbare Prädiktor für Komplikationen ist das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit inklusive stattgehabter Claudicatio intermittens, femoraler Gefäßgeräusche und fehlender Pulse (Santa-Cruz et al., 2006). Laut einer Studie von Arafa et al. traten bei 8% der Patienten schwere Gefäßkomplikationen wie Extremitätenischämien, Aortendissektion, abdominale Aortenperforation oder bilaterale Extremitätenischämie nach IABP-Behandlung auf. Weiterhin kam es bei 3% der Patienten zu weniger schwerwiegenden Komplikationen (Hämatombildung mit indizierter operativer Revision, Hämorrhagien, Extremitätenischämien, lokale Infektionen und ischämische Hautläsionen) und bei 2 % der Patienten zu späten vaskulären Komplikationen wie Amputation, Pseudoaneurysma oder Extremitätenischämien (Arafa et al., 1999).

Wie in der OASIS-5 Studie (Yusuf et al., 2006) gezeigt werden konnte, hängt das Outcome hämodynamisch stabiler Patienten mit akutem Koronarsyndrom offensichtlich mit der durch die Intervention hervorgerufenen Blutungsrate zusammen. Es wäre deshalb hilfreich gewesen, wenn die Komplikationen wie Blutungen in allen analysierten Studien in einer vergleichbaren Weise, zum Beispiel mit Hilfe der TIMI-Kriterien erfasst worden wären. Daher konnte der Einfluss der Blutungskomplikationen auf die jeweiligen Outcomes nicht klar konstatiert werden. Es konnte ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, ob Blutungskomplikationen dem Trend der verbesserten hämodynamischen Parameter der Interventionsgruppe entgegenwirken.

Laut der aktuellen Leitlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association sowie der European Society of Cardiology (ESC) ist der Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe bei Patienten mit kardiogenem Schock als Klasse-I-Empfehlung empfohlen. Dennoch ist die Einsatzquote der intraaortalen Ballonpumpe bei infarktbedingtem kardiogenem Schock recht niedrig (20-39%), wobei tendenziell in den USA eine höhere IABP-Einsatzfrequenz herrscht als in Europa (Babaev et al., 2005).

Diese Diskrepanz zwischen den starken Empfehlungen, die in erster Linie auf nicht randomisierten Studien und Registern basieren und andererseits einer eher beschränkten Leitlinien-Adhärenz in der klinischen Praxis steht wohlmöglich mit den Ergebnissen der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit im Zusammenhang. Die therapeutischen Effekte der intraaortalen Ballonpumpe scheinen lediglich auf einer hämodynamischen Verbesserung zu beruhen ohne jedoch das Outcome positiv zu beeinflussen. Zudem konnte mit der vorliegenden Arbeit aufgezeigt werden, dass der IABP-Einsatz mit einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen verbunden ist.

In Anbetracht der Beobachtungen, dass insbesondere schwere Blutungen mit einem schlechten Outcome bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom assoziiert sind, geben die Resultate der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit Hinweise für den restriktiven Einsatz der IABP bei Patienten im kardiogenen Schock im klinischen Alltag.

5.3 Übereinstimmungen und Nichtübereinstimmungen mit anderen Studien oder Reviews

5.3.1 Andere randomisierte Studien

Während der letzten Jahrzehnte wurden einige prospektive klinisch kontrollierte randomisierte Studien (O'Rourke et al., 1981; Flaherty et al., 1985; Kono et al., 1996; Stone et al., 1997; Van 't Hof et al., 1999) zur IABP-Unterstützung bei Patienten mit STEMI ohne kardiogenen Schock durchgeführt.

In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse (Sjauw et al., 2009) wurden diese Studien untersucht. Die Metaanalyse beinhaltet sieben randomisierte Studien mit 109 Patienten, bei denen ein ST-Hebungsinfarkt (STEMI) diagnostiziert wurde. Der Einsatz einer IABP-Therapie zeigte weder einen 30-Tage-Überlebensbenefit noch eine verbesserte linksventrikuläre Funktion. Stattdessen wurden durch den IABP-Einsatz höhere Schlaganfall- und Blutungsraten beobachtet.

In einem weiteren Review (Cheng et al., 2009) wurde die IABP-Therapie mit einer perkutanen LVAD-Therapie verglichen. Der Vergleich der Ergebnisse von drei relevanten randomisierten Studien ergab, dass trotz einer verbesserten Hämodynamik beim LVAD-Einsatz kein Vorteil im 30-Tage-Überleben feststellbar war. Bei der Therapie mit dem LVAD war eine höhere Inzidenz für Extremitätenischämien und Geräte bedingte Blutungen auffällig.

5.3.2 Andere nicht randomisierte Studien

Sjauw et al. führten eine zweite Metaanalyse durch. Hier wurden neun Kohortenstudien (Vis et al., 2007a; Vis et al., 2007b; Mouloupoulos et al., 1986; Stomel et al., 1994; Kovack et al., 1997; Bengtson et al., 1992; Waksman et al., 1993; Anderson et al., 1997; Barron et al., 2001) mit insgesamt 10529 Patienten, die einen STEMI und kardiogenen Schock erlitten, betrachtet. In dieser Metaanalyse wurde eine Reduzierung der Mortalität um 18% in der Subgruppe von IABP behandelten Patienten und thrombolytischer Therapie verzeichnet. Diese Ergebnisse werden jedoch eingeschränkt, auf Grund einer höheren Revaskularisierungsrate in der IABP-Gruppe als in der Kontrollgruppe.

Hochman et al. zeigten einen bedeutenden Effekt der Revaskularisierung bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock auf das Outcome (Hochman et al., 1999). Zusätzlich bestand eine Verzerrung auf Grund jüngerer Patienten in der IABP-Interventionsgruppe. Daher sollte die Interpretation der vorteilhaften Effekte der IABP-Behandlung bei Patienten mit Myokardinfarkt und Thrombolysetherapie vorsichtig erfolgen. Im Kontrast zu diesen günstigen Ergebnissen zeigt das US-amerikanische Herzinfarktregister (National Registry for Acute Myocardial Infarction) (Spencer et al., 2001) höhere Mortalität unter IABP-Einsatz nach Revaskularisierung mittels PCI. In der Metaanalyse von Sjauw et al. führten diese Daten zu einer Erhöhung der Mortalitätsrate bei IABP-Unterstützung um 6 %.

5.4 Schlussfolgerungen für die klinische Praxis

Gegenwärtig gibt es keine überzeugende Evidenz für den IABP-Einsatz beim primär mit PCI revaskularisierten Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock. Diese Feststellung schlägt sich im klinischen Alltag nieder. So erhielten im Jahr 2009 circa 70000 bis 96000 von insgesamt 100000 bis 120000 Patienten mit kardiogenem Schock in den USA und Europa keine IABP-Therapie trotz expliziter Leitlinienempfehlung (Thiele et al., 2009).

Auf Grund dieser mangelhaften Evidenzdatenlage sollten die aktuellen Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften überdacht werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Übersichtsarbeit bekräftigen die Empfehlungen der deutsch-österreichischen Leitlinien (Werdan et al., 2010b). Hiernach wird die IABP nicht mehr empfohlen, jedoch weiterhin als Therapieoption im infarktbedingten kardiogenen Schock betrachtet. Es gibt eine schwache Empfehlung für den Einsatz der IABP im Falle einer systemischen Fibrinolysebehandlung oder falls keinerlei Reperfusionstherapie durchgeführt wird. Im Falle einer anzustrebenden Revaskularisationsbehandlung mittels PCI gibt die deutsch-österreichische Leitlinie eine „Kann“-Empfehlung (Werdan et al., 2010b). Der Einsatz sollte nach Ermessen der behandelnden Ärzte unter Berücksichtigung der individuellen Erfahrungen im Umgang mit diesem Unterstützungssystem erfolgen.

Weiterhin ist die Empfehlung einer IABP-Unterstützung in Hinsicht auf eine deutlich erhöhte Komplikationsrate äußerst fragwürdig. Ebenso sollten Leitlinienempfehlungen aus ökonomischer Sicht auf eindeutiger Evidenz für eine therapeutische Überlegenheit sowie bewiesener Kosteneffektivität beruhen. Wenn beide Punkte Gegenstand aktueller Debatten sind, ist der Trend beschränkter Leitlinien-Adhärenz in der klinischen Praxis trotz höchster Empfehlungsgrade nicht verwunderlich.

5.5 Schlussfolgerungen für die Forschung

Entsprechend aktueller Daten hat die im Rahmen eines kardiogenen Schocks entstehende systemische Inflammation einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome (Prondzinsky et al., 2010). Es ist bekannt, dass die erste Phase eines kardiogenen Schocks durch kompensatorische Vasokonstriktion bestimmt wird. Aktuelle Studien zeigen, dass in der darauffolgenden Phase des kardiogenen Schocks eine Inflammation eine ungünstige Vasodilatation induziert. Das ist scheinbar der Schlüssel, um die persistierende hämodynamische Instabilität mit resultierendem Anstieg des Bedarfs an Inotropika und Vasopressoren zu erklären (Debrunner et al., 2008; Geppert et al., 2002; Geppert et al., 2006; Hochman et al., 2003; Kohsaka et al., 2006; Seely und Christou, 2000).

Demzufolge sollten Patientensubgruppen und die Phasen des kardiogenen Schocks im Hinblick auf Vorliegen einer systemischen Inflammation und eines Multiorganversagens genauestens differenziert werden.

Ausschließlich eine konsequente quantifizierbare Erfassung der Inflammation und des Organversagens ermöglicht eine zuverlässige Interpretation kommender Studien bezugnehmend auf einen möglichen Nutzen oder nachteilige Effekte auf die Prognose in den verschiedenen Subgruppen.

Zukünftige Studien sollten zudem die therapeutischen und prognostischen Effekte einer Therapie mit der intraaortalen Ballonpumpe in den einzelnen Phasen des kardiogenen Schocks sowie den Einfluss der IABP-Therapie auf die Gesamtmortalität untersuchen.

5.6 Ausblick

In Anbetracht dessen, dass der Myokardinfarkt - wie einleitend ausführlich beschrieben - zu den häufigsten Todesursachen zählt und der kardiogene Schock mit einer sehr hohen Sterblichkeit assoziiert ist, bedarf es sorgfältiger Prüfung der Effektivität von Interventionen zur Letalitätssenkung. Ein Fortschritt in diesem Bereich würde gravierenden Einfluss auf die öffentliche Gesundheit haben und im Zeitalter der Evidenz-basierten Medizin herausragende Bedeutung erlangen.

Die Durchführung randomisierter Studien mit Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock gestaltet sich jedoch besonders schwierig. Beim infarktbedingten kardiogenen Schock handelt es sich um ein eher seltenes Krankheitsbild. Ein akuter Krankheitsbeginn mit inkonstantem Auftreten (Tag-/Nacht-/Wochenendzeiten) erschwert die Patientenrekrutierung. Folglich gibt es nur kleine Studienpopulationen und eine entsprechend langwierige Rekrutierungsphase. Dadurch werden hohe Kosten verursacht.

Oftmals sind die Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock nicht oder nur begrenzt aufklärungs-/geschäftsfähig. Es gibt zudem sehr viele, schwer erfassbare Begleitvariablen.

Die Finanzierung einer placebokontrollierten randomisierten Studie ist vor allem dann schwierig, wenn sich auf der Grundlage von Leitlinien-Empfehlungen ein „standard care“ mit IABP-Anwendung bereits etabliert hat. Das wirtschaftliche Interesse industrieller Sponsoren ist folglich gemindert.

Diese Faktoren erklären, warum bisher nur zwei größere randomisierte Studien mit Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock erschienen sind. Hochman et al. gelang es die Randomisierung von 302 Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock und bei der TRIUMPH-Studie waren es 398 Patienten (Hochman et al., 1999; The TRIUMPH Investigators, 2007).

Wie bereits ausführlich berichtet, führt die Verbesserung der Hämodynamik durch Medikamente oder kardiale Unterstützungssysteme nicht notwendigerweise zur Verbesserung der klinischen

Prognose. Bei kommenden randomisierten IABP-Studien sollten daher hämodynamische Parameter als Surrogat-Endpunkte möglichst vermieden werden.

Um mit ausreichend Aussagekraft Einfluss auf die Leitlinien nehmen zu können, sollte wie in der aktuell noch laufenden IABP SHOCK II-Studie als primärer Endpunkt die Beeinflussung der Letalität untersucht werden (IABP Shock II Trial: Clinical Trials.gov. NCT00491036).

Bei dem im Januar 2010 durchgeführten Update der bisherigen Literaturrecherche konnten als Ergebnis dieser Suche zwei weitere, eventuell geeignete, laufende randomisierte Studien entdeckt werden (IABP Shock II [IABP Shock II Trial: Clinical Trials.gov. NCT00491036]) und RECOVER II [RECOVER Trial: Clinical Trials.gov. NCT00972270]). Vielversprechend erschien die geplante Randomisierung von insgesamt 984 Patienten (IABP Shock II und RECOVER) mit Myokardinfarkt und kardiogenem Schock oder hämodynamischer Instabilität.

Die von Abiomed Inc. gesponserte RECOVER Studie fokussiert den Vergleich zwischen IABP und dem perkutanen linksventrikulären Unterstützungssystem Impella LP 2.5 bei Patienten mit Myokardinfarkt. Im Verlauf des Entstehungsprozesses der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit ist diese Studie leider bereits im Stadium der Patientenrekrutierung gescheitert und erfolglos beendet wurden.

Hoffnungsvoll stimmt die derzeit noch laufende, groß angelegte prospektive IABP-Shock-II-Studie (IABP Shock II Trial: Clinical Trials.gov. NCT00491036).

Aufbauend auf der von Prondzinsky et al. veröffentlichten „IABP-Shock-Studie“ soll untersucht werden, ob die Therapie mit einer IABP zusätzlich zur frühen Revaskularisation bei kardiogenem Schock in Bezug auf die 30-Tage-Gesamtmortalität vorteilhaft ist (IABP Shock II Trial: Clinical Trials.gov. NCT00491036).

Hierzu werden an 42 Zentren in Deutschland 600 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock rekrutiert. Die Therapiearme sind einerseits IABP nach PCI und andererseits medikamentöse Therapie und ggf. PCI. Primärer Endpunkt ist „Letalität“ und sekundäre Endpunkte sind hämodynamische, laborchemische und klinische Parameter.

Die Studie hat somit großes Potential, die Debatte um den sicheren Einsatz der IABP zu beeinflussen. Wohlmöglich gibt sie Antwort, ob eine Unterstützung mit einer IABP zusätzlich zur PCI die Letalität von Infarktpatienten im kardiogenen Schock senken kann oder ob durch den Einsatz der IABP zusätzliche Risiken für den Patienten entstehen, ohne überzeugenden Nutzen.

Es bleibt daher abzuwarten, ob diese Studie den derzeitig herrschenden Mangel an Evidenz ausmerzen kann.

6. Zusammenfassung

Die intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) ist aktuell bei Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock das am häufigsten angewandte mechanische Unterstützungssystem.

Trotz eingeschränkter und zum Teil widersprüchlicher Evidenz zur therapeutischen Überlegenheit der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock gibt es eine Klasse-I-Empfehlung in den Leitlinien der American Heart Association, des American College of Cardiology und der European Society of Cardiology. Diese beruhen weitgehend auf pathophysiologischen Überzeugungen, nicht randomisierten Studien und Registerdaten.

Die Beurteilung von Effektivität und Sicherheit einer intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock bezugnehmend auf Morbidität und Mortalität stand im Mittelpunkt der Betrachtung.

Alle bisher publizierten, randomisierten klinischen Studien, die den Einsatz der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock untersuchen, wurden durch eine umfassende elektronische Datenbankrecherche, Sichtung der Literaturverzeichnisse eingeschlossener Studien und über den Kontakt mit Spezialisten und Herstellern ermittelt.

Das Vorgehen zur Datensammlung und Analyse basiert auf einem zuvor veröffentlichten Protokoll der Arbeitsgruppe. Individuelle Patientendaten von fünf relevanten Studien und aggregierte Daten einer weiteren Studie flossen in die Datenanalyse ein. Als primärer Endpunkt wurde das Überleben statistisch mittels Hazard Ratios (HR) sowie Odds Ratios (OR) und ihren 95% Konfidenzintervallen (KI) verglichen.

Insgesamt wurden 1410 Studien zum IABP-Einsatz bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock identifiziert. Davon entsprachen sechs Studien und ein laufendes Projekt den vordefinierten Einschlusskriterien. Hierbei wurde die IABP-Therapie einer Standardbehandlung (drei Studien) oder einer LVAD-Therapie (drei Studien) gegenübergestellt. Bei der Metaanalyse wurden insgesamt 190 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock berücksichtigt (105 Patienten mit IABP-Therapie, 85 Patienten als Kontrollen, davon wurden 40 Patienten mit Standardtherapie ohne IABP und 45 Patienten mit anderen LVAD behandelt). Die HR der 30-Tage-Gesamtmortalität (1,01 [95% KI 0,62-1,65]) zeigt für keine der Behandlungsgruppen einen Überlebensvorteil. Jedoch bei Betrachtung der Hämodynamik und Geräte bedingten Komplikationshäufigkeit differierten die Ergebnisse in den Behandlungsgruppen.

Die IABP trägt zwar nachweislich zur Verbesserung der Hämodynamik bei. Jedoch ließen sich keine überzeugenden Daten aus randomisierten Studien für die Befürwortung des Einsatzes der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock finden.

7. Literaturverzeichnis

IABP Shock II Trial

NCT 00491036. Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II. <http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/389565/IABP> (accessed 22 January 2010).

RECOVER II Trial

NCT00972270. Trial Using Impella LP 2.5 System in Patients With Acute Myocardial Infarction Induced Hemodynamic Instability. <http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/629451/IABP> (accessed 22 January 2010).

Abdel-Wahab M, Saad M, Kynast J, Geist V, Sherif MA, Richardt MA, Toelg R (2010) Comparison of Hospital Mortality With Intra-Aortic Balloon Counterpulsation Insertion Before Versus After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *American Journal Cardiology* 105(7):967-71.

Alcan KE, Stertz SH, Wallsh E et al. (1983) The role of intra-aortic balloon counterpulsation in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *American Heart Journal* 105(3):527-30.

Anderson RD, Ohman EM, Holmes DR, Col I, Stebbins AL, Bates ER, Stomel RJ, Granger CB, Topol EJ, Califf RM (1997) Use of intraaortic balloon counterpulsation in patients presenting with cardiogenic shock: observations from the GUSTO-I Study. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. Journal of the American College of Cardiology* 30(3):708-15.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, American College of Cardiology. American Heart Association, Canadian Cardiovascular Society (2004) ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Journal of the American College of Cardiology* 44(3):671-719. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.002.

Arafa OE, Pedersen TH, Svennevig JL, Fosse E, Geiran OR (1999) Vascular complications of the intraaortic balloon pump in patients undergoing open heart operations: 15-year experience. *Annals of Thoracic Surgery* 67:645-51.

Arias EA, González-Chon O, García-López SMC, Chacón MA, Noriega-Iriondo F, Vega RE, Chávez-Tapia NC (2005) Impact of the intra-aortic balloon pump in the mortality due to cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction. *Archivos de Cardiología de México* 75(3):260-266.

Assis RB, Azzolin K, Boaz M, Rabelo ER (2009) Complications of intra-aortic balloon in a cohort of hospitalized patients: implications of nursing care. *Rev Lat Am Enfermagem* 17(5):658-63.

Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS, the NRMI Investigators (2005) Trends in Management and Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *JAMA* 294(4): 448 - 454.

Barron HV, Every NR, Parsons LS, Angeja B, Goldberg RJ, Gore JM, Chou TM (2001) 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 Journal* 141:933-939.

- Bengtson JR, Kaplan AJ, Pieper KS, Wildermann NM, Mark DB, Pryor DB, Phillips HR III, Califf RM (1992) Prognosis in cardiogenic shock after acute myocardial infarction in the interventional era. *J Am Coll Cardiol* 20:1482–1489.
- Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C (1997) Vergleich von traditionellen Reviews, Metaanalysen und gepoolten Analysen zur Bewertung von Risikofaktoren. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 28: 148-66.
- Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW, TandemHeart Investigators Group (2006) A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *American Heart Journal* 152(3):469.e1-8.
- Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LSD, van Domburg RT, Serruys PW (2009) Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *European Heart Journal* 30(17):2102-8.
- Christenson JT, Simonet F, Badel P, Schmuziger M (1997) Evaluation of preoperative intra-aortic balloon pump support in high risk coronary patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 11(6):1097-103.
- Christenson JT, Simonet F, Badel P, Schmuziger M (1997a) The Effect of Preoperative Intra-aortic Balloon Pump Support in Patients with Coronary Artery Disease, Poor Left-Ventricular Function (LVEF < 40%), and Hypertensive LV Hypertrophy. *Thoracic & Cardiovascular Surgeon* 45:60-64.
- Christenson JT, Badel P, Simonet F, Schmuziger M (1997b) Preoperative intraaortic balloon pump enhances cardiac performance and improves the outcome of redo CABG. *Annals of Thoracic Surgery* 64:1237-1244.
- Christenson JT, Simonet F, Badel P, Schmuziger M (1999) Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients. *Annals of Thoracic Surgery* 68:934-938.
- Christenson JT, Licker M, Kalangos A (2003) The role of intra-aortic counterpulsation in high-risk OPCAB surgery: A prospective randomized study. *Journal of Cardiac Surgery* 18(4):286-94.
- Clauss RH, Birtwell WC, Albertal G, et al. (1961) Assisted circulation I. The arterial counterpulsator. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 41:447-58.
- Cohen M, Urban P, Christenson JT, Joseph DL, Freedman RJ Jr, Miller MF, Ohman EM, Reddy RC, Stone GW, Ferguson JJ 3rd (2003) Contemporary utilization and outcomes of intraaortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: the benchmark registry. *J Am Coll Cardiol* 24(19):1763-70.
- Cooper HA, Thompson E, Panza JA (2008) The role of heparin anticoagulation during intra-aortic balloon counterpulsation in the coronary care unit. *Acute Card Care* 10(4):214-20.
- Day HW (1963) An intensive coronary care area. *Dis Chest* 44:423-7.
- Debrunner M, Schuiki E, Minder E, Straumann E, Naegeli B, Mury R, et al. (2008) Proinflammatory cytokines in acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock. *Clinical Research in Cardiology* 97(5):298-305.

- Dyub AM, Whitlock RP, Abouzahr LL, Cinà CS (2008) Preoperative intra-aortic balloon pump in patients undergoing coronary bypass surgery: a systematic review and metanalysis. *J Card Surg* 23(1):79-86.
- Erdogan HB, Goksedef D, Erentug V, Polat A, Bozbuga N, Mansuroglu D, Guler M, Akinci E, Yakut C (2006) In which patients should sheathless IABP be used? An analysis of vacualr complications in 1211 cases. *J Card Surg* 21(4):342-46.
- Figulla HR, Richartz BM (2001) Kardiogener Schock. *Intensivmed* 38(4):251-256.
- Flaherty JT, Becker LC, Weiss JL, Brinker JA, Bulkley BH, Gerstenblith G, Kallman CH, Weisfeldt ML (1985) Results of a randomized prospective trial of intraaortic balloon counterpulsation and intravenous nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 6(2):434-46.
- Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ (1976a) Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (first of two parts). *New England Journal of Medicine* 295(24):1356-62.
- Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ (1976b) Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *New England Journal of Medicine* 295(25):1404-13.
- Forssell G, Nordlander R, Nyquist O. et al. (1979) Intraaortic balloon pumping in the treatment of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 206(3):189-92.
- Fuchs S, Kornowski R, Teplitsky I, Brosh D, Lev E, Vaknin-Assa H, Ben-Dor I, Iakobishvili Z, Rechavia E, Battler A, Assali A (2009) Major bleeding complicating contemporary primary percutaneous coronary interventions? incidence, predictors, and prognostic implications. *Cardiovasc Revasc Med* 10(2):88-93.
- Geppert A, Steiner A, Zorn G, Delle-Karth G, Koreny M, Haumer M, et al. (2002) Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Critical Care Medicine* 30(9):1987-94.
- Geppert A, Dorninger A, Delle-Karth G, Zorn G, Heinz G, Huber K. (2006) 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. *Critical Care Medicine* 34(8):2035-42.
- Gjesdal O, Gude E, Arora S, Leivestad T, Andreassen AK, Gullestad L, Aaberge L, Brunvand H, Edvardsen T, Geiran OR, Simonsen S (2009) Intra-aortic balloon counterpulsation as a bridge to heart transplantation does not impair long-term survival. *Eur J Heart Fail* 11(7):709-14.
- Gurbel PA, Anderson RD, MacCord CS (1994) Arterial diastolic pressure augmentation by intra-aortic balloon counterpulsation enhances the onset of coronary artery reperfusion by thrombolytic therapy. *Circulation* 89:361-5.
- Hasdai D, Califf RM, Thompson TD et al. (2000) Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardioal* 35: 136-143
- Henriques JP, Rummelink M, Baan J Jr, van der Schaaf RJ, Vis MM, Koch KT, Scholten EW, de Mol BA, Tijssen JG, Piek JJ, de Winter RJ (2006) Safety and feasibility of elective high-risk percutaneous coronary intervention procedures with left ventricular support of the Impella Recover LP 2.5. *Am J Cardiol* 97:990-992.

- Higgins JPT, Thompson SG (2002) Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*;21:1539-58.
- Higgins JPT, Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. www.cochrane-handbook.org.
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. (1999) Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *New England Journal of Medicine* 341(9):625-34.
- Hochman JS (2003) Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 107:2998-3002.
- Hochman JS, Apolito R (2007) The calm after the storm. Long-term survival after cardiogenic shock. *Journal of the American College of Cardiology* 50(18):1759-60.
- Holmes DR. Jr., Califf RM, Van de Werff F et al. (1997) Difference in countries' use of resources and clinical outcome for patients with cardiogenic shock after myocardial infarction: results from the GUSTO trial. *Lancet* 349(9045):75-78.
- Hudson MP, Granger CB, Stebbins AL, et al. (1999) Cardiogenic shock survival and use of intraaortic balloon counterpulsation: results from the GUSTO I and III trials. *Circulation* 100(Suppl):I370.
- Ishihara M, Sato H, Tateishi H et al. (1991) Intraaortic balloon pumping as the postangioplasty strategy in acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 122(2):385-89.
- Kantrowitz A, Kantrowitz A (1953) Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery*; 34: 678–687.
- Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL Jr (1968) Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 203:135-40.
- Kellum JA, Pinsky MR (2002) Use of vasopressor agents in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 8: 236–241.
- Kocogullari CU, Emmiler M, Ayva E, Cekirdekci A (2008) IABP-Related vascular complications: who is responsible? the patient, the surgeon or the sheath? Part I: sheath-related complications. *Adv Ther* 25(3):225-30.
- Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, et al. (2005) Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Archives of Internal Medicine* 165(14):1643-50.
- Kono T, Morita H, Nishina T, Fujita M, Onaka H, Hirota Y, Kawamura K, Fujiwara A (1996) Aortic counterpulsation may improve late patency of the occluded coronary artery in patients with early failure of thrombolytic therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 28(4):876-81.
- Kontoyannis DA, Nanas JN, Kontoyannis SA et al. (1999) Mechanical ventilation in conjunction with the intra-aortic balloon pump improves the outcome of patients in profound cardiogenic shock. *Intensive Care Medicine* 25(8):835-8.
- Kovack PJ, Rasak MA, Bates ER, Ohman EM, Stomel RJ (1997) Thrombolysis plus aortic counterpulsation: improved survival in patients who present to community hospitals with cardiogenic shock. *Journal of the American College of Cardiology* 29(7):1454-8.

- Kumbasar SD, Semiz E, Sancaktar O, Yalçinkaya S, Değer N (1999) Mechanical complications of intra-aortic balloon counterpulsation. *Int J Cardiol* 70(1):69-73.
- Lewis PA, Mullany DV, Townsend S, Johnson J, Wood L, Courtney M, Joseph D, Walters DL (2007) Trends in intra-aortic balloon counterpulsation: comparison of 669 record Australian dataset with the multinational Benchmark Counterpulsation Outcomes Registry. *Anaesth Intensive Care* 35(1):13-19.
- Li JL, Xue H, Wang BS, Zhang HY, Yin LH, Shun WD, Wu Y, Wang LX (2007) Effect of prolonged intra-aortic balloon pumping in patients with cardiogenic shock following acute myocardial infarction. *Medical Science Monitor* 13(6):CR270-74.
- Lim N, Dubois MJ, de Backer D, Vincent JL (2003) Do All Nonsurvivors of Cardiogenic Shock Die With a Low Cardiac Index? *Chest* 124:1885-1891.
- Lown B, Fakhro AM, Hood WB, Thorn GW (1967) The coronary care unit. New perspectives and directions. *JAMA* 188-98.
- Maroko PN, Bernstein EF, Lippy P (1972) Effects of intraaortic balloon counterpulsation on the severity of myocardial ischemic injury following acute coronary occlusion. *Circulation* 45:1150-9.
- Marra C, De Santo LS, Amarelli C, Della Corte A, Onorati F, Torella M, Nappi G, Cotrufo M (2002) Coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction: a prospective randomized study on the timing of perioperative intraaortic balloon pump support. *International Journal of Artificial Organs* 25(2):141-46.
- McEnany MT, Kay HR, Buckley MJ et al. (1978) Clinical experience with intraaortic balloon pump support in 728 patients. *Circulation* 58:1124-32.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, the PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7):1-6.
- Moulopoulos SD, Stephen R, Topaz S et al. (1962) Extracorporeal assistance to the circulation and intraaortic ballon pumping. *Trans Am Soc Artif Int Org* 7: 85.
- Moulopoulos S, Stamatelopoulos S, Petrou P (1986) Intraaortic balloon assistance in intractable cardiogenic shock. *European Heart Journal* 7:396-403.
- Ohman EM, George BS, White CJ, Kern MJ, Gurbel PA, Freedman RJ, Lundergan C, Hartmann JR, Talley JD, Frey MJ (1994) Use of aortic counterpulsation to improve sustained coronary artery patency during acute myocardial infarction. Results of a randomized trial. The Randomized IABP Study Group. *Circulation* 90(2):792-9.
- Ohman EM, Hochmann JS (2001) Aortic counterpulsation in acute myocardial infarction: Physiologically important but does the patient benefit? *American Heart Journal* 141:889-92.
- Ohman EM, Nanas J, Stomel RJ, Leeser MA, Nielsen DWT, O'Dea D, Rogers FJ, Harber D, Hudson MP, Fraulo E, Shaw LK, Lee KL (2005) Thrombolysis and counterpulsation to improve survival in myocardial infarction complicated by hypotension and suspected cardiogenic shock or heart failure: results of the TACTICS trial. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 19(1):33-9.
- O'Rourke MF, Norris RM, Campbell TJ, et al. (1981) Randomized controlled trial of intraaortic balloon counterpulsation in early myocardial infarction with acute heart failure. *American Journal of Cardiology* 47:815-20.

- Perera D, Stables R, Booth J, Thomas M, Redwood S, BCIS-1 Investigators (2009) The balloon pump-assisted coronary intervention study (BCIS-1): rationale and design. *American Heart Journal* 158(6):910-916.
- Pfeiffer S, Frisch P, Weyand M, Ensminger SM, Tandler R, Sirch J, Fischlein T, Cesnjevar R (2005) The use of preoperative intra-aortic balloon pump in open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 46(1):55-60.
- Prewitt RM, Gu S, Schick U, Ducas J (1994) Intraaortic balloon counterpulsation enhances coronary thrombolysis induced by intravenous administration of a thrombolytic agent. *J Am Coll Cardiol* 23:794-8.
- Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM, Russ M, Schlitt A, Buerke U, Christoph A, Schmidt H, Winkler M, Thiery J, Werdan K, Buerke M (2010) 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. *Critical Care Medicine* 38(1):1-9.
- Ramnarine IR, Grayson AD, Dihmis WC, Mediratta NK, Fabri BM, Chalmers JA (2005) Timing of intra-aortic balloon pump support and 1-year survival. *European Journal of Cardiothorac Surgery* 27(5):887-92.
- Riaz W, Shahbaz A, Sami W, Khan JS (2008) Early vascular complications of intraaortic balloon counterpulsation in patients undergoing open heart surgery. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 20(2):80-84.
- Riley RD, Simmonds MC, Look MP (2007) Evidence combining individual patient data and aggregate data: a systematic review identified current practice and possible methods. *Journal of Clinical Epidemiology* 60(5):431-9.
- Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G (2010) Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 340(c221):521-525.
- Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. (1996) ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 28:1328-1428.
- Sanborn TA, Sleeper LA, Bates E, Jacobs AK, Boland J, French JK, Dens J, Dzavik V, Palmeri ST, Webb JG, Goldberger M, Hochman JS (2000) 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? *Journal of the American College of Cardiology* 36:1123-9.
- Sanfelippo PM, Baker MH, Ewy HG, et al. (1986) Experience with intraaortic balloon counterpulsation. *Ann Thorac Surg* 41:36-41.
- Santa-Cruz RA, Cohen MG, Ohman EM (2006) Aortic counterpulsation: A review of the hemodynamic effects and indications for use. *Catheterization & Cardiovascular Interventions* 67(1):68-77.
- Scholz KH, Ragab S, von zur Mühlen F, et al. (1998) Complications of intra-aortic balloon counterpulsation - The role of catheter size and duration of support in a multivariate analysis of risk. *Eur Heart J* 19:458-65.

- Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. (2010) CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340: c332.
- Seely AJ, Christou NV (2000) Multiple organ dysfunction syndrome: Exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Critical Care Medicine* 28(7):2193-200.
- Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Fröhlich G, Bott-Flügel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schömig A (2008) A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Percutaneous Left Ventricular Assist Device Versus Intra-Aortic Balloon Pumping for Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 52(19):1584-88.
- Sjauw KD, Engström AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J, Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS (2009) A systematic review and meta-analysis of intra aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *European Heart Journal* 30(4):459-68.
- Spencer FA, Goldberg RJ, Frederick PD, Malmgren J, Becker RC, Gore JM (2001) Age and the utilization of cardiac catheterization following uncomplicated first acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy (The Second National Registry of Myocardial Infarction [NRMI-2]). *The American Journal of Cardiology* 88(2):107-111.
- Stomel RJ, Rasak M, Bates ER (1994) Treatment strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock in a community hospital. *Chest* 105:997-1002.
- Stone GW, Marsalese D, Brodie BR, Griffin JJ, Donohue B, Costantini C, Balestrini C, Wharton T, Esente P, Spain M, Moses J, Nobuyoshi M, Ayres M, Jones D, Mason D, Grines L, O'Neill WW, Grines CL (1997) A prospective, randomized evaluation of prophylactic intraaortic balloon counterpulsation in high risk patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-II) Trial Investigators. *Journal of the American College of Cardiology* 29(7):1459-67.
- Stone GW, Ohman EM, Miller MF, Joseph DL, Christenson JT, Cohen M, Urban PM, Reddy RC, Freedman RJ, Staman KL, Ferguson JJ 3rd (2003) Contemporary utilization and outcomes of intraaortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: the benchmark registry. *J Am Coll Cardiol* 41(11):1940-45.
- Sturm JT, McGee MG, Fuhrmann TM, Davis GL, Turner SA (1980) Treatment of postoperative low output syndrome with intraaortic balloon pumping: Experience with 419 patients. *Am J Cardiol* 45:1033-6.
- Takano T, Endo T, Saito H et al. (1984) Clinical usefulness of intraaortic balloon pumping in acute myocardial infarction complicated with cardiogenic shock, ventricular septal perforation and mitral regurgitation. *Jpn Circulation Journal* 48(7):678-89.
- Talley JD, Ohman EM, Mark DB, George BS, Leimberger JD, Berdan LG, Davidson-Ray L, Rawert M, Lam LC, Phillips HR, Califf RM (1997) Economic implications of the prophylactic use of intraaortic balloon counterpulsation in the setting of acute myocardial infarction. The Randomized IABP Study Group. *Intraaortic Balloon Pump. American Journal of Cardiology* 79(5):590-4.
- The TRIUMPH Investigators (2007) Effect of Tilarginine Acetate in Patients With Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. The TRIUMPH Randomized Controlled Trial. *JAMA* 297(15):1657-1666.

- Thiele H, Lauer B, Hambrecht R, Boudriot E, Cohen HA, Schuler G (2001) Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial-to-femoral arterial bypass assistance. *Circulation* 104:2917-2922.
- Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich K-W, Hambrecht R, Niebauer J, Schuler G (2005) 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. *European Heart Journal* 26(13):1276-83.
- Thiele H, Smalling RW, Schuler GC (2007) Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European Heart Journal* 28,2057-2063.doi:10.1093/eurheartj/ehm191.
- Unverzagt S, Prondzinsky R, Buerke M, Werdan K, Haerting J, Thiele H (2009) Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; Issue 1.
- Unverzagt S, Machemer M-T, Solms A, Thiele H, Burkhoff D, Seyfarth M, de Waha A, Ohman EMagnus, Buerke M, Haerting J, Werdan K, Prondzinsky R (2011) Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD007398. DOI: 10.1002/14651858.CD007398.pub2
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 29(23):2909-45.
- Van 't Hof AWJ, Liem AL, de Boer MJ, Hoorntje JCA, Suryapranata H, Zijlstra F (1999) A randomized comparison of intra-aortic balloon pumping after primary coronary angioplasty in high risk patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 20(9):659-65.
- Vijayalakshmi K, Kunadian B, Whittaker VJ, Wright RA, Hall JA, Sutton A, et al. (2007) Intra-aortic counterpulsation does not improve coronary flow early after PCI in a high-risk group of patients: Observations from a randomized trial to explore its mode of action. *Journal of Invasive Cardiology* 19(8):339-46.
- Vis MM, Sjauw KD, van der Schaaf RJ, Baan J Jr, Koch KT, DeVries JH, Tijssen JG, de Winter RJ, Piek JJ, Henriques JP (2007a) 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* 154:1184-1190.
- Vis MM, Sjauw KD, van der Schaaf RJ, Koch KT, Baan J Jr, Tijssen JG, Piek JJ, de Winter RJ, Henriques JP (2007b) Prognostic value of admission hemoglobin levels in ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 99:1201-1202.
- Waksman R, Weiss AT, Gotsman MS, Hasin Y (1993) Intra-aortic balloon counterpulsation improves survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 14(1):71-74.

Weiss AT, Engel S, Gotsman CJ et al. (1984) Regional and global left ventricular function during intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction shock. American Heart Journal 108(2):249-54.

Werdan K, Ruß M, Buerke M (2010a) Procedures in ICU: IABP. In: Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, Goldstein P, Vranckx P, Zahger D. ESC textbook of intensive and acute cardiac care. England: Oxford University Press (im Druck).

Werdan K, Ruß M, Buerke M, Engelmann L, Ferrari M, Friedrich I, Geppert A, Graf J, Hindrick G, Janssens U, Pieske B, Prondzinsky R, Reith S, Trappe H-J, Zeymert U, Zehender M, Zerkowski H-R, Adams HA, Briegel J, Delle-Karth G, Schöndube FH, Schwaab B, Bode C, Christoph A, Erbele R, Fuhrmann JT, Figulla HR, Göрге G, Schmitt D, Schuler G, Silber R-E, Tebber Z, Zwißler B (2010b) Guideline "Infarct related cardiogenic shock - diagnosis, monitoring and therapy" [Leitlinie "Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie]. AWMF (in evaluation).
www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/019_D_Ges_f_Kardiologie_Herz-_und_Kreislaufkrankheiten/019-013z.pdf

Werner GS (2004) Einsatz der Intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) beim kardialen Schock in Deutschland: Erfordernis und Wirklichkeit. Intensivmed 41:517.

Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RG, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KAA (2006) The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 354(14):1464-76.

Internetzugriff

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2010

<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400107004,property=file.pdf>, aufgerufen am 01.11.2011

Anlage 1

Suchstrategien***CENTRAL on The Cochrane Library,******Issue 1, 2010***

#1 MeSH descriptor Intra-Aortic Balloon Pumping

explode all trees

#2 assisted next circulation in All Text

#3 (aort* in All Text near/6 balloon* in All Text)

#4 IABP in All Text

#5 (intra-aort* in All Text near/6 balloon in All Text)

#6 (intraaort* in All Text near/6 balloon in All Text)

#7 counterpulsation in All Text

#8 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7)

#9 MeSH descriptor myocardial infarction
explode

all trees

#10 heart next infarction in All Text

#11 myocardial next infarction in All Text

#12 shock in All Text

#13 ami in All Text

#14 (#9 or #10 or #11 or #12 or #13)

#15 (#8 and #14)

Medline (on Ovid) 1966 to January 2010

1 Intra-Aortic Balloon Pumping/

2 intra-aortic balloon.tw.

3 intraaortic balloon.tw.

4 iabp.tw.

5 assisted circulation.tw.

6 aort\$ balloon.tw.

7 intraaort\$ counterpulsation.tw.

8 intra aort\$ counterpulsation.tw.

9 or/1-8

10 exp Myocardial Infarction/

11 myocardial infarction.tw.

12 heart infarction.tw.

13 ami.tw.

14 cardiogenic shock.tw.

15 or/10-14

16 9 and 15

17 randomized controlled trial.pt.

18 controlled clinical trial.pt.

19 Randomized controlled trials/

20 random allocation/

21 double blind method/

22 single-blind method/

23 or/17-22

24 exp animal/ not humans/

25 23 not 24

26 clinical trial.pt.

27 exp Clinical Trials as Topic/

28 (clin\$ adj25 trial\$.ti,ab.

29 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).ti,ab.

30 placebos/

31 placebo\$.ti,ab.

32 random\$.ti,ab.

33 research design/

34 or/26-33

35 34 not 24

36 35 not 25

37 comparative study.pt.

38 exp evaluation studies/

39 follow up studies/

40 prospective studies/

41 (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.

42 or/37-41

- 43 42 not 24
 44 43 not (25 or 36)
 45 25 or 36 or 44
 46 16 and 45
- Embase (on Ovid) 1980 to 2010, week 2***
- 1 exp Aorta Balloon/
 2 intra-aortic balloon.af.
 3 intraaortic balloon.af.
 4 iabp.af.
 5 assisted circulation.af.
 6 aort\$ balloon.af.
 7 intraaort\$ counterpulsat\$.af.
 8 intra-aort\$ counterpulsat\$.af.
 9 6 or 3 or 7 or 2 or 8 or 1 or 4 or 5
 10 exp Heart Infarction/
 11 myocardial infarction.af.
 12 heart infarction.af.
 13 ami.af.
 14 cardiogenic shock.af.
 15 11 or 13 or 10 or 12 or 14
 16 9 and 15
 17 Randomized Controlled Trial/
 18 exp controlled clinical trial/
 19 Randomized Controlled Trial/
 20 random allocation.af.
 21 double blind method\$.pt,af.
 22 single-blind method\$.af.
 23 22 or 21 or 18 or 19 or 17 or 20
 24 exp ANIMAL/
 25 "not human\$".af.
 26 25 or 24
 27 23 not 26
 28 clinical trial\$.pt,af.
- 29 clinical trial\$.mp. [mp=title, abstract,
 subject headings, heading word, drug
 trade name, original title, device
 manufacturer, drug manufacturer
 name]
 30 (clin\$ adj25 trial\$).ti,ot,ab.
 31 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj
 (blind\$ or mask\$)).ti,pt,ot,ab.
 32 placebo\$.af.
 33 random\$.pt,af.
 34 research design\$.af.
 35 33 or 32 or 34 or 28 or 30 or 31 or 29
 36 35 not 26
 37 36 not 27
 38 comparative stud\$.af.
 39 evaluat\$ stud\$.af.
 40 follow up stud\$.af.
 41 prospective stud\$.pt,af.
 42 (control\$ or prospectiv\$ or
 volunteer\$).ti,ot,ab.
 43 42 or 38 or 39 or 40 or 41
 44 43 not 26
 45 44 not (27 or 37)
 46 27 or 37 or 45
 47 46 and 16
- Search strategy for LILACS, IndMED
 and KoreaMed to January 2010***
- 1 IABP
 2 Intra-Aortic Balloon Pumping
 3 intraaortic
 4 assisted circulation
 5 cardiogenic shock,
 6 counterpulsation

Anlage 2

Auswertungsprotokoll**STUDIENEIGNUNG und ALLGEMEINE INFORMATIONEN**

Titel/ Autoren/ Quelle (Datum, Jahr)/ Sponsoren der Studie/Kontaktadresse/Sprache

Vollständiger Artikel: Abstract: Unveröffentlicht: → Kontakt Erstautor:

		“ja”	“unklar”	“nein”
1.	Studientyp: Wurde der Einsatz der IABP randomisiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2a.	Teilnehmer: Wiesen alle Patienten AMI + Schock auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2b.	Wurden Patienten mit AMI + Schock randomisiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Werden Informationen zur Mortalität gegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

 Studie eingeschlossen Studie ausgeschlossen**STUDIENCHARAKTERISTIKA****Datenquelle:** nur publizierte Daten publizierte und nicht publizierte Daten nur unveröffentlichte DatenIst es notwendig den Erstautor zu kontaktieren? ja nein

Falls ja, Fragen

Studiendesign: monozentrisch multizentrisch Parallele Gruppen

Anzahl der Studienarme /Dauer des Follow-up in Monaten

Beinhaltet das Studiendesign folgende Vergleiche?

IABP versus Standardtherapie (kein anderes Unterstützungssystem) ja nein IABP versus anderes Unterstützungssystem ja nein

Beschreibung des Unterstützungssystems:

Intervention:

IABP Typ / Insertion / Dauer (mittlere, Median, min-max)

*Standardtherapie:*Perkutane Koronarintervention ja unklar nein Fibrinolytische Therapie ja unklar nein Aortokoronare Bypassoperation ja unklar nein *Pharmakologische Unterstützung:***QUALITÄTSASSESSMENT**

Die folgenden Beurteilungen sind möglich:

Ja - niedriges Verzerrungspotential

Nein - hohes Verzerrungspotential

Unklar - keine sichere Aussage (Details sind nur unzureichend berichtet)

(siehe Tabelle 8.5.c und 8.6.a im Cochrane Handbuch 2008)

		Beurteilung	Beschreibung
1.	Adäquate Generierung der zufälligen Zuteilung?		
2.	Adäquate Verdeckung der Zuordnung zu den Therapiearmen?		
3.	Verblindung	Nicht letale kardiovaskuläre Ereignisse?	
		Mortalität?	
4.	Vollständige Ergebnisdaten	bezüglich In-Hospital-Ergebnisse?	
		bezüglich Follow-up?	
5.	Selektionsfreie Ergebnisdarstellung?		
6.	studienspezifische Verzerrungsquellen (z.B. Cross-over)?		

→ Ist es notwendig den Erstautor zu kontaktieren? ja nein

PATIENTEN

Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien / Anzahl der Patienten / Anzahl eingeschlossener Patienten
 Patienten mit AMI+kardiogener Schock absolut____/Prozent____
 Studienabbrécher: absolut____/Prozent____
 Losses to follow-up: absolut____/Prozent____
 Cross-over: absolut____/Prozent____

Altersbeschränkung (>18 Jahre)? ja nein

Definition des kardiogenen Schocks:

Gemeinsamkeiten Baseline

(Unterschiede zwischen den Studiengruppen > 15% beim Geschlecht oder > 5 Jahre im Alter)?

Notizen: (Zusätzliche studienspezifische Informationen, z.B.: Publikationsduplikate, Übersetzungen ins Englische, nur als Abstract veröffentlicht, wurden verschiedene Studienarme in der Analyse vereint)

OUTCOMES

Primäre Outcomes:

Gesamtmortalität:

Überlebensraten ICU In-Hospital 6 Monate 1 Jahr andere _____

Hazard Ratio: _____ 95%KI: _____

Standardfehler: _____

Anzahl der Verstorbenen:

IABP: absolut____/Prozent____ / keine IABP: absolut____/Prozent____

Nicht letale kardiovaskuläre Komplikationen:

Reinfarkt IABP: absolut____/Prozent____ / keine IABP: absolut____/Prozent____

Wiederverschluss IABP: absolut____/Prozent____ / keine IABP: absolut____/Prozent____

Re-Revaskularisation IABP: absolut____/Prozent____ / keine IABP: absolut____/Prozent____

Apoplex IABP: absolut____/Prozent____ / keine IABP: absolut____/Prozent____

Rezidivischämie IABP: absolut____/Prozent____ / keine IABP: absolut____/Prozent____

kombinierte Endpunkte IABP: absolut____/Prozent____ / keine IABP: absolut____/Prozent____

Definition: _____

Anmerkungen:

Sekundäre Outcomes:

Hämodynamik (Mittelwert ± SE)¹

Katecholamindosierung

Hämodynamik	Baseline		Späterer Zeitpunkt 1:		Späterer Zeitpunkt 2:	
	IABP	Keine IABP	IABP	Keine IABP	IABP	Keine IABP
Herz-Index (HI)						
Mittlerer arterieller Druck (MAP)						
Pulmonal-arterieller Okklussionsdruck (PAOP)						
Dobutamin						
Arterenol						
Dopamin						

Länge Krankenhausaufenthalt IABP: _____ Tage / keine IABP: _____ Tage / Total: _____ Tage

Länge Aufenthalt in der ICU IABP: _____ Tage / keine IABP: _____ Tage / Total: _____ Tage

Lebensqualität: IABP: _____ / keine IABP: _____ / Total: _____

Definition:

Auftreten IABP bedingter postinterventioneller Komplikationen

Beschreibung / Absolute Häufigkeit / Relative Häufigkeit

→ Fehlende Informationen? ja nein

¹ Andere Maße als Mittelwert ± Standardfehler wie Standardabweichung, Median etc. bitte angeben

Anlage 3

Liste der im Volltext überprüften ausgeschlossenen Studien

In der folgenden Tabelle sind die Publikationen aufgeführt, die durch die spezifische Suchstrategie identifiziert und zunächst als potentiell relevant bewertet wurden. Jedoch führte die detaillierte Analyse des Volltextes zum Ausschluss dieser Publikationen, da sie die Einschlusskriterien nicht bzw. die Ausschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 2: Übersicht über die 26 nach Volltextanalyse ausgeschlossenen Studien mit Begründung

Autor	Jahr	Ausschlussgrund
Anderson	1997	keine RCT
Barron	2001	keine RCT
Bengtson	1992	keine RCT
Christenson	1997	Patienten mit präoperativen IkS sind nicht eingeschlossen
Christenson	1997a	Patienten mit präoperativen IkS sind nicht eingeschlossen
Christenson	1997b	Patienten mit präoperativen IkS sind nicht eingeschlossen
Christenson	1999	Patienten mit präoperativen IkS sind nicht eingeschlossen
Christenson	2003	Patienten mit präoperativen IkS sind nicht eingeschlossen
Flaherty	1985	Ausschluss von Patienten mit kardiogenem Schock
Kono	1996	Ausschluss von Patienten mit kardiogenem Schock
Kovack	1997	keine RCT
Li	2007	zum Zeitpunkt der Randomisierung hatten die Patienten keinen kardiogenen Schock
Marra	2002	Patienten hatten keine kardiogenen Schock
Moulopoulos	1986	keine RCT
O'Rourke	1981	nur 4 der 30 Patienten hatten einen kardiogenen Schock (1 IABP-behandelter Patient)
Ohman	1994	Ausschluss von Patienten mit kardiogenem Schock
Perera	2009	Ausschluss von Patienten mit kardiogenem Schock
Sanborn	2000	keine RCT
Stomel	1994	keine RCT
Stone	1997	Ausschluss von Patienten mit kardiogenem Schock
Talley	1997	Sekundärpublikation zu Ohman 1994
Van 't Hof	1999	für Patienten mit kardiogenem Schock war ein Cross-over zur IAPB vorgeplant
Vijayalakshmi	2007	Ausschluss von Patienten mit kardiogenem Schock
Vis	2007	keine RCT
Vis	2007a	keine RCT
Waksman	1993	keine RCT; IABP war nur in der Unit A (20 Patienten) nicht aber in der Unit B (21 Patienten) verfügbar

Anlage 4

Tabelle 3: Überblick der Charakteristika aller eingeschlossenen Studien

Arias 2005	Burkhoff 2006	Ohman 2005	Prondzinsky 2010	Seyfarth 2008	Thiele 2005
Methoden					
<p>Monozentrische Parallelgruppenstudie RCT mit 2 Gruppen (Standardtherapie + IABP vs. Standardtherapie)</p> <p>Studiendauer: Februar 2001 - Februar 2003</p> <p>Messgrößen: hämodynamische Parameter (PAOP, HI) mittels Pulmonalarterienkatheter bestimmt</p>	<p>Multizentrische Parallelgruppenstudie RCT mit 2 Gruppen (IABP vs. TandemHeart)</p> <p>Studiendauer: April 2002 - April 2004</p> <p>Messgrößen: Hämodynamische Parameter (PAOP, HI) mittels Rechtsherzkatheter bestimmt</p>	<p>Multizentrische Parallelgruppenstudie RCT mit 2 Gruppen (Fibrinolyse+IABP vs. Fibrinolyse)</p> <p>Studiendauer: November 1996 - November 1999</p> <p>Messgrößen: vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Krankenhausentlassung oder 30 Tage Patientenbeobachtung bezüglich Tod, Schlaganfall, Reinfarkt, neu aufgetretenes schweres Herzversagen, refraktäre Ischämien, Notfallangioplastie (bei Thrombolyseversagen, Ziel: TIMI Flow 2-3 in der Infarkt betroffenen Arterie)</p>	<p>Monozentrische Parallelgruppenstudie RCT mit 2 Gruppen (Standard+IABP vs. Standard)</p> <p>Studiendauer: März 2003 - Juni 2004</p> <p>Messgrößen: HMV wurde mittels Thermodilutionsmethode bestimmt, die initialen Daten des HI wurden sofort nach PCI bestimmt, regelmäßige Blutkontrollen zur Bestimmung der Labormarker erfolgten</p>	<p>Multizentrische Parallelgruppenstudie RCT mit 2 Gruppen (IABP vs. Impella LP2.5)</p> <p>Studiendauer: September 2004 - Januar 2007</p> <p>Messgrößen: hämodynamische Parameter mittels Pulmonalarterienkatheter bestimmt</p>	<p>Multizentrische Parallelgruppenstudie RCT mit 2 Gruppen (IABP vs. TandemHeart) mit perkutaner Koronarintervention als First-Line-Behandlungsoption</p> <p>Studiendauer: August 2000 - Dezember 2003</p> <p>Messgrößen: hämodynamische Parameter vor und nach Implantation des Unterstützungssystems (Messwiederholungen erfolgten auf der Intensivstation alle 8 h) Metabolische Parameter Basenexzess, Serumlaktat, pH-Wert</p>
Formale Voraussetzungen					
Positives Ethikvotum	Positives Ethikvotum	Positives Ethikvotum	Positives Ethikvotum	Positives Ethikvotum	Positives Ethikvotum
Patienteninformation und Einverständniserklärung: Vorhanden	Patienteninformation und Einverständniserklärung: Vorhanden	Patienteninformation und Einverständniserklärung: Vorhanden	Patienteninformation und Einverständniserklärung: Vorhanden	Patienteninformation und Einverständniserklärung: Vorhanden	Patienteninformation und Einverständniserklärung: Vorhanden

Anlage 4

Arias 2005	Burkhoff 2006	Ohman 2005	Prondzinsky 2010	Seyfarth 2008	Thiele 2005
Teilnehmer					
<p>Gruppe 1: + IABP (31) Gruppe 2: - IABP (9) Gruppe 2 Cross-over zur Gruppe 1: 11</p> <p>Kriterien für ein Cross-over: kritischer Gesundheitszustand und kein Ansprechen der vasopressiven Therapie</p> <p>durchschnittliches Alter: 65,5±6,2 Jahre Geschlecht: 65% Männer Diabetes: 40% früherer Herzinfarkt: 27,5% Dyslipidämie: 30% HF: 94±12 /min MAP: 68±6,4 mmHg PAOP: 21,7±2,45 mmHg HI: 1,93±0,22 l/min/m²</p> <p>keine Informationen zur Distribution zwischen den Gruppen</p>	<p>42 Patienten wurden eingeschlossen, 33 Patienten wurden randomisiert, 21 Patienten hatten einen AMI, 5 Roll-in Patienten hatten einen AMI</p> <p>Gruppe 1: + IABP (14); mit AMI (10) Gruppe 2: - IABP (19); mit AMI (11)</p> <p>Gruppe 1 Cross-over zur Gruppe 2: 4 Gruppe 2 Cross-over zur Gruppe 1: 0</p> <p>durchschnittliches Alter: 66 (49-84) Jahre (IkS-Patienten) Geschlecht: 81% Männer (IkS-Patienten)</p> <p>Hämodynamische Ausgangswerte sind durch den IABP-Einsatz vor Randomisierung beeinflusst.</p>	<p>57 Patienten waren eingeschlossen, bei 22 Patienten lag eine Killip Klasse IV vor und wurden als IkS-Patienten in unsere Analysen einbezogen</p> <p>Gruppe 1: + IABP (30) mit IkS (12) Gruppe 2: - IABP (27) mit IkS (10)</p> <p>Gruppe 2 Cross-over zur IABP-Therapie: 3 der 10 Patienten mit IkS</p> <p>Gruppe 1 Cross-over zur Kontrollgruppe ohne IABP: 3 der 12 Patienten mit IkS</p> <p>Kriterien für ein Cross-over zur IABP: Notfall-IABP (Ärzteermessen)</p> <p>Kriterien für ein Cross-over zur Therapie ohne IABP: 2 Tote, 1 Insertionskomplikation</p> <p>Durchschnittliches Alter: 69 (33-80) Jahre (IkS-Patienten) Geschlecht: 77% Männer (IkS-Patienten) Diabetes: 32% (IkS-Patienten) früherer Herzinfarkt: 30% MAP: 57±12 mmHg (IkS-Patienten)</p> <p>Alle Werte sind in den Gruppen gleich verteilt.</p>	<p>Gruppe 1: + IABP (23) Gruppe 2: - IABP (22) Gruppe 2 Cross-over zur IABP: 1</p> <p>Kriterien für ein Cross-over: keine zuvor geplanten Cross-over; 5 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen</p> <p>durchschnittliches Alter: 64,2 (38-82) Jahre Geschlecht: 78% Männer Diabetes: 50% früherer Herzinfarkt: 22.5% Hypertension: 45% Raucher: 38% Dyslipidämie: 7.5% HF: 92±30 /min Apache II- Score: 22±10 MAP: 78±14 mmHg Laktat: 4,3±3,6 mmol/l pH: 7,38±0,14 HI: 2,0 ±0,1 l/min/m² PAOP: 17,6±1,0 mmHg</p> <p>Alle Hochrisikofaktoren (außer PAOP) waren zwischen den Gruppen gleich.</p>	<p>Gruppe 1: + IABP (13) Gruppe 2: - IABP (13) 1 Tod in Gruppe 2 vor Implantation</p> <p>durchschnittliches Alter: 66 (33-87) Jahre Geschlecht: 76% Männer Diabetes: 31% früherer Herzinfarkt: 58% Hypertension: 61% Raucher: 58% Hypercholesterinämie: 58% HVM: 3,3±1,2 l/min MAP: 75±16 mmHg Laktat: 6,4±4,2 mmol/l pH: 7,27±0,16 HI: 1,72±0,52 l/min/m² PAOP: 22,0±7,2 mmHg</p> <p>Alle Hochrisikofaktoren (außer der Geschlechterverteilung: 3 Männer mehr in der Gruppe 1; ergibt einen Unterschied von 23%) waren zwischen den Gruppen gleich.</p>	<p>Gruppe 1: + IABP (20) Gruppe 2: - IABP (21) 1 Patient mit schneller hämodynamischer Verbesserung erhielt keinen LVAD (Gruppe 2)</p> <p>durchschnittliches Alter: 64 (40-78) Jahre Geschlecht: 76% Männer Diabetes: 54% früherer Herzinfarkt: 54% Hypertension: 83% Raucher: 37% Hypercholesterinämie: 49% HVM: 3,4±0,9 l/min MAP: 63±14 mmHg Laktat: 5,7±3,8 mmol/l pH: 7,31±0,10 HI: 1,68±0,38 l/min/m² PAOP: 22,6 ±5,4 mmHg (Gruppe 1: 25,1±6,1 vs. Gruppe 2: 20,8±4,1)</p> <p>Alle Hochrisikofaktoren (außer PAOP) waren zwischen den Gruppen gleich.</p>
Intervention					
Revaskularisation: PCI+Stentimplantation	Revaskularisation: von 26 IkS-Patienten: PCI (85%), ACB (12%), LVAD (4%).	Revaskularisation: PCI (23%), Stentimplantation (14%), ACB (18%), Lyse (100%) der IkS-Patienten	Revaskularisation: PCI (90%), ACB (0%)	Revaskularisation: PCI (92%), ACB (4%)	Revaskularisation: PCI (95%), ACB (5%)

Anlage 4

Arias 2005	Burkhoff 2006	Ohman 2005	Prondzinsky 2010	Seyfarth 2008	Thiele 2005
Intervention					
<p>Zusätzlich randomisierte Intervention: perkutane Insertion einer Arrow AutoCAT 2 WAVE® IABP unter Röntgendurchleuchtung</p> <p>Medikamentöse Behandlung: Katecholamine (Dopamin und Dobutamin), Vasopressoren, Analgetika und Thrombozytenaggregationshemmer</p>	<p>Zusätzlich randomisierte Intervention: IABP oder TandemHeart</p> <p>Durchschnittliche Behandlungsdauer: 75±95 h (Gruppe 1) vs. 61±45 h (Gruppe 2)</p> <p>Medikamentöse Behandlung: Dosierung und Medikamentenwahl nach Ärzteeirmessen</p>	<p>Zusätzlich randomisierte Intervention: perkutane Insertion einer IABP maximal 3 h nach Fibrinolysebeginn</p> <p>Behandlung: 48 h mit einer 1:1 Rate und schrittweise IABP-Entwöhnung über 12 h und anschließender Explantation; frühzeitige Beendigung bei Komplikationen oder Weiterführung bei anhaltender Ischämie oder Hypotension</p> <p>Durchschnittliche Behandlungsdauer: 45±32 h (Gruppe 1), Informationen nicht verfügbar (Gruppe 2)</p> <p>Medikamentöse Behandlung: vordefinierte Dosis intravenösen Heparins (Ziel-aPTT: 50-75 s), der Einsatz weiterer Medikamente beruhte auf Ärzteeentscheidung</p>	<p>Zusätzlich randomisierte Intervention: Insertion einer 40ml IABP (IABP System 97, Datascope; Fairfield, NJ) per Femoralarterie über einen 8-French Kanüle sofort nach PCI. Unterstützung für mindestens 48 h.</p> <p>Durchschnittliche Behandlungsdauer: 45±34 h (Gruppe 1), 184 h (1 Patient in Gruppe 2).</p> <p>Medikamentöse Behandlung: inotrope und vasopressive Wirkstoffe, Aspirin, Glykoprotein-IIb-/IIIa-Rezeptorblocker, Heparin, wenn erforderlich Beatmung</p>	<p>Zusätzlich randomisierte Intervention: das zugewiesene Unterstützungssystem wurde nach PCI implantiert; Implantation dauerte in Gruppe 2 länger (Impella: 22±9 min; IABP: 14±8 min);</p> <p>Durchschnittliche Behandlungsdauer: (26±19 h (Gruppe 1), 27±16 h (Gruppe 2)</p> <p>Medikamentöse Behandlung: während gesamter Behandlungsdauer mit Unterstützungssystem wurde Heparin i.v. verabreicht (Ziel-aPTT: 60-80s); über 30 min während der Implantation blieb die Gabe von positiv inotropen Medikamente und Vasopressoren unverändert; das Protokoll ließ keine weiteren Regulierungen erkennen</p>	<p>Zusätzlich randomisierte Intervention: Patienten der Gruppe 1 erhielten IABP mit Standardtherapie; initiale Pumprate von 1:1 mit 100% Balloninflation; Patienten der Gruppe 2 bekamen TandemHeart</p> <p>Durchschnittliche Behandlungsdauer: 84±54 h (Gruppe 1), 77±47 h (Gruppe 2)</p> <p>Medikamentöse Behandlung: kontinuierliche Heparintherapie (Ziel-aPTT: 180-200s) während der Behandlung mit Unterstützungssystem, weiterhin Dopamin und Dobutamin i.v. (im Falle eines hohen systemischen Gefäßwiderstandes), Diuretika, ggf. Volumensubstitution entsprechend der Leitlinien; Patienten mit PCI bekamen initial 500 mg Aspirin und 300 mg Clopidogrel und für mindestens 4 weitere Wochen 75 mg Clopidogrel und 100 mg Aspirin</p>
Ergebnisse					
In-Hospital-Mortalität	Hämodynamik, 30-Tage-Mortalität, unerwünschte Ereignisse	6-Monate-/30-Tage-Gesamtmortalität, In-Hospital-Endpunkte (Tod, Reinfarkt oder neue aufgetretene kongestives Herzversagen), sicherheitsrelevante Ereignisse	In-Hospital-Mortalität, Veränderungen des APACHE II Scores über 4 Tage nach Studienaufnahme, HI, BNP, Interleukin-6	Veränderung der Hämodynamik (HI) und der metabolischen Parameter; 30-Tage-Gesamtmortalität, Instrumentenbedingte Komplikationen, Multiorgandysfunktions-Score über 30 Tage (MODS und SOFA)	Veränderung der Hämodynamik (HI) und der metabolischen Parameter, 30-Tage-Gesamtmortalität, instrumentenbedingte Komplikationen

Anlage 4

Arias 2005	Burkhoff 2006	Ohman 2005	Prondzinsky 2010	Seyfarth 2008	Thiele 2005
Ein-/Ausschlusskriterien					
<p>Einschluss: ≥18 Jahre oder älter, AMI (STEMI >1mV in 2 oder mehr Ableitungen) plus kardiogener Schock</p> <p>Ausschluss: ACS ohne ST-Segment-Hebung und andere nicht ischämische Gründe für einen kardiogenen Schock</p>	<p>Einschluss: ≥18 Jahre oder älter, kardiogener Schock innerhalb 24 h, Patienten, die trotz bereits erfolgter IABP-Therapie die hämodynamischen Schockkriterien erfüllten</p> <p>Ausschluss: isoliertes Rechtsherzversagen, Koagulopathie, Sepsis, schwere periphere arterielle Gefäßerkrankung, Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate, 2+ oder höhergradige Aorteninsuffizienz, Ventrikelseptumdefekt</p>	<p>Einschluss: Alter 21-85 Jahren, keine Kontraindikation gegen Fibrinolyse, AMI oder Reinfarkt (Symptome ≥ 20 min, begonnen max. 12 h vor Randomisierung) ST-Strecken-Hebungen ≥ 1mm in 2 Brustwand- oder Extremitätenableitungen oder Linksschenkelblock oder ST-Strecken-Senkung ≥ 2mm als Zeichen eines posterioren AMI + kardiogener Schock</p> <p>Ausschluss: absolute Kontraindikation gegen Fibrinolyse, Heparin-/Aspirin-Therapie, bekannte innere Blutungen < 1 Monat vor Studienaufnahme, geplante primäre Angioplastie bei AMI, IABP-Einsatz nicht möglich innerhalb <3 h nach Starten der Fibrinolyse, andere schwere, fortschreitende Erkrankungen mit schlechter Kurzzeitprognose, hämodynamisch relevante Aorteninsuffizienz/-stenosen, Mitralsuffizienz, bei Mitralklappenruptur, Ventrikelseptumdefekt, schwere pAVK, Aortenaneurysma, verminderte bilaterale Femoralpulse, bilateraler Iliofemoralbypass, Hämatokrit < 30%, Thrombozyten < 100000 /mm³, Teilnahme an einer anderen Studie</p>	<p>Einschluss: mit PCI behandelte IKS-Patienten, die inotrope oder vasopressive Medikamente erhalten trotz adäquater Volumenfüllung</p> <p>Kriterien für Diagnosestellung eines AMI: Symptome ≥ 30 min präsent, innerhalb 48 h und eines der folgenden Merkmale: EKG ST-Strecken-Hebungen in 2 oder mehr Ableitungen (≥ 2mm in den Brustwandableitungen oder ≥ 1mm in den Extremitätenableitungen), neu aufgetretener LSB, neue pathologische Q-Zacke, nichtspezifische EKG-Veränderungen aber ACS mit einer Serumkreatininkinaseaktivitätssteigerung auf ≥2,85µmol/l*s und einem Troponin-I-Anstieg auf >1,5ng/ml oder Anzeichen eines Koronararterienverschlusses in der Koronarangiographie</p> <p>Ausschluss: Fehlende Extremitätenpulse (unmögliche Platzierung der IABP) oder Komplikationen des AMI, z.B. akute, schwere Mitralsuffizienz, ischämischer Ventrikelseptumdefekt oder hämodynamisch relevante Aortenklappeninsuffizienz</p>	<p>Einschluss: 1) AMI < 48h, gekennzeichnet durch ischämische Symptome für ≥ 30 min, einhergehend mit erhöhten Herzmarkern oder ST-Strecken-Hebungen oder LSB; ein AMI wurde vermutet bei wiederbelebten Patienten und Herzmarkern und/oder EKG-Veränderungen, die den Kriterien des ACS entsprachen und 2) kardiogener Schock max. 24 h seit Symptombeginn bestehend</p> <p>Ausschluss: Alter <18 Jahren, Reanimation > 30 min, Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, sicher festgestellter Thrombus im linken Ventrikel, Therapie mit IABP, schwere Klappenerkrankung oder künstliche Herzklappe, akute Mitralsuffizienz höher als Grad 2 oder Ventrikelseptumruptur, vorherrschendes Rechtsherzversagen oder die Notwendigkeit eines Rechtsherzunterstützungssystems, Sepsis, bekannte zerebrale Erkrankung, Interventionspflichtige Blutungen, Lungenembolie, Heparinallergie oder andere bekannte Koagulopathien, Aortenklappeninsuffizienz höher als Grad 2, Schwangerschaft oder Einschluss in einer anderen Studie</p>	<p>Einschluss: ≥18 Jahre oder älter, Vorhandensein eines IKS und die Notwendigkeit zur Revaskularisation per PCI als erste Behandlungsoption</p> <p>Notfallmäßige Koronararterien-Bypässe waren bei ungünstiger Koronaratomie zugelassen (PCI vornehmlich beschränkt auf die Infarkt betroffenen Gefäße)</p> <p>Ausschluss: Alter > 75 Jahren, Infarktbedingte mechanische Komplikationen, Schock-Dauer > 12 h, Rechtsherzversagen, Sepsis, signifikante Aortenklappeninsuffizienz, schwere zerebrale Schäden, schwere periphere Gefäßerkrankung, Reanimation > 30 min, schwere pAVK und andere Erkrankungen mit reduzierter Lebenserwartung</p>

Anlage 4

Arias 2005	Burkhoff 2006	Ohman 2005	Prondzinsky 2010	Seyfarth 2008	Thiele 2005
Definition kardiogener Schock					
Hypotension (systolischer Blutdruck < 90 mmHg für > 1h unverändert trotz Volumensubstitution), hämodynamische Kriterien: PAOP>18 mmHg und HI ≤ 2,2 l/min/m ²	HI ≤ 2,2 l/min/m ² , MAP ≤ 70 mmHg, PAOP ≥ 15 mmHg, Zeichen einer Endorganminderperfusion (Oligurie, Veränderung des mentalen Status) oder die Notwendigkeit der Gabe von hochdosierten Vasopressoren und/oder inotropen Substanzen um den IkS zu vermeiden	1) anteriorer AMI und Hypotension (systolischen Blutdruck ≤ 90mmHg für ≥ 30 min) oder 2) anderer AMI kompliziert durch Hypotension (systolischer Blutdruck ≤ 110mmHg für ≥ 30 min, HF ≥ 100/min), schweres Herzversagen (Lungenödem, Killip Klasse III) oder akutes Herzversagen mit Hypotension (systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg für ≥ 30 min, kein Ansprechen auf alleinige Volumensubstitution und assoziiert mit Zeichen einer Hypotension – kalte, blasse Haut, Oligurie oder verändertes Sensorium (Killip Klasse IV) – oder HI ≤ 2,2 l/min/m ² (2,5 l/min/m ² bei inotroper Medikation)	Zeichen einer Organminderperfusion (z.B. kalte Extremitäten, Oligurie) und eines der folgenden Merkmale: systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg für mindestens 30min oder eine mit inotropen Medikamenten/Vasopressoren Therapiepflichtige Hypotension bei einer HF ≥ 60/min oder ein durch invasives Monitoring erfasster HI von ≤ 2,2l/min/m ²	1) klinische Kriterien: Hypotension (systolischer Blutdruck <90 mmHg), HF >90/min oder die Notwendigkeit positiv inotroper Medikamente damit systolischer Blutdruck >90 mmHg, weiterhin Endorganminderperfusion (kalte Extremitäten oder Urinproduktion von <30 ml/h) oder Lungenödem 2) hämodynamische Kriterien: HI <2,2 l/min/m ² , PAOP >15 mmHg oder angiographisch ermittelte linksventrikuläre Ejektionfraktion von <30% und LVEDP >20 mmHg	1) persistenter systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Notwendigkeit von Vasopressoren damit Blutdruck > 90 mmHg 2) Anzeichen eines Endorganversagens, z.B. Urinproduktion < 30 ml/h, kalte Haut und Extremitäten, Serumlaktat >2 mmol/l) 3) Anzeichen eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdruckes, z.B. Lungenstauung oder PAOP > 15 mmHg 4) HI <2,1 l/min/m ²
Sponsoren					
kein Sponsoring	Cardiac Assist, Inc, Pittsburgh, PA, USA	Datascope Corporation, Montvale, NJ, USA	Datascope, USA	Abiomed Europe GmbH, Germany	Cardiac Assist, Pittsburgh, PA, USA
Bemerkungen					
ausschließlich Angabe der In-Hospital-Mortalität-Ergebnisse; Analyse vergleicht primär zwei kardiogene Schock-Gruppen (früh und spät); spanische Sprache	42 Patienten wurden eingeschlossen, 9 Patienten der Roll-in-Phase und 33 Patienten wurden randomisiert; alle Patienten hatten kardiogenen Schock; 21 randomisierte Patienten hatten AMI; alle Mortalitätsstatistiken basieren auf IPD von 21 IkS-Patienten; die Beschreibung der Hämodynamik und aufgetretener Komplikationen basiert auf Daten von 33 Patienten	Studie beinhaltet Patienten mit AMI und Hypotension sowie vermutetem kardiogenen Schock oder Herzversagen; Analyse der IPD beschränkt sich auf die Patienten mit wahrscheinlichem kardiogenen Schock; Studie wurde vorzeitig beendet, da das Studienziel nicht erreicht werden konnte. (Gründe: Bias unter den Untersuchern bezüglich der Randomisierung der IkS-Patienten)	Analyse individueller Patientendaten. Die Autoren dieser Promotionsarbeit zugrunde liegenden Reviews (SU, RP, MB, KW und JH) sind in diese Studie involviert.	Analyse individueller Patientendaten.	Analyse individueller Patientendaten.

Anlage 5

Tabelle 4: Qualitätsbeurteilung der sechs eingeschlossenen Studien anhand der Cochrane-Kriterien

Autor	Randomisierung		Verblindung	Vollständige Ergebnisdaten		Selektionsfreie Ergebnisdarstellung	Weitere studienspezifische Verzerrungsquellen
	Generierung der zufälligen Zuteilung	Verdeckung		Outcome	Hämodynamik		
Arias 2005	stratifizierte Randomisierung	Blickdichte, versiegelte Zuteilungs-umschläge	keine Informationen verfügbar	nur In-Hospital-Follow-up (10-15 Tage)	nur die Ausgangsmesswerte sind berichtet	Komplikationen und der Verlauf der hämodynamischen Parameter fehlen	9 Patienten (27,5%) wechselten zur IABP-Gruppe, wir mutmaßen, dass die Ergebnisse aus der Per-Protocol-Analyse stammen
Burkhoff 2006	Block-randomisierung	Blickdichte, versiegelte Zuteilungs-umschläge	nicht möglich	komplettes 30 Tage-Follow-up	nach 16 h IABP-Unterstützung unterschiedliche Anzahl von Patienten für HI, MAP, PAOP, nur aggregierte Daten im Vergleich zu den Ausgangsdaten	Hämodynamik, 30-Tage-Mortalität, unerwünschte Ereignisse wurden berichtet	frühzeitiger Studienstopp nach Aufnahme von 33 Patienten; viele Patienten erhielten vor Studienaufnahme und Randomisierung bereits erfolglos IABP-Unterstützung; 36% der Patienten bekamen eine andere Therapie als zuvor bestimmt
Ohman 2005	Block-randomisierung	Zentrale telefonische Zuteilung (Nordamerika) und blickdichte, versiegelte Zuteilungs-umschläge	nicht möglich	komplettes 6-Monate-Follow-up	keine Follow-up-Daten	alle vordefinierten Outcomes wurden berichtet	Um das Überleben von Patienten mit rapide verschlechtertem Gesundheitszustand zu gewährleisten, konnten die behandelnden Ärzte die IABP einsetzen. Cross-over von 33% der Patienten der Gruppe 2; 10% der Patienten der Gruppe 1 erhielten keine IABP; in 53% der Fälle wurde der IABP-Einsatz vorzeitig beendet; Die Studie wurde vorzeitig beendet, da das Studienziel nicht erreicht werden konnte. (Gründe: Bias unter den Untersuchern bezüglich der Randomisierung der CS-Patienten)
Prondzinsky 2010	Block-randomisierung	Blickdichte, versiegelte Zuteilungs-umschläge	nicht möglich	komplettes In-Hospital-/30-Tage-Follow-up, fehlende Infos im 6-Monate-Follow-up 12,5%, 1-Jahres-Follow-up 15%	In-Hospital-Daten (Intensivstation) über 28 Tage sind dokumentiert	alle vordefinierten Outcomes wurden berichtet	5 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen (4 Patienten erfüllten nicht die Einschlusskriterien; 1 Patient mit lückenhafter Datenlage), 1 Cross-over zur IABP, Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt
Seyfarth 2008	Block-randomisierung	Blickdichte, versiegelte Zuteilungs-umschläge	nicht möglich	komplettes 6-Monate-Follow-up	Bestimmung nach 30 min, 22 h (HI), 72h (Serumlaktat, Hämoglobin)	Hämodynamische Effekte, Mortalität, Gerätebedingte Komplikationen wurden berichtet	kleine Anzahl von Patienten, früh gesetzter primärer Endpunkt (30 min nach Implantation)
Thiele 2005	Randomisierung mittels Zufallszahlentabelle	Blickdichte, versiegelte Zuteilungs-umschläge	nicht möglich	komplettes 30 Tage-Follow-up	auf Grund verstorbener Patienten sind folglich nicht alle Patienten in die Analyse eingeschlossen; Messungen bis 72 h nach Implantation	Hämodynamik, metabolische Parameter, Mortalität und Komplikationen wurden berichtet	die Ausschlusskriterien eliminierten über 50% aller Patienten mit kardiogenem Schock (eine Generalisierung auf die gesamte Schock-Population ist daher nicht zulässig)

Anlage 6

Tabelle 5: Ergebnisse der 30-Tage-/ 6-Monate-Gesamtmortalität nach Anwendung der einstufigen und zweistufigen Metaanalyse sowie Adjustierung (Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus)

Adjustierungs-faktoren	Modell	Subgruppen-analyse	HR	95% KI
Länge des Follow-up: 30-Tage-Gesamtmortalität				
keine	einstufige Metaanalyse	nein	1,04	0,62-1,73
keine	zweistufige Metaanalyse	nein	1,04	0,62-1,74
Alter, Geschlecht	einstufige Metaanalyse	nein	1,04	0,62-1,75
Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus	einstufige Metaanalyse	nein	1,05	0,60-2,84
keine	einstufige Metaanalyse	Männer	1,08	0,56-2,06
keine	einstufige Metaanalyse	Frauen	0,90	0,35-2,30
keine	einstufige Metaanalyse	<75 Jahre	1,11	0,63-1,36
keine	einstufige Metaanalyse	≥75 Jahre	0,76	0,19-2,98
Länge des Follow-up: 6-Monate-Gesamtmortalität				
keine	einstufige Metaanalyse	nein	0,93	0,49-1,77
keine	zweistufige Metaanalyse	nein	0,93	0,49-1,77
Alter, Geschlecht	einstufige Metaanalyse	nein	0,96	0,50-1,83
Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus	einstufige Metaanalyse	nein	0,93	0,49-1,78

Anlage 7

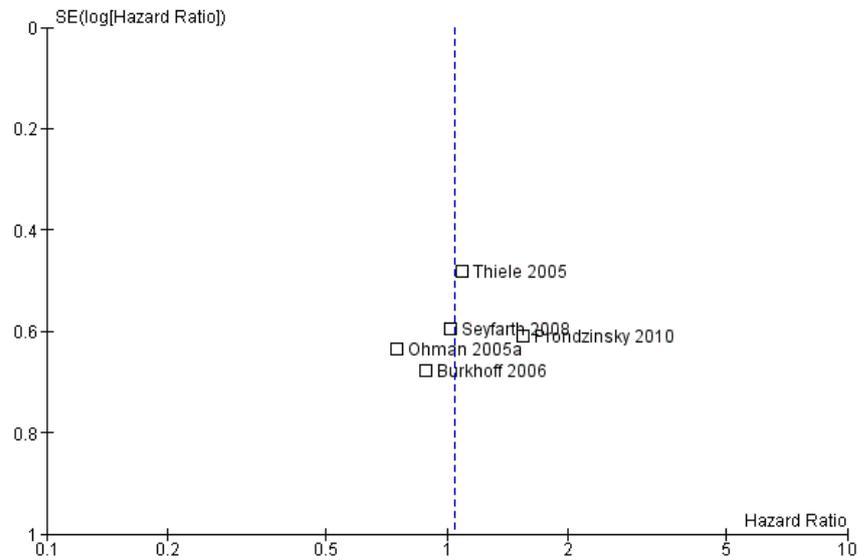


Abbildung 14: Funnel Plot zum Vergleich IABP versus Kontrolle, bezogen auf das Kriterium 30-Tage-Gesamtmortalität

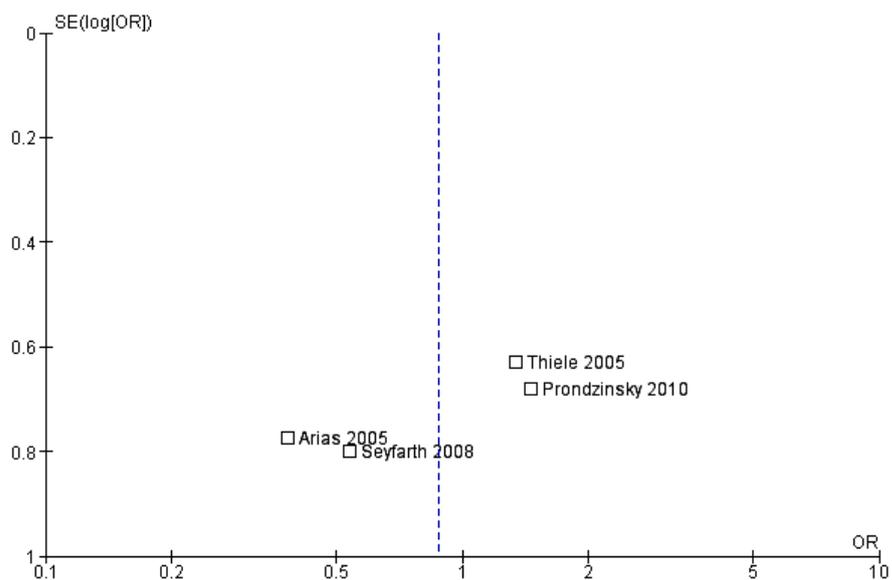


Abbildung 15: Funnel Plot zum Vergleich IABP versus Kontrolle, bezogen auf das Kriterium In-Hospital-Gesamtmortalität

Thesen

1. Die kardiovaskulären Erkrankungen bilden die häufigste Todesursache in Deutschland.
2. Die ischämischen Herzkrankheiten, darunter der akute und der Re-Myokardinfarkt, stellen die wichtigste Todesursachengruppe dar.
3. Bei hospitalisierten Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist das myokardiale Pumpversagen mit nachfolgendem kardiogenen Schock die Haupttodesursache.
4. 5-10 % aller Patienten mit Herzinfarkt erleiden einen kardiogenen Schock.
5. Seit Einführung der Intensivüberwachung, Thrombolyse, PTCA sowie Bypassoperationen ist die Krankenhausletalität des Herzinfarktes signifikant gesenkt worden.
6. Die In-Hospital-Mortalität des kardiogenen Schocks als Komplikation des akuten Myokardinfarkts ist weiterhin sehr hoch. Sie beträgt 50-80 %.
7. Die intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) ist das derzeit am häufigsten angewandte mechanische Unterstützungssystem bei Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock.
8. Die prognostische Bedeutung der IABP als Ergänzung zur Basis- und Revaskularisationstherapie bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock ist umstritten.
9. Trotz eingeschränkter Evidenz zur therapeutischen Überlegenheit der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock gibt es eine Klasse-I-Empfehlung in den Leitlinien der American Heart Association, des American College of Cardiology und der European Society of Cardiology. Diese beruhen weitgehend auf pathophysiologischen Überzeugungen, nicht randomisierten Studien und Registerdaten.
10. Die Beurteilung von Effektivität und Sicherheit der intraaortalen Ballongegenpulsation bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock bezugnehmend auf Morbidität und Mortalität steht im Mittelpunkt der Betrachtung.
11. Ein Vergleich der IABP gegen eine Behandlung ohne IABP ist durchgeführt worden.
12. Die Nicht-IABP Therapien besteht zum einen aus einer Standardbehandlung ohne IABP und zum anderen aus aggressiveren Therapieregimen mit Anwendung linksventrikulärer Unterstützungssysteme (LVAD).

13. Alle bisher publizierten randomisierten klinischen Studien, die den Einsatz der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock untersuchen, sind durch umfassende elektronische Datenbankrecherchen, Sichtung von Literaturverzeichnissen und über Kontakte mit Spezialisten und Herstellern ermittelt worden.
14. Insgesamt sind 1410 Studien zum IABP-Einsatz bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock identifiziert worden.
15. Sechs Studien und ein laufendes Projekt entsprechen den vordefinierten Einschlusskriterien.
16. Bei der Metaanalyse werden insgesamt 190 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock berücksichtigt (105 Patienten mit IABP-Therapie, 85 Patienten als Kontrollen, davon wurden 40 Patienten mit Standardtherapie ohne IABP und 45 Patienten mit anderen LVAD behandelt).
17. Die Hazard Ratios für das Überleben während 30 Tagen als auch sechs Monaten geben keinen Hinweis auf einen Überlebensvorteil durch den IABP-Einsatz.
18. Die Überlebensraten der Patienten ohne Herzkreislaufunterstützungssysteme sind mit denen der Patienten mit IABP-Einsatz oder der Patienten mit Einsatz von alternativen kardialen Unterstützungssystemen vergleichbar.
19. Die IABP trägt nachweislich zur Verbesserung der Hämodynamik bei.
20. Im Hinblick auf eine Erhöhung des Herz-Index durch die IABP kann eine Überlegenheit der IABP gegen eine Standardbehandlung ohne IABP, jedoch auch eine Unterlegenheit der IABP gegenüber alternativen LVAD nachgewiesen werden.
21. Patienten mit Herz-/Kreislaufunterstützungssystemen weisen häufiger Komplikationen auf.
22. Für die Befürwortung des Einsatzes der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock lassen sich keine überzeugenden Daten aus den randomisierten Studien finden.
23. Eine größere prospektive randomisierte Studie (IABP-Shock-II) zum Einsatz der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock wird zur Zeit durchgeführt.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Geburtsdatum: 01.01.1985
Geburtsort: Wolfen

Schulische Ausbildung

1991-1995 Grundsschule II/2, Wolfen
1995-2004 Heinrich-Heine-Gymnasium, Wolfen
Allgemeine Hochschulreife; Durchschnittsnote: 1,0

Studium

10.2004 - 11.2010 **Studium der Humanmedizin,**
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
August 2006 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober 2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

08.2009 - 07.2010 im Städtischen Klinikum Dessau:
Chirurgie bei PD Dr. Dr. med. R. Schück
Innere Medizin bei Prof. Dr. med. M. Plauth
Wahlfach: Dermatologie bei Prof. Dr. med. C.C. Zouboulis

Beruflicher Werdegang

seit 01.06.2011 Assistenzärztin in Weiterbildung, Klinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe, Städtisches Klinikum Dessau

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle, 22.11.2011

Maria-Theresia Macheimer

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, 22.11.2011

Maria- Theresia Macherer

Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Ein besonderer Dank gilt den Professoren Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting und Dr. med. Karl Werdan, meinen Doktorvätern, insbesondere für die Bereitstellung des Themas und das schnelle Korrekturlesen der vorgelegten Manuskripte. Sie standen mir stets mit ihrem Fachwissen zur Seite und gaben mir wertvolle Anregungen, die ich in meine Arbeit einfließen ließ.

Für die federführende Betreuung gebührt ein weiterer besonderer Dank Frau Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt, die mir stets Ansprechpartnerin war und mein Projekt durch ihre Ideen, ihre Anregungen und ihre konstruktive Kritik bereicherte. Ich verdanke ihr hilfreiche Unterstützung und viele anregende Diskussionen. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihr intensiv, professionell und warmherzig begleitet, was maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Ich danke auch meinem Freund Marcel, der mir nicht nur während meines gesamten Studiums, sondern auch bei der Anfertigung der Doktorarbeit unterstützend und liebevoll zur Seite stand, mir Mut zugesprochen und mich immerzu bestärkt hat. Danke, dass Du an mich geglaubt hast!

Zuletzt möchte ich meiner Mutter danken. Sie hat mir die Universitätsausbildung ermöglicht, mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden und mich immer wieder aufgemuntert.

Für ihre ununterbrochene und aufopferungsvolle Unterstützung auf den Wegen, die ich bisher gegangen bin, bedanke ich mich ganz herzlich und widme ihr daher diese Arbeit.