

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
Institut der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Direktor Univ. Prof. Dr. med. Arthur Lichtenberg

„Survival Predictors in Ventricular Assist Device Patients with Prior Extra-Corporeal

Life Support“

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Bujar Maxhera

(2017)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez:

Dekanin/Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: PD. Dr. med. Diyar Saeed

Zweitgutachter: PD. Dr. med. Ralf Westenfeld

Widmung

Diese Arbeit widme ich meiner lieben Frau Albina, meinen Kindern Leon und Ina für ihre Unterstützung, Treue und Geduld. Sie mussten jahrelang auf mich verzichten, um eine gemeinsame und glückliche Zukunft gewährleisten zu können.

I. Zusammenfassung

Die Implantation von *Left Ventricular Assist Device Systemen (LVAD-Systemen)* hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Diese Systeme sind durch verbesserte Antikoagulations-Schemata und deutlich kleinere Pumpen immer einfacher und somit auch zahlreicher implantierbar. Zur Zeitüberbrückung bis zu einer Herztransplantation und als alternative Therapieform für die Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz stehen uns heute langfristige mechanische Kreislaufunterstützungssysteme (*assist devices*), auch Kunstherzsysteme genannt, zur Verfügung. Das *Extracorporeal Life Support (ECLS-System)* ist ein temporäres Kreislaufunterstützungssystem, mit dem Patienten, die im akuten Herzversagen sind, stabilisiert werden können. Eine *LVAD-Implantation (Left Ventricular Assist Device)* bei Patienten, welche vorher als kurzfristige Übergangslösung bis zu einer endgültigen Entscheidung (*Bridge to decision*) eine *ECLS-Anlage* erhalten haben, wird kontrovers diskutiert. Aus diesem Grund haben wir eine Studie bei eben diesen Patienten durchgeführt. Die Studie vergleicht diejenigen Patienten, welche eine *LVAD-Implantation* mit vorheriger *ECLS-Anlage* 30 Tage überlebt haben (Gruppe I), mit jenen, die kurz nach der *LVAD-Implantation* mit vorheriger *ECLS-Anlage* verstorben sind (Gruppe II). Mit dem Vergleich dieser beiden Gruppen möchten wir Faktoren, Parameter und Komplikationen identifizieren, die möglicherweise eine wichtige Rolle für das Überleben der Patienten spielen. Das Ziel der Studie besteht darin bestimmte Parameter zu identifizieren, die eine wichtige Rolle zur Bestimmung des sogenannten „*point of no return*“ spielen. Die notwendigen Daten wurden retrospektiv von ca. 65 Patienten, die zwischen Januar 2010 und Dezember 2013 in der kardiovaskulären Chirurgie der Universität Düsseldorf *LVAD-Implantation* erhalten haben, erhoben, analysiert und anschließend statistisch ausgewertet. Vierundzwanzig *LVAD-Patienten* hatten vor *LVAD-Implantation* ein *ECLS-System* erhalten und in dieser Studie eingeschlossen. Acht Patienten haben die ersten 30 Tage nicht überlebt. Bis auf einen signifikant höheren *MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease)*, Bilirubin, weiße Blutkörperchen und Harnstoff in der Kohorte der verstorbenen Patienten ($p = 0,002, 0,01, 0,01, 0,003$), waren alle präoperativen Merkmale der beiden Gruppen vergleichbar. Die 30-Tage- und 1-Jahres-Überlebensrate vom gesamten Kollektiv betrug 67% und 54%. Die Studie zeigte, dass das Outcome der *LVAD-Patienten* mit vorheriger *ECLS-Therapie* eingeschränkt ist und mit vermehrten postoperativen Komplikationen zu rechnen ist. Als postoperative Komplikationen wurden hauptsächlich Rechtsherzversagen, Atemwegserkrankungen und Nieren- und Leberversagen beobachtet.

Studiennummer: 4453

II. Abkürzungsverzeichnis

LVAD	<i>Left ventricular assist device</i>
ECLS	<i>Extracorporeal life support</i>
VAD	<i>Ventricular assist device</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
HZV	Herzzeitvolumen
MKU	Mechanisch Kreislaufunterstützung Systeme
RVAD	<i>Right ventricular assist device</i>
BVAD	<i>Biventricular assist device</i>
TAH	<i>Total artificial heart</i>
IABP	Intraaortale Ballongegenpulsation
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>
DT	<i>Destination therapie</i>
BTR	<i>Bridge to recovery</i>
BTD	Bridge to decision
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin)
RVF	Rechts ventrikuläre Funktion
HTx	Herztransplantation
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary diseas</i>

III: Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG

1.1 Mechanische Kreislaufunterstützung Systeme	1
1.2 Herzunterstützungssysteme bei akuten Kreislaufversagen	5
1.2.1 <i>ECLS (Extracorporeal life support)</i>	6
1.2.2 <i>ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation)</i>	6
1.3 Herzunterstützungssysteme bei chronischen Herzversagen	7
1.3.1 <i>LVAD (left ventricular assist device)</i>	7
1.3.2 <i>RVAD (right ventricular assist device)</i>	8
1.3.3 <i>BVAD (biventricular assist device)</i>	10
1.3.4 <i>TAH (total artificial heart)</i>	10

2. ZIELE DER ARBEIT

12

3. SURVIVAL PREDICTORS IN VENTRICULAR ASSIST DEVICE PATIENTS WITH PRIOR EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT MAXHERA B, ALBERT A, ANSARI E, GODEHARDT E, LICHTENBERG A, SAEED D. ARTIF ORGANS. 2014 SEP; 38(9):727-32

13

4. DISKUSION.....

14

5. SCHLUSSFOLGERUNG

23

6. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

25

7. DANKSAGUNG

28

8. 10. EIDESSTATLICHE VERSICHERUNG

28

1. EINLEITUNG

1.1 Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme (MKU)

Aktuelle Studien zeigen, dass es weltweit ca. 10 Millionen Menschen in Europa gibt, die an einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz erkrankt sind (1,2). Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung des Herzens, in Folge dessen das Herz unfähig ist, die zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs benötigte Blutmenge (HZV) zu fördern. Das kann lebensgefährlich sein.

Besonders bei älteren Menschen (70-80 jährige) steigt die Rate der Neuerkrankungen an. Das Erkrankungsrisiko für Männer ist etwa anderthalb mal so groß wie für Frauen. Herzinsuffizienz ist in Deutschland einer der häufigsten Beratungsanlässe in einer allgemeinmedizinischen Praxis und der häufigste Grund für eine stationäre Krankenhausaufnahme (1,2).

Grundsätzlich gibt es drei Formen der Herzinsuffizienz:

1. **Linksherzinsuffizienz:** Wenn die Pumpfunktion des linken Herzens nicht mehr ausreichend ist. Daraus resultiert eine Lungenstauung. Als Folge der Lungenstauung können Symptome wie Atemnot oder niedriger Blutdruck auftreten.

2. **Rechtsherzinsuffizienz:** Wenn die Pumpfunktion des rechten Herzens nicht mehr ausreichend ist. Das Blut staut sich vor dem Herzen und es entsteht ein erhöhter Druck in den Blutgefäßen. Als Folge können Symptome wie Ödeme in den Beinen, aber auch im Brustkorb oder dem Bauchraum entstehen.

3. **Globale Herzinsuffizienz:** Wenn die Pumpfunktion beider Teile des Herzens deutlich vermindert ist. Patienten mit globaler Herzinsuffizienz werden schneller müde. Sie fühlen sich oft schwach und erschöpft. Als Folge kann Atemnot auftreten.

Prinzipiell gibt es drei Behandlungsmöglichkeiten der terminalen (fortgeschrittenen) Herzinsuffizienz:

- a) die konservativ-medikamentöse Therapie der Symptome (Diuretika, Digitalis, Beta-Blocker und ACE-Hemmer)
- b) die operativ-kausale Therapie der Ursache
- c) die Herztransplantation oder die Implantation mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme

Wenn sowohl die konservativ-medikamentöse als auch die operativ-kausale Therapie zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis führt, wird auf die Möglichkeiten der Herztransplantation bzw. der Implantation von Systemen der mechanischen Kreislaufunterstützung (MKU) zurückgegriffen.

Prinzipiell unterscheidet man:

- a) *VAD (ventricular assist device)* als reines Herzunterstützungssystem oder
- b) den kompletten Herzersatz als sogenannte *TAH (total artificial heart)* als Mittel der letzten Wahl

Patienten, die an einer terminalen (fortgeschrittenen) Herzinsuffizienz erkrankt sind, können auf eine Herztransplantation hoffen.

Da die Zahl der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat und die Zahl der Spenderorgane weiterhin abnimmt, werden immer häufiger Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme vorgenommen. Die üblichen Wartezeiten für ein Spenderorgan (Herztransplantation) in Europa beträgt ca. ein Jahr (3).

Insbesondere für Patienten mit therapierefraktärer terminaler Herzinsuffizienz, die wegen ihres hohen Alters oder verschiedener Grunderkrankungen für eine Herztransplantation nicht in Frage kommen, verbleibt die Therapie mit mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen häufig als letzte Möglichkeit.

Bei aktuell vorhandenen (*LVAD*-Systemen) handelt es sich um mechanische Axial- oder Zentrifugalpumpen, welche durch eine individuell einstellbare Drehgeschwindigkeit zusätzlich zur Herzmuskulatur Blutvolumen in den großen Kreislauf befördern.

Die Pumpen werden im Rahmen einer Operation direkt an die linke Herzkammer angeschlossen und über ein Stromkabel, welches aus dem Bauch des Patienten ausgeleitet wird, an eine kleinen Steuereinheit mit zwei Akkus angeschlossen.

Je nach Allgemeinzustand und Situation des Patienten kann die Behandlungsdauer differieren:

- Kurzfristig: in der Regel bis 30 Tage
- Langfristig: über 30 Tage, womit der Patient nach Hause entlassen werden kann

Abhängig von der Art des Herz- und Lungenversagens (akut oder chronisch) kommen verschiedene mechanische Herzunterstützungssysteme zum Einsatz:

Akutes Herzversagen:

1. *ECLS (Extracorporeal life Support)*

Akutes Lungenversagen

1. *ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation)*

Chronisches Herzversagen:

1. *LVAD (left ventricular assist device)* zur Unterstützung des linken Ventrikels
2. *RVAD (right ventricular assist device)* zur Unterstützung des rechten Ventrikels
3. *BVAD (biventricular assist device)* zur Unterstützung beider Ventrikel
4. *TAH (total artificial heart)* als totaler Herzersatz

Welches Herzunterstützungssystem für den Patienten am besten geeignet ist, wird abhängig vom Krankheitsbild und dem behandelnden Arzt entschieden. Deshalb müssen vor dem Eingriff diverse Fragen geklärt werden:

- Welcher Ventrikel muss unterstützt werden?

- Wie stark muss die Unterstützung sein?
- Zu welchem Zeitpunkt kann der Eingriff stattfinden?
- Wie invasiv kann der Eingriff sein?

Je nach Allgemeinzustand und Situation des Patienten gibt es unterschiedliche Therapieziele bei der Verwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme:

- als Überbrückung zur Herztransplantation (*BTT : Bridge to transplantation*)
- als Dauertherapie (*DT : Destination therapie*)
- als Überbrückung bis zur Erholung (*BTR : Bridge to recovery*)
- als Überbrückung bis zu einer Entscheidung (*BTD : Bridge to decision*)

Die mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme unterscheiden sich auch nach:

1. Implantationsort: intrakorporal, parakorporal und extrakorporal
2. Antrieb: pneumatisch und elektrisch
3. Blutfluss: (pulsatil und axial)

Die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems ist bei akutem und chronischem Herzversagen indiziert z.B. bei:

- ischämischer Kardiomyopathie
- dilatativer Kardiomyopathie
- Myokarditis
- Myokardinfarkt
- Transplantatabstoßung
- Postkardiotomiesyndrom

- Intoxikation
- postpartaler Kardiomyopathie

Bei frühzeitiger Indikationsstellung kann ein *LVAD*-System eine Alternativtherapie mit vergleichbarem 1-Jahres-Überleben zur Herztransplantation (>75%) sein (3).

Die häufigsten Komplikationen, die nach Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems auftreten sind Infektionen an der Austrittsstelle des Kabels, Blutungen im Rahmen der Gerinnungshemmung mit Marcumar und ASS (nach der Implantation der mechanischen Herzunterstützungssysteme ist eine Therapie nach bestimmten Antikoagulationsschemata unerlässlich), Pumpenthrombose oder Schlaganfall.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es trotz der abnehmender Anzahl an Spenderorganen heutzutage zahlreiche alternative chirurgische Therapiemöglichkeiten der (fortgeschrittenen) Herzinsuffizienz gibt, die ein Überleben wartender oder transplantationsungeigneter Patienten sichern können.

1.2. Herzunterstützungssysteme bei akuten Kreislaufversagen

Die Extrakorporale Membraoxygenation ist ein modernes und mobiles intensiv medizinisch etabliertes Verfahren, das bei akutem Kreislaufversagen eingesetzt wird. Man unterscheidet hierbei zwei verschiedene Systeme: Das *ECMO*, mit einer primären Unterstützung der pulmonalen Funktion und das *ECLS*, welches sowohl die kardiale, als auch die pulmonale Funktion des Patienten unterstützt.

Der Einsatz dieser Systeme ist dabei nicht nur auf den herzchirurgischen Operationssaal beschränkt, sondern auch außerhalb eines Operationssaals möglich. Die Zeit der Unterstützung kann von wenigen Tagen bis zu mehreren Wochen reichen.

1.2.1 ECLS (*Extracorporeal life support*)

ECLS-Systeme werden bei Patienten mit einem therapierefraktären Herzversagen oder einem kombinierten Herzversagen und Lungen-Versagen eingesetzt. Durch diese Systeme ist sowohl eine Unterstützung der kardialen als auch der pulmonalen Funktion möglich.

Die Kanülierung erfolgt hierbei veno-arteriell (*VA-ECLS*), indem das Patientenblut dem venösen System über eine große Vene (*Vena cava inferior*) entnommen, über einen Oxygenator mit Sauerstoff angereichert und anschließend über die *Arteria femoralis* oder die *Aorta ascendens* dem arteriellen System wieder zugeführt wird.

Die häufigsten Ursachen für ein Herz-Kreislauf-Versagen sind: kardiogener Schock, Postkardiotomiesyndrom, Myokarditis, Kardiomyopathien, Links-/Rechtsherzversagen und Reanimation (4).

Im Vergleich zu einer konventionellen Reanimation zeigt die *ECLS*-Therapie eine deutliche Verbesserung der Kurz- und Langzeitüberlebensrate der Patienten (5).

1.2.2. ECMO (*Extracorporeal membrane oxygenation*)

ECMO-Systeme werden bei Patienten mit einem therapierefraktären Lungenversagen (*ARDS-Acute Respiratory Distress Syndrome*) eingesetzt. Durch die extrakorporale Oxygenierung des Blutes wird hierbei versucht die eingeschränkte Oxygenierungsfähigkeit der Lunge im Rahmen einer *ARDS* zu kompensieren.

Das sauerstoffarme Patientenblut wird aus einer großen Vene (*Vena cava inferior*) entnommen, über einen Oxygenator mit Sauerstoff angereichert und über eine andere Vene (*Vena cava superior*) wieder in den Patienten zurückgeleitet.

Die Kanülierung erfolgt demnach veno-venös (*VV-ECMO*). Die häufigsten Ursachen für ein *ARDS* sind: (*COPD-chronic obstructive pulmonary disease*), Pneumonie, Sepsis, Aspiration, Polytrauma und Lungenembolie.

Trotz des intensivmedizinischen Fortschritts liegt die Sterblichkeit bei akutem posttraumatischen Lungenversagen noch immer zwischen 30% und 60% und zählt somit nach wie vor zu den führenden Todesursachen bei polytraumatisierten Patienten (6)

1.3. Herzunterstützungssysteme bei chronischem Herzversagen

Das Chronisches Herzversagen oder die chronische Herzinsuffizienz ist eine schleichende Erkrankung, die sich über Jahre hinweg entwickelt. Die Ursachen des chronischen Herzversagens sind: koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck, Herzklappenerkrankungen, Gendefekte des Herzmuskels und metabolische Faktoren.

Die Therapiemöglichkeiten bei chronischem Herzversagen sind vielseitig. Erst wenn die medikamentöse Therapie nicht zu dem gewünschten Erfolg führt, werden eine Transplantation oder der Einsatz von Herzunterstützungssystemen als letzte mögliche Therapieoptionen diskutiert.

1.3.1 *LVAD (left ventricular assist device)*

Linksventrikuläre Unterstützungssysteme (*LVADs*) sind mechanische Pumpen, die das linke Herz teilweise oder vollständig entlasten können. Indiziert sind diese Systeme bei Patienten deren linke Herzkammer nicht mehr in der Lage ist genug Herz-Zeit-Volumen zu pumpen, damit der Kreislauf aufrecht erhalten werden kann.

Die *LVAD*-Pumpe pumpt Blut aus der linken Herzkammer in die Aorta. Über ein Kabel, welches über die Haut ausgeleitet wird, ist die Pumpe mit einem Kontrollgerät verbunden, das der Patient vor dem Bauch in einem speziellen Gürtel trägt (Abb.1).



Abb. 1. Innenliegendes Ventrikuläres links Unterstützungssystem mit außenliegender Steuereinheit
(Quelle: British Heart Foundation)

Die Stromzufuhr der Geräte wird durch Batterien gewährleistet, welche eine Laufzeit von vier bis sechs Stunden gewährleisten. Die ersten Generationen von *LVADs* wurden von Novacor (7) und von Thoratec (HeartMate I) (8) entwickelt.

Die zweite Generation der Geräte zeichnete sich durch eine deutliche Verkleinerung aus. Sie wurden von De-Bakey (MicroMed) (9), INCOR (Berlin Heart) (10) und Thoratec (HeartMate II) (11) entwickelt. Mit Entwicklung der dritten Generation konnte die Größe der Geräte nochmals reduziert werden. Des Weiteren konnte man den Energieverbrauch der Geräte minimieren und ein weniger invasives Verfahren zur Implantation der Geräte etablieren.

Zu aktueller Generation gehört z.B. HeartWare (*HVAD*) (12). Die häufigsten Komplikationen von *LVADs* sind: Blutungen, Infektionen, Pumpen-Thrombosen und Schlaganfälle.

1.3.2 *RVAD (right ventricular assist device)*

Eine reduzierte rechtsventrikuläre Funktion (RVF) kann zu einem sehr kritischen klinischen Zustand führen, der mit einer hohen Sterblichkeitsrate einhergeht und manchmal eine mechanische Unterstützung erfordert.

Eine reduzierte RVF lässt sich in etwa bei 0,1% der Patienten, die einen kardiochirurgischen Eingriff erfahren haben, beobachten (13).

Die Mehrheit der Patienten mit reduzierter RVF kann konservativ mit inotroper Unterstützung, Phosphodiesterase-Inhibitoren und Stickstoffmonoxid-Inhalation behandelt werden. Bei Patienten mit schwer reduzierter RVF und ausgeschöpfter medikamentöser Therapie ist jedoch die Indikation zur mechanischen Unterstützung des rechten Ventrikels durch *RVAD*-Systeme gegeben.

Zumeist handelt es sich hierbei um Patienten mit Zustand nach *LVAD-Implantation*. Die rechtsventrikuläre Unterstützung durch *RVAD*-Systeme erfolgt in der Regel durch Beförderung des Blutes aus dem rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie.

Nach Erholung des rechten Ventrikels kann das *RVAD*-System wieder explantiert werden (Abb. 2).

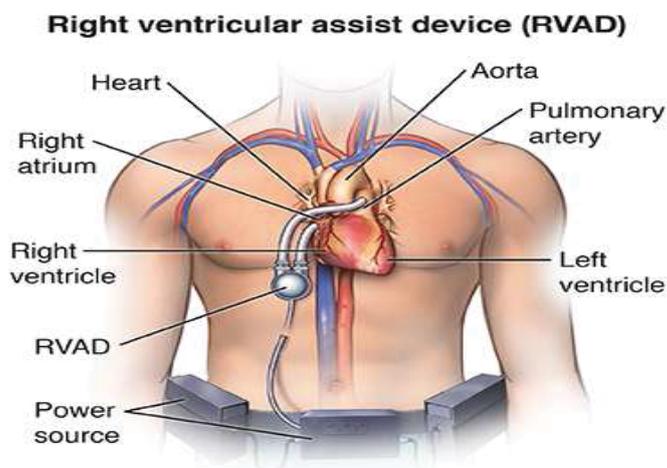


Abb. 2. Innenliegendes Ventrikuläres rechts Unterstützungssystem mit außenliegender Steuereinheit
Quelle: (Saint Luke's Health System)

Als kurzfristiger *RVAD*-Therapie kommt zumeist das CentriMag System der Firma Levitronix zum Einsatz, bei welchem die Zentrifugalpumpe extrakorporal liegt. Beispiele für

langfristiger extrakorporale *RVAD*-Therapie sind die Pumpen von BerlinHeart Excor (BerlinHeart GmbH, Berlin) oder Thoratec *PVAD* (Thoratec Inc, Pleasanton, CA).

Eine Verwendung als *LVAD* zur linksventrikulären Unterstützung ist bei diesem System ebenfalls möglich.

1.3.3 *BVAD (biventricular assist device)*

Die biventrikulären mechanischen Herzunterstützungssysteme dienen der kombinierten Unterstützung der rechten und der linken Herzkammer. Indiziert ist eine *BVAD*-Therapie bei Patienten mit hochgradig reduzierter links- und rechtsventrikulärer Funktion. Demnach stellt das *BVAD*-System eine gute Option als *Bridge to transplantation* im Rahmen einer fortgeschrittenen biventrikulären Herzinsuffizienz dar (14). Das am häufigsten verwendete *BVAD*-System ist das *Berlin Heart* von der Firma Excor (Abb. 3)

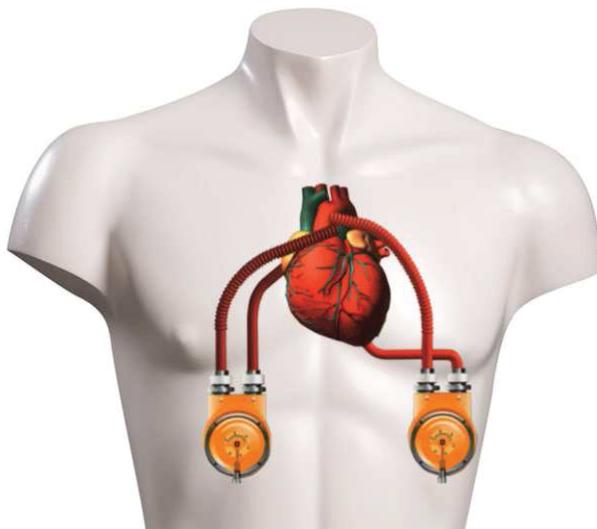


Abb. 3. Biventrikuläres Unterstützungssystem

Quelle: (Berlin Heart)

1.3.4 *TAH (total artificial heart)*

Das *TAH* (*total artificial heart*) wird bei Patienten eingesetzt, deren eigene Herzpumpleistung nicht mehr vorhanden ist. Das *TAH* findet sowohl als *Bridge to transplantation* als auch als

destination therapy bei Patienten, die aus anderen medizinischen Gründen nicht mehr als transplantationsfähig eingestuft werden können, Anwendung. Das *TAH*-System ist bei Patienten mit akutem Herzversagen aufgrund eines massiven Herzinfarktes mit Unmöglichkeit der Implantation der Einflusskanüle oder bei Patienten mit intrakardialen Thromben indiziert. Als *TAH*-System wird am häufigsten das CardioWest (SynCardia) (Abb.4) verwendet.

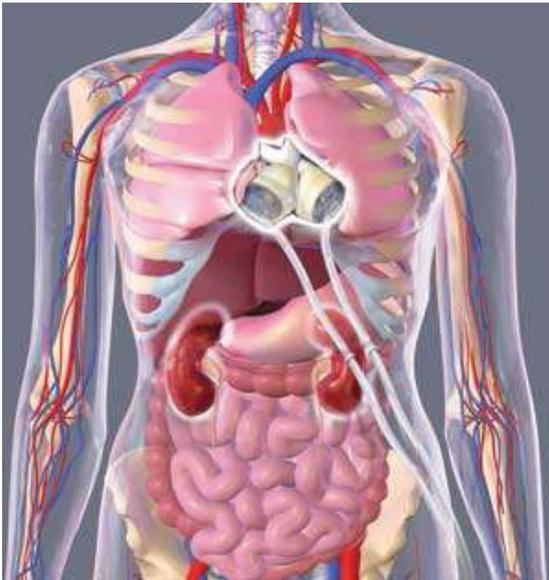


Abb. 4. SynCardia *TAH* (*Total artificial Heart*)

Quelle: (*SynCardia Systems, Inc.*)

2. ZIEL DER ARBEIT

Es besteht eine kontroverse Diskussion bezüglich der Implantation von *LVAD*-Systemen bei Patienten, die zuvor zur kurzfristigen Zeitüberbrückung eine *ECLS*-Therapie erhalten haben, da bekannt ist, dass das Outcome dieser Patientengruppe nach der *LVAD-Implantation* sehr schlecht ist.

Es ist durch diverse Studien bereits belegt worden, dass Patienten, welche vor einer *LVAD-Implantation* mit einem *ECLS*-System am Leben erhalten wurden, eine deutlich schlechtere Überlebenschance haben als jene Patienten bei denen eine elektive *LVAD-Implantation* vorgenommen wurde.

In dieser Studie vergleichen wir daher jene Patienten, welche die *LVAD-Implantation* mit vorheriger *ECLS*-Anlage für mindestens 30 Tage überlebt haben, mit jenen, welche kurz nach der *LVAD-Implantation* mit vorheriger *ECLS*-Anlage verstorben sind.

Mit dem Vergleich dieser beiden Gruppen möchten wir Faktoren, Parameter und Komplikationen identifizieren, die möglicherweise eine wichtige Rolle für das Überleben der Patienten spielen.

Das letztliche Ziel der Studie ist es den sogenannten „point of no return“ zu finden, sprich bei *ECLS*-Patienten die Parameter zu finden, die eine wichtige Rolle für das Nicht-Überleben nach *LVAD-Implantation* spielen. Somit könnten wir in Zukunft besser diejenigen *ECLS*-Patienten identifizieren, die für eine *LVAD-Implantation* in Frage kommen.

3. SURVIVAL PREDICTORS IN VENTRICULAR ASSIST DEVICE PATIENTS WITH PRIOR EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT. MAXHERA B, ALBERT A, ANSARI E, GODEHARDT E, LICHTENBERG A, SAEED D. ARTIF ORGANS. 2014 SEP; 38(9):727-32

5. DISSKUSSION

Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme sind eine verlässliche Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, die nicht auf die konventionellen medizinischen Therapien (15-16) ansprechen. Mit *ECLS*-Systemen können wir Patienten im kardiogenen Schock hämodynamisch stabilisieren und Zeit gewinnen bis wir die weiteren Therapiemöglichkeiten diskutiert und die am besten geeignete Möglichkeit identifiziert haben (*Bridge to decision*).

Im Falle einer nicht ausreichenden Erholung der Herzfunktion eines Patienten durch eine temporäre *ECLS*-Therapie ist eine langfristige Therapie mit implantierbaren Kreislaufunterstützungssystemen unvermeidlich. Unter Berücksichtigung der Organknappheit und den daraus resultierenden langen Wartezeiten auf eine Organtransplantation stellt sich diese langfristige Therapie als eine gute Option zum Zeitgewinn dar.

Aktuell ist es jedoch noch ein großes Problem diejenigen Patienten zu identifizieren, die trotz vorheriger *ECLS*-Therapie von einer *LVAD*-Implantation profitieren können. Eine weiterführende *LVAD*-Therapie bei Patienten, die aufgrund der Schwere und/oder Irreversibilität der Endorganschäden trotz *ECLS*-System die Implantationsoperation nicht überleben können (sozusagen „*point of no return*“ erreicht haben), stellt eine unnötige Ressourcennutzung dar, die bei den sehr hohen Therapiekosten vermieden werden sollte.

Mit der Bestimmung des „*point of no return*“ könnte dieser Problematik in der Zukunft wahrscheinlich behoben werden. Ein Parameter in unsere Studie, der in diesem Zusammenhang eine besonders wichtige Stellung einzunehmen scheint ist der *MELD-Score*. Wir haben feststellen können, dass einer hohen *MELD-Score* bei *ECLS*-Patienten mit einer Irreversibilität von Endorganschäden korreliert. Die *Model End Stage Liver Disease (MELD) Score* ist ein Hilfsmittel um den Schweregrad einer Lebererkrankung bei erwachsenen Patienten einzuschätzen. Der *MELD Score* wird in Abhängigkeit von: 1. Serum Kreatinin (sKrea in mg/dL), 2. Gesamtbilirubin (tBili in mg/dL) und 3. INR (*international normalized ratio*) wie folgt bestimmt.

$$MELD\ Score = 10 * (0.957 * \log(sKrea) + 0.378 \log(tBili) + 1.12 \log(INR) + 0.643)$$

In unsere Studie mit der Ausnahme von Leukozytenzahl reflektieren die präoperativ (vor *LVAD*-Implantation) erhöhten Parameter aus der Kohorte der verstorbenen Patienten (*MELD-Score*, Bilirubin, Harnstoff) die Endorganfunktion von Leber und Niere.

Das ist zum Teil intuitiv, deshalb vor einer langfristigen *LVAD*-Implantation warten viele behandelnde Ärzte auf eine Erholung der Endorganfunktion, also eine Normalisierung dieser Parameter.

Dies kann allerdings einige Tage in Anspruch nehmen, insbesondere im Fall der Niere, die durch einen längeren kardiogenen Schock stark geschädigt wird.

Da sich alle Patienten, die für eine *ECLS*-Therapie in Frage kommen, im kardiogenen Schock befinden, ist es nicht sinnvoll eine Entscheidung bezüglich einer anschließenden langfristigen *LVAD*-Therapie nur auf Grundlage der Nierenfunktion zu treffen. In dieser Studie 63% der Patienten wären in diesem Fall allein aufgrund einer kurzfristigen Dialysepflichtigkeit durch den kardiogenen Schock von einer weiterführenden Herzunterstützungstherapie ausgeschlossen worden.

Des Weiteren birgt ein Abwarten bis zur Normalisierung der Organfunktion eine täglich zunehmende Gefahr der Embolisation, Lungenverletzung und Extremitätenischämie (17,18). Die Bedeutung der frühen *LVAD*-Implantation bei Patienten mit *ECLS*-Therapie ist in der Literatur eindeutig beschrieben (19).

Daher ist eine Entwöhnung des Patienten von der *ECLS*-Unterstützung bis maximal 14 Tage nach Beginn anzustreben. Alles was über dieses Zeitfenster hinausgeht, geht mit einer Verschlechterung der Prognose des Patienten einher (19).

Die Wahl des optimalen Zeitpunktes zur *VAD*-Implantation erweist sich bei Patienten mit Multiorganversagen unter *ECLS*-Therapie als äußerst schwierig. Unsere Studie gibt allerdings keinen signifikanten Hinweis darauf, dass die Dauer der *ECLS*-Unterstützung, solange sie sich innerhalb des 14-Tage Fensters bewegt, einen negativen Einfluss auf die Prognose der anschließenden *VAD*-Implantation hat.

In unserer Studie mittlere Dauer der *ECLS*-Unterstützung vor *LVAD*-Implantation war 7 ± 6 Tage in der Nicht-Überlebenden-Gruppe und 4 ± 4 Tage in der Überlebenden-Gruppe ($p = 0,18$).

Dieses Ergebnis ermutigt uns dazu abzuwarten, bis der Zustand der Endorganfunktion der *ECLS*-Patienten einen positiven Trend zeigt. In diesem Zeitraum ist es sehr wichtig *ECLS*-Komplikationen oder eine Verschlechterung des Lungenödems bei kardialer Dekompensation zu vermeiden, um die OP-Tauglichkeit des Patienten nicht zusätzlich zu verschlechtern.

Die aktuelle Literatur bietet keine Studien, die sich schwerpunktmäßig mit Prädiktoren, die für das Überleben von *ECLS*-Patienten bedeutsam sind, beschäftigen.

Lediglich Durinka et al. (19) postuliert in einer Studie mit 17 Patienten die Wichtigkeit der frühen *LVAD*-Implantation (<14 Tage) und der Erholung der Endorganfunktion vor einer *LVAD*-Implantation der Patienten mit vorheriger *ECLS*-Therapie.

Die Einschlusskriterien der Studie sahen Patienten mit kardiogenem Schock vor (Herz-Index $< 2,0$ L/ min, systolischer Blutdruck < 100 mm Hg, Lungenkapillardruck Druck > 24 mmHg und abhängig von 2 Inotropika mit oder ohne intraaortaler Ballonpumpe), bei denen ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem als *Bridge to transplantation* implantiert wurde. Dabei wurde die Endorganfunktion der Patienten über Stoffwechsel-, Herz-, Leber-, Nieren und Atmungsparameter bewertet. Die Überlebensdaten nach *ECLS*-Implantation wurden anschließend mit Blick auf das Gesamtüberleben, die Entlastung, Komplikationen und die *ECLS*-Therapiedauer in Tagen analysiert

Vor der Durchführung der *LVAD*-Implantation versuchte man die Leber- und Nierenfunktion der Patienten zu verbessern, den Laktatwert zu senken, sowie vorhandene Lungenödeme zu beseitigen. So kam es zu einem Intervall zwischen *ECLS*-Initiierung und *LVAD*-Implantation von $12,1 \pm 7,9$ Tagen. Die Gesamtüberlebensrate nach *LVAD*-Implantation betrug 76%.

Die Überlebensrate von Patienten, bei denen innerhalb von 14 Tagen ein Wechsel der *ECLS*-auf eine *LVAD*-Therapie erfolgen konnte war mit 92% signifikant besser, als von Patienten, bei denen der Therapiewechsel länger als 14 Tage gedauert hat. Bei diesen Patienten zeigte sich eine Überlebensrate von lediglich 25%, $p < 0,05$.

Daraus lässt sich schließen, dass eine unverzügliche Durchführung der *LVAD*-Implantation nach Verbesserung der Organfunktion eine signifikant positive Auswirkung auf die Überlebensrate der Patienten hat.

Die *University of Michigan* publizierte eine Studie mit 32 Patienten, die das *Outcome* von *LVAD*-Patienten mit und ohne vorherige *ECLS*-Therapie vergleicht (20).

Die Patienten wurden hierbei in zwei Gruppen aufgeteilt. Bei Gruppe I (14 Patienten) handelt es sich um kritisch kranke Patienten, die aufgrund eines Herzstillstandes oder einer schweren hämodynamischen Instabilität eine *ECLS*-Therapie erhalten haben.

Bei 7 Patienten der Gruppe I konnte eine *LVAD*-Implantation durchgeführt werden, bei einem Patienten konnte die Zeit bis zur Transplantation überbrückt werden. Letztlich haben 6 Patienten aus dieser Gruppe überlebt und konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Bei den Patienten der Gruppe II (18 Patienten) wurde eine *LVAD*-Implantation ohne vorherige *ECLS*-Therapie durchgeführt, die 12 der Patienten überlebt haben und daraufhin aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten. Zwei der Patienten sind heute noch am Leben und warten auf eine Herztransplantation.

Die Ein-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit *LVAD*-Implantation betrug in Gruppe I 71% und in Gruppe II 75%. Das wichtigste Ergebnis dieser Studie war, dass sich die Überlebensrate der kritisch kranken *LVAD*-Patienten mit vorheriger *ECLS*-Unterstützung aus Gruppe I nicht signifikant von der Überlebensrate der *LVAD*-Patienten ohne vorherige *ECLS*-Therapie aus Gruppe II unterscheidet.

Somit zeigt sich, dass die erste Periode der Wiederbelebung der Patienten nach *ECLS*-Implantation eine effektive Strategie darstellt um Patienten mit extremer hämodynamischer Instabilität und Multiorganschäden zu retten.

Ähnlich wie schon vorangegangene Studien zeigt auch unsere Studie eine deutlich erhöhte Morbidität und eine Rechtsherzinsuffizienz nach *LVAD*-Implantation bei Patienten mit vorangegangener *ECLS*-Therapie. Der Zusammenhang zwischen vorangegangener *ECLS*-Therapie und erhöhter Inzidenz von Rechtsherzinsuffizienz nach der *LVAD-Implantation* bleibt dabei ungeklärt.

Wir spekulieren, dass dieses Phänomen der erhöhten Inzidenz der Rechtsherzinsuffizienz durch eine Lungenschädigung ausgehend von der *ECLS*-Therapie getriggert wird. Die damit einhergehende Verschlechterung der hämodynamischen Situation des Patienten führt zu einer Verschlimmerung des Schweregrades der Erkrankung.

Die deutlich höhere Leukozytenzahl von 14 ± 4 (103 / μ l) in der nicht-Überlebenden-Gruppe im Vergleich zu 9 ± 4 (103 / μ l) in der Überlebenden-Gruppe könnte als reflektierender Parameter im Sinne der Entwicklung einer Infektion/Sepsis bei *ECLS*-Patienten, die mit einer schlechteren Prognose nach *LVAD*-Implantation ($p=0,01$) einhergeht, interpretiert werden. Im Vergleich zum *MELD-Score* verbleibt die Leukozytenzahl bei den schrittweisen Diskriminanzanalyse jedoch als nicht-signifikanter Faktor.

Der *MELD-Score* ist als ein klinischer Rechner validiert, um die Sterblichkeit bei Patienten mit Leberzirrhose zu bestimmen, die einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (21) bekommen haben. In den letzten Jahren konzentrierten sich mehrere Studien auf die Bedeutung des *MELD-Scores* bei Patienten mit Herzinsuffizienz (22-23).

Mathews et al. berechneten den präoperativen *MELD-Score* von Patienten vor *LVAD*-Implantation aus dem *University of Michigan Health System*. Die Studie berichtet, dass ein präoperativer *MELD-Score* von >17 als Prädiktor für ein erhöhtes Risiko des hohen Verbrauchs an perioperativen Blutprodukten und der 6-Monats-Mortalität steht (22).

Neben der Voraussage für die Wahrscheinlichkeit von Ereignissen bei Zirrhose-Patienten in Folge einer größeren Operation kann der *MELD-Score* auch bei Patienten vor *LVAD* Implantation mit vergleichbarem Grad der Multorganfunktionsstörung zur Prognoseeinschätzung genutzt werden.

In der *University of Michigan Health System* wurden die präoperativen *MELD-Scores* der Patienten vor *LVAD* Implantation untersucht. Mit Hilfe von univariaten und multiplen Regressionsanalysen hat man die Labordaten (einschließlich *MELD-Scores*), die hämodynamischen Messungen, die gesamte perioperative Gabe von Blutprodukten und die operative Mortalität untersucht.

Die Mittelwerte *MELD-Scores* für die *University of Michigan Health System* (n = 211) und *INTERMACS* (n = 324) Kohorten betragen 13,7 +/- 6,1 und 15,2 +/- 5,8, mit jeweils 29 (14%) und 19 (6%) perioperativen Todesfällen. In der *University of Michigan Health System* Kohorte betrug die mittlere Exposition für perioperative Blutprodukte 74 Einheiten.

Jeder 5-Punkte Anstieg des *MELD-Scores* wurde mit 15,1 +/- 3,8 Einheit der gesamten perioperativen Blutprodukt Exposition dokumentiert. Jeder 10-Punkte Anstieg der gesamten perioperativen Blutprodukt Exposition erhöht die Chancen auf einen postoperativen Tod (*Odds Ratio* 1,05).

Daher wird spekuliert, dass mit Hilfe des *MELD-Scores* können präoperativ jene Patienten identifiziert werden, die ein hohes Risiko für perioperative Blutungen und Mortalität haben könnten.

Eine Studie von Bonde et al. (23) sammelte Daten zu demographischen und klinischen Merkmalen, dem *MELD-Score*, unerwünschten Ereignissen während der *LVAD*-Therapie innerhalb der ersten 6 Monate, sowie der Überlebensrate von insgesamt 286 Patienten. Ziel dieser Studie war es, den *MELD-Score* vorhersagen zu können und unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit *VAD*-Therapie in diesem Zusammenhang zu untersuchen.

Hierzu wurden univariable, multivariable und Cox-Regression-Analysen mit SAS-Software durchgeführt. Der mittlere *MELD-Score* betrug 14.4 ± 5.9 . Die Inzidenzen von Infektionen, Blutungen und Herz-Kreislaufstörungen nach 6 Monaten betragen 65,4%, 52,1% und 45,6%.

Im multivariablen Cox-Modell (unter Berücksichtigung des Geschlechts, der Art des Gerätes, der Diagnose, der Behandlungsabsicht, der Dringlichkeit und des Bedarfs an inotroper Medikation) wird bestätigt, dass der *MELD-Score* die Sterblichkeit, sowie die Wahrscheinlichkeit für Atemwegserkrankungen und Nierenfunktionsstörungen innerhalb von 6 Monaten vorhersagt.

Der präoperative *MELD-Score* war als ein Prädiktor für Mortalität, Atemwegserkrankungen und Nierenfunktionsstörungen über diese sechs Monate zu werten ($p < 0,01$).

Auch eine Studie von Deo et al. zeigte den präoperativen *MELD-Score* als Prädiktor für eine frühe Sterblichkeit bei Patienten, die sich vor der *LVAD*-Implantation noch keiner anderen herzchirurgischen Maßnahme unterzogen haben (24).

Die Studie umfasste 126 Patienten, die in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Gruppe I (66 Patienten) umfasste Patienten, die sich ihrer ersten Herzoperation unterzogen haben. Der mittlere *MELD-Score* war 16.3 ± 6 . Die 30-Tage-Mortalität im Krankenhaus betrug 5,8%. Gruppe II (Re-Operation-Gruppe, 60 Patienten) umfasste Patienten, die bereits schon einmal zuvor kardiochirurgisch behandelt wurden. Die mittlere *MELD-Score* lag bei 16 ± 5 . Die 30-Tage-Mortalität im Krankenhaus betrug 12%.

Die Studie zeigt, dass der *MELD-Score* als prädiktiver Wert für eine frühe Sterblichkeit bei Patienten nach erfolgter *LVAD*-Implantation genutzt werden kann, die sich erstmals eines herzchirurgischen Eingriffs unterziehen.

In einer anderen Studie von Kim et al. wurden bei ambulanten Patienten mit Herzinsuffizienz mit Hilfe eines *MELD-Scoring-Systems* zusätzliche Informationen über Risiken gesammelt, die bei der Entscheidungsfindung in Bezug auf eine frühe *LVAD*-Implantation helfen können (25). Hohe Werte des *MELD-Scores* (> 12) waren stark assoziiert mit einer schlechten 1-Jahres-Überlebensrate (69,3% vs 90,4%, $p < 0,0001$).

Eine Studie von Woolley et al. untersuchte einen möglichen Einfluss präoperativer Leberfunktionsstörungen auf die Hämostase nach *LVAD*-Implantation (26). Dabei wurde der *MELD-Score* als Prädiktor für Blutungsereignisse genutzt.

Die Studie umfasste 63 Patienten, bei denen zwischen 2001 und 2011 die Implantation eines mechanischen Herzunterstützungssystems durchgeführt wurde (31 Heartmate II, 15 HeartWare, 17 Thoratec). 21 der untersuchten Patienten haben gerinnungsfördernde Medikamente erhalten. Anhand des präoperativen *MELD-Scores* wurden diese Patienten nochmals in 2 Untergruppen mit hohem ($\geq 18,0$, $n = 7$) und niedrigem ($< 18,0$, $n = 14$) *MELD-Score* eingeteilt.

Bei der Datenauswertung erkannte man eine positive Korrelation zwischen dem *MELD-Score* und der postoperativen Gabe von roten Blutkörperchen (RBC), Thrombozyten, Plasma und Gesamtblutprodukteinheiten (TBPU). Zusätzlich zeigte sich eine positive Korrelation mit Thoraxdrainagen-Blutungen und der Dauer der Herz-Lungen-Maschinenzeit.

Die *High-MELD-Score* Kohorte zeigte einen erhöhten Bedarf an Gesamtblutprodukteinheiten (TBPU), roten Blutkörperchen (RBC) und Thrombozytenkonzentraten, sowie eine erhöhte Neigung zu Thoraxdrainagen-Blutungen. Patienten mit hoher präoperativer *MELD-Score*

zeigten eine stärkere Blutungstendenz, weshalb dieser Wert zur Prognostizierung von Nachblutungen nach *LVAD*-Implantation genutzt werden kann.

Keine der oben genannten Studien analysierte die Bedeutung des *MELD-Scores* in Bezug auf die Vorhersage für das Überleben der Patienten, die sich einer *ECLS*-Implantation unterzogen haben.

In unsere Studie gilt der *MELD-Score* als wichtigster Faktor in der Diskriminanzanalyse um das Ergebnis derjenigen *ECLS*-Patienten vorherzusagen, bei denen später eine permanente *LVAD*-Implantation durchgeführt wird.

Basierend auf unseren statistischen Analysen beträgt die Überlebensrate von Patienten mit einem *MELD-Score* >20 nur etwa 25%, während Patienten mit einem *MELD-Score* <20 eine Überlebensrate von etwa 75% zeigen. Aus diesem Grund möchten wir in Zukunft die Bedeutung dieses Parameters für unsere Entscheidungen bezüglich der weiterführenden Therapie bei *ECLS*-Patienten berücksichtigen.

Weiterhin zeigt auch unsere Studie eine limitierte Überlebensrate bei *LVAD*-Patienten mit vorheriger *ECLS*-Therapie im Vergleich zu elektiven *LVAD*-Implantationen. Die 30-Tage- und 1-Jahres-Überlebensraten lagen in dieser Studie bei 62% bzw. bei 54% (Abb. 5).

Ein *MELD-Score* -Wert von 25 zeigt einen signifikanten Überlebensunterschied im Log-Rank-test ($p < 0,0001$) (Abb.6).

Diese Ergebnisse erweitern unseren Einfluss auf unser institutionelles Protokoll. Wir sind selektiver bei der Auswahl von geeigneten *ECLS*-Patienten für eine *LVAD*-Implantation geworden.

Grundsätzlich empfehlen wir Patienten ohne *ECLS*-Unterstützung mit einem *MELD-Score* von >25 keine langfristige linksventrikuläre Unterstützungstherapie mit *LVAD*. Keiner von diesen Patienten ohne *ECLS*-Unterstützung und hohen *MELD-Score* >25 sind auf langfristige *LVAD*-Therapie in unserer Einrichtung überbrückt worden.

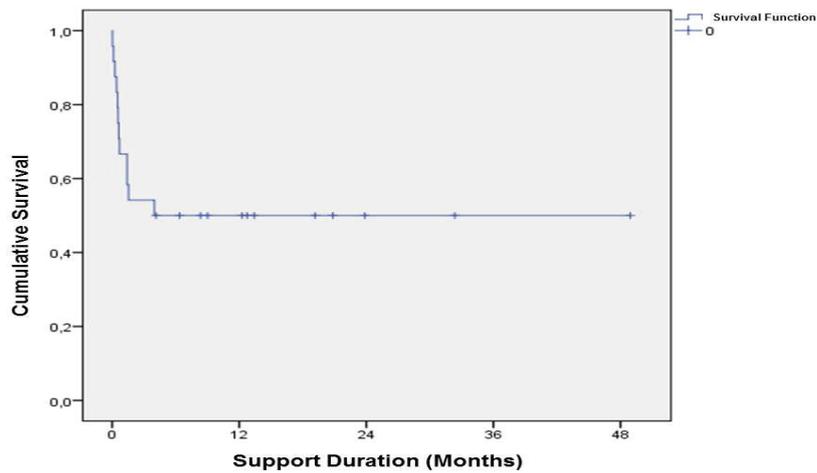


Abb.5. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten. Die 30-Tage und 1 Jahr-Überlebensrate betrug 62 bzw. 54%.

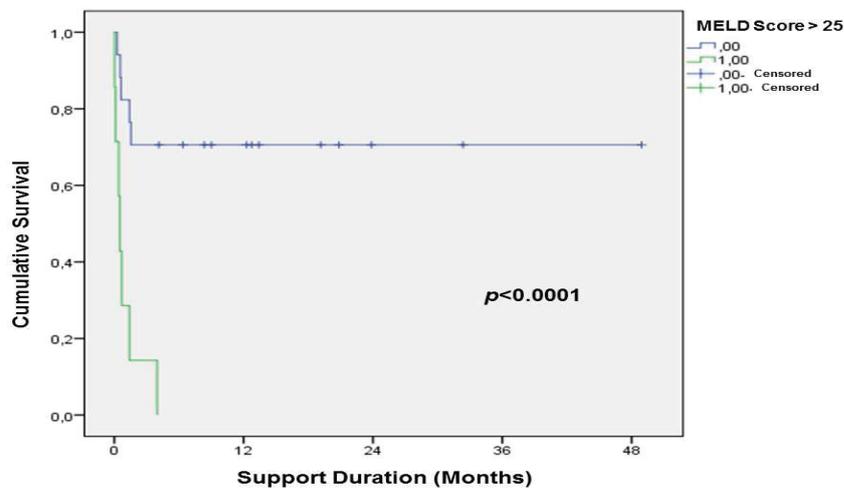


Abb.6. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit einem abgeschnitten *MELD-Score*-Wert von 25. Ein signifikanter Überlebens Unterschied in der Log-Rank-Test ($p < 0,0001$) beobachtet. Keine der *ECLS*-Patienten mit *MELD-Score* > 25 überlebt das erste Jahr nach *VAD*-Implantation. *MELD-Score*: Modell für Endstadium einer Lebererkrankung.

6. SCHLUSSFOLGERUNG

Die Identifizierung jener Patienten, die trotz vorheriger *ECLS*-Therapie von einer *LVAD*-Implantation profitieren können ist sehr schwierig geworden. Einerseits hat man schwerste kranke Patienten, die ohne Eingriff nicht überleben werden.

Andererseits ist die Prognose eines Teils dieser Patienten aufgrund der Schwere ihrer Erkrankungen derart schlecht, dass sie die notwendige Therapie nicht überleben würden.

Das Ziel dieser Studie war, die Parameter zu finden die eventuell als Prädiktoren benutzt werden können bzw. „*point of no return*“ zu definieren und damit uns einerseits unnötige Therapiekosten erspart bei Patienten die wahrscheinlich trotz *LVAD*-Implantation durch die schwergrad der Endorganschaden nicht überleben könnten.

Wir könnten mit unserer Studie zeigen, dass das Ergebnis einer *LVAD*-Implantation bei Patienten mit vorheriger *ECLS*-Therapie begrenzt ist und verstärkt mit postoperativen Komplikationen wie rechts ventrikuläres Versagen, Atemwegserkrankungen, Nieren- und Leberversagen zu rechnen ist.

Die Schrittweise durchgeführte Diskriminanzanalyse bewertet den *MELD-Score* als wichtigsten Überlebensprädiktor. Basierend auf dieser Analyse wurde eine Ergebnis-Prädiktor-Formel erzeugt.

Basierend auf unseren statistischen Analysen beträgt die Überlebensrate von Patienten mit einem *MELD-Score* >20 nur etwa 25%, während Patienten mit einem *MELD-Score* <20 eine Überlebensrate von etwa 75% zeigen.

Aus diesem Grund möchten wir in Zukunft die Bedeutung dieses Parameters für unsere Entscheidungen bezüglich der weiterführenden Therapie bei *ECLS*-Patienten berücksichtigen.

Diese Ergebnisse erweitern unseren Einfluss auf die Patienten nach *VAD*-Implantation mit vorheriger *ECLS*-Therapie. Die Selektion der *ECLS*-Patienten für eine *LVAD*-Implantation ist durch unsere Studie deutlich strenger geworden.

Vor *LVAD*-Implantation ist die *MELD-Score* Berechnung bei Patienten mit *ECLS*-System ein wichtiger Prädiktor für das schlechtere Outcome.

In Zukunft wird sich die Therapie der Patienten immer individueller gestalten, mit dem Ziel dem Patienten ein bestmögliches tägliches Leben zu ermöglichen.

7. LITERATUR UND QUELLENVERZEICHNIS

Referenzen:

1. W. Fink, G. Haidinger: Die Häufigkeit von Gesundheitsstörungen in 10 Jahren Allgemeinpraxis. In: *ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 83, 2007
2. Till Neumann, Janine Biermann, Anja Neumann, Jürgen Wasem, Georg Ertl, Rainer Dietz, Raimund Erbel: Herzinsuffizienz: Häufigster Grund für Krankenhausaufenthalte. In: *Dtsch Arztebl Int*. 106(16), (2009).
3. Strüber M, Meyer AL, Malehsa D et al.: Situation der Herztransplantation und Weiterentwicklung von Kunstherzen. *Dtsch Ärztebl Int* 2009.
4. Haneya A, Philipp A, Foltan M, Mueller T, Camboni D, Rupperecht L, et al. Extracorporeal circulatory systems in the interhospital transfer of critically ill patients: experience of a single institution. *Ann Saudi Med*. 2009.
5. Chen B, Chang YM. CPR with assisted extracorporeal life support. *Lancet*. 2008 Nov.
6. Suchyta MR, Orme JF, Morris AH: The changing face of organ failure in ARDS. *Chest*; 2003.
7. McCarthy PM, Portner PM, Tobler HG, Starnes VA, Ramasamy N, Oyer PE. Clinical experience with Novacor ventricular assist device system. Bridge to transplantation and the transition to permanent application. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991
8. Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky WP, McCarthy PM, Radovancevic B, Poirier VL, Dasse KA. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate; vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001.
9. DeBakey M E. A miniature implantable axial flow ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 1999.

10. Hetzer R, Wenig Y, Popatov E V et al... First experience with a novel magnetically suspended axial flow left ventricular assist device. *Eur J cardiothorac Surg* 2004.
11. Griffith B P, Kormos R L, Borovetz H S et al.. HeartMate II left ventricular assist device: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg* 2001
12. Tuzun E, Roberts K, Cohn W E et al... In vivo evaluation of the HeartWare centrifugal ventricular assist device. *Tex Heart Inst J* 2007.
13. Kaul TK and BL Fields. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovasc Surg*. 2000.
14. S.E. Bartfay, H. Linden, M. Holmberg, K. Karason, J. Gabel, N. Selimovic und G. Dellgren. The BIVAD experience at the university hospital, results from the years 2010 to 2012 and comparison with contemporary LVAD patients. *Eur Heart J* 2013.
15. Boulate D, Luyt CE, Pozzi M, Niculescu M, Combes A, Leprince P, et al. Acute lung injury after mechanical circulatory support implantation in patients on extracorporeal life support: an unrecognized problem. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2013.
16. Saeed D, Stosik H, Islamovic M, Albert A, Kamiya H, Maxhera B, et al. Femoro-Femoral Versus Atrio-Aortic Extracorporeal Membrane Oxygenation: Selecting the Ideal Cannulation Technique. *Artificial organs* 2014.
17. Saeed D, Albert A, Kamiya H, Maxhera B, Westenfeld R, Lichtenberg A. Five days of no anticoagulation or antiplatelet therapy and NovoSeven administration in a HeartWare HVAD patient. *Artificial organs* 2012.
18. Saeed D, Kidambi T, Shalli S, Lapin B, Malaisrie SC, Lee R, et al. Tricuspid valve repair with left ventricular assist device implantation: is it warranted? *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011.

19. Durinka JB, Bogar LJ, Hirose H, Brehm C, Koerner M, Pae W, et al. End organ recovery is key to success for extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to implantable left ventricular assist device. *ASAIO journal* 2014
20. Pagani FD, Lynch W, Swaniker F, Dyke DB, Bartlett R, Koelling T, et al. Extracorporeal life support to left ventricular assist device bridge to heart transplant: A strategy to optimize survival and resource utilization. *Circulation* 1999.
21. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000.
22. Matthews JC, Pagani FD, Haft JW, Koelling TM, Naftel DC, Aaronson KD. Model for end-stage liver disease score predicts left ventricular assist device operative transfusion requirements, morbidity, and mortality. *Circulation* 2010
23. Bonde P, Ku NC, Genovese EA, Bermudez CA, Bhama JK, Ciarleglio MM, et al. Model for end-stage liver disease score predicts adverse events related to ventricular assist device therapy. *The Annals of thoracic surgery* 2012.
24. Deo SV, Daly RC, Altarabsheh SE, Hasin T, Zhao Y, Shah IK, et al. Predictive value of the model for end-stage liver disease score in patients undergoing left ventricular assist device implantation. *ASAIO journal* 2013
25. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E, et al. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *Journal of the American College of Cardiology* 2013
26. Woolley JR, Kormos RL, Teuteberg JJ, Bermudez CA, Bhama JK, Lockard KL, Kunz NM, Wagner WR.
Perioperative liver dysfunction influences blood product administration and alterations in circulating haemostatic markers following ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015

8. DANKSAGUNG

Danksagung Dank möchte ich an meine Eltern aussprechen. Meine Eltern, das Sie mich auf den richtigen Weg geführt haben. Ein ganz besonderer Dank geht an PD. Dr. med. Diyar Saeed für die Ermöglichung der Promotion, die konstruktive Kritik bei der Durchsicht des Manuskriptes und für die hilfreiche und unkomplizierte Zusammenarbeit während der Durchführung der Studie und der Fertigstellung der Arbeit.

10. EIDESSTATLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, 04.01.2017

Bujar Maxhera

