

Aus der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

„Implanting Permanent Left Ventricular Assist Devices in Patients on Venous-Arterial
Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. Do we really need Cardiopulmonary
Bypass Machine? “

Dissertation

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

vorgelegt von

Muhammad Sayed Kamal Muhammad Abdeen

(2019)

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Diyar Saeed

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Olaf Picker

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Muhammad S.K.M. Abdeen, Alexander Albert, Bujar Maxhera, Till Hoffmann, Georgi Petrov, Stephan Sixt, Elisabeth Roussel, Ralf Westenfeld, Artur Lichtenberg and Diyar Saeed. Implanting permanent left ventricular assist devices in patients on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: do we really need a cardiopulmonary bypass machine? Eur J Cardiothorac Surg 2016; doi:10.1093/ejcts/ezw073.

Zusammenfassung

Ausgewählte Patienten, bei denen die Entwöhnung der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (VA-ECMO) fehlschlug, kommen für langfristige Left Ventricular Assist Devices (LVADs) in Frage. Die Aktivierung der systemischen Entzündungsreaktion aufgrund der Herz-Lungen-Maschine (HLM) und ihre zugehörigen schädlichen Wirkungen auf das Gerinnungssystem wurden ausreichend dokumentiert. Ziel der Studie war der Vergleich zwischen dem Outcome der Patienten, die eine LVAD-Implantation mit VA-ECMO ohne Einsatz der HLM (ohne-HLM-Gruppe) bekamen und Patienten, die zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation zur HLM (HLM-Gruppe) umgewandelt wurden (Studiennummer des Ethikvotums 5372).

Die Daten der Patienten, die eine LVAD-Implantation zwischen Januar 2010 und September 2015 erhielten, wurden retrospektiv überprüft. Ein Einschlusskriterium war, dass die Patienten eine VA-ECMO zu einem früheren Zeitpunkt hatten. Verglichen wurden die perioperativen Merkmale sowie die postoperativen Ergebnisse der Patienten, die LVAD-Implantation nach VA-ECMO mit der HLM (HLM-Gruppe) und ohne HLM (ohne-HLM-Gruppe) bekamen.

Insgesamt wurden 110 LVADs in diesem Zeitrahmen implantiert. 40 Patienten hatten VA-ECMO vor der LVAD-Implantation und erfüllten somit das Einschlusskriterium. Die HLM wurde bei 23 Patienten eingesetzt und 17 Patienten erhielten LVAD mit VA-ECMO ohne Einsatz der HLM. Die präoperativen Merkmale der Patienten waren vergleichbar mit Ausnahme eines niedrigeren Body-Mass-Indexes (BMI), höheren INR-Wertes und einer höheren Rate des präoperativen intraaortalen Ballonpumpeneinsatzes (IABP) in der HLM-Gruppe ($p = 0,035$, $0,008$ und $0,003$). Die Inzidenz der postoperativen Right Ventricular Assist Device (RVAD)-Implantation und Überlebensrate beider Gruppen war vergleichbar. Allerdings verzeichnete die HLM-Gruppe einen größeren Blutverlust durch Thoraxdrainagen und einen vermehrten Verbrauch von Blutprodukten. Der Gesamtblutverlust in den ersten 24 Stunden nach der Operation (2469 ± 2067 ml (HLM Gruppe) vs. 1080 ± 941 ml (Ohne-HLM-Gruppe), $p = 0,05$) und die Anzahl von intraoperativ verabreichtem gefrorenem Frischplasma (FFP) (4 ± 3 (HLM Gruppe) vs. 1 ± 2 (Ohne -HLM-Gruppe), $p = 0,02$) dominierte in der HLM-Gruppe, auch nach Wertberichtigung für Unterschiede im präoperativen INR-Wert durch Propensity-Score-Matching.

Diese Studie zeigt, dass auf die HLM verzichtet werden kann, wenn ein langfristiges LVAD mit der VA-ECMO-Unterstützung implantiert wird. Sowohl der Blutverlust in den ersten 24 Stunden nach der Operation als auch der Verbrauch von Blutprodukten waren bei diesen Patienten, im Vergleich zu Patienten, bei denen die HLM eingesetzt wurde, deutlich geringer. Hinsichtlich der Überlebensrate zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Abstract

Selected patients who failed to be weaned off temporary veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) support may be considered for long-term left ventricular assist devices (LVADs). Activation of the systemic inflammatory response due to the cardiopulmonary bypass (CPB) machine and its associated deleterious effects on the coagulation system have been well documented. The aim of the study was to compare the outcome of patients receiving VAD on VA-ECMO with patients who were converted to CPB at the time of VAD implantation (Study number of the ethical committee approval 5372).

Data of patients undergoing LVAD implantation between January 2010 and September 2015 were retrospectively reviewed. Inclusion criteria were patients with prior VA-ECMO. Perioperative characteristics and postoperative outcome of patients who received LVAD after VA-ECMO with (CPB group) or without CPB (no-CPB group) were compared.

A total of 110 permanent VADs were implanted during this time frame. Forty patients had VA-ECMO prior to VAD implantation and met the inclusion criteria. The CPB was used in 23 patients and 17 patients received VAD on VA-ECMO without using CPB. The preoperative characteristics of the patients were comparable except for lower body mass index (BMI), higher international normalized ratio (INR) and higher rate of preoperative intra-aortic balloon pump (IABP) usage in the CPB group ($P = 0.035$, 0.008 and 0.003 , respectively). The incidence of postoperative right VAD implantation and survival rate was comparable between both groups. However, the chest tube blood loss and amount of blood product usage was higher in the CPB group. The total blood loss in the first 24 h after surgery (2469 ± 2067 vs 1080 ± 941 ml, $P = 0.05$) and number of units of intraoperative fresh frozen plasma administered (4 ± 3 vs 1 ± 2 , $P = 0.02$) remained higher in the CPB group even after adjustment for differences in preoperative INR value by propensity score matching.

This study demonstrates that the CPB machine can be safely omitted when a long-term VAD is implanted on VA-ECMO support. Blood loss in the first 24 h after surgery was less and a significantly lower number of blood products were necessary in these patients compared with patients in whom the CPB machine was used. However, similar survival rates between these two groups were observed.

Abkürzungsverzeichnis

BTD	Bridge-to-Recovery
BTT	Bridge-to-Transplant
BiVAD	Biventricular assist device
DT	Destination Therapy
ECLS	Extracorporeal life support
HLM	Herzlungenmaschine
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
INR	International Normalized Ratio
LV	linker Ventrikel
LVAD	Left ventricular assist device
MKU	Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme
RV	rechter Ventrikel
RVAD	Right ventricular assist device
TAH	Total artificial heart
VAD	Ventricular assist device
VA-ECMO	Veno-Arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VV-ECMO	Veno-Venöse extrakorporale Membranoxygenierung

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Herzinsuffizienz	1
1.2	Akute Herzinsuffizienz	5
1.3	Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)	6
1.3.1	Veno-venöse ECMO.....	7
1.3.2	Veno-arterielle ECMO	7
1.4	Ventricular assist device (VAD)	10
1.4.1	Left ventricular assist device (LVAD).....	10
1.4.2	Right ventricular assist device (RVAD)	14
1.4.3	Biventricular assist device (BiVAD)	14
1.4.4	Total artificial heart (TAH).....	14
1.5	Herz-Lungen-Maschine (HLM)	15
1.6	Ziele der Arbeit	18
2	Implanting permanent left ventricular assist devices in patients on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: do we really need a cardiopulmonary bypass machine? Muhammad S.K.M. Abdeen, Alexander Albert, Bujar Maxhera, Till Hoffmann, Georgi Petrov, Stephan Sixt, Elisabeth Roussel, Ralf Westenfeld, Artur Lichtenberg and Diyar Saeed. Eur J Cardiothorac Surg 2016;doi:10.1093/ejcts/ezw073	19
3	Diskussion	20
4	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	26

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, bei dem das Herz trotz einer normalen ventrikulären Füllung kein ausreichendes Herzzeitvolumen (HZV) aufrechterhalten kann, um den metabolischen Bedürfnissen des Körpers gerecht zu werden.

Bei dem Krankheitsbild handelt es sich um eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. Allein in Europa gibt es ca. 10 Millionen Menschen, die an einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz leiden. In Deutschland ist die Herzinsuffizienz nicht nur die häufigste Ursache einer stationären Krankenhausaufnahme, sondern auch eine der häufigsten Beratungsursachen in der hausärztlichen Praxis (1, 2). Das Alter spielt eine wichtige Rolle in der Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz. Im Alter von 45 bis 55 Jahren leiden weniger als 1 Prozent der Bevölkerung an Herzinsuffizienz, 65- bis 75-Jährige bereits zu 2 bis 5 Prozent und über 80-Jährige zu fast 10 Prozent. Die Männer sind etwa anderthalbfach häufiger betroffen als die gleichaltrigen Frauen. Patienten mit Typ-2-Diabetes haben ein zwei- bis zu sechsfach erhöhtes Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken (3).

Die Herzinsuffizienz kann nach Verlauf, Lokalisation, Pathomechanismus oder Herzzeitvolumen eingeteilt werden.

1) Nach Verlauf:

- Akute Herzinsuffizienz: geschieht plötzlich, beispielsweise nach Myokardinfarkt.
- Chronische Herzinsuffizienz: entwickelt sich langsam über Monate bis Jahre.
- Akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz: entsteht plötzlich bei vorbestehender Herzinsuffizienz, zum Beispiel bei Mitralklappenstenose mit einem erschwerenden Faktor wie zum Beispiel Vorhofflimmern.

2) Nach Lokalisation:

- Linksherzinsuffizienz: Hier ist die linke Herzseite in ihrer Funktion eingeschränkt, die dafür zuständig ist das sauerstoffreiche Blut aus den Lungen zu empfangen und es weiter in den systemischen Kreislauf zu pumpen. Die verminderte Pumpleistung dieser Seite führt zu einer Blutstauung in den Lungengefäßen (Lungenödem) und zu einem niedrigen Herzzeitvolumen.

- Rechtsherzinsuffizienz: Hier ist die rechte Herzkammer betroffen, die das sauerstoffarme Blut aus dem systemischen Kreislauf empfängt und es in den pulmonalen Kreislauf weiterleitet. In diesem Fall staut sich das Blut in dem systemischen Kreislauf.
- Globalherzinsuffizienz: Es handelt sich hierbei um eine vollständige Funktionsminderung, die beide Herzkammern umfasst. Sie zeigt Symptome der Links- und Rechtsherzinsuffizienz.

3) Nach Pathomechanismus:

- Systolische Herzinsuffizienz: Die beeinträchtigte systolische Kontraktion ist für die verminderte Herzleistung zuständig.
- Diastolische Herzinsuffizienz: Bei dieser Art von Herzinsuffizienz führt eine unzureichende Ventrikelfüllung zu einer Abnahme der Herzleistung.

4) Nach Herzzeitvolumen:

- Low-output-failure: verminderte Pumpleistung und Herzzeitvolumen.
- High-output-failure: Herzinsuffizienz bei hyperdynamischem Kreislauf.

Die NYHA-Klassifikation von der New York Heart Association ist das am häufigsten verwendete Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz. Herzinsuffizienzpatienten werden in vier Stadien nach Schwere der Symptome und Beschränkung der körperlichen Aktivität eingeteilt (4):

- **NYHA I**: Keine Symptome und keine Beschränkung der normalen körperlichen Aktivität
- **NYHA II**: Leichte Begrenzung der körperlichen Aktivität. Die übliche körperliche Aktivität führt zu Müdigkeit, Herzklopfen, Dyspnoe (Kurzatmigkeit).
- **NYHA III**: Deutliche Begrenzung der körperlichen Aktivität. Weniger als gewöhnliche Aktivität verursacht Müdigkeit, Herzklopfen oder Dyspnoe. Beschwerdefreiheit in Ruhe.
- **NYHA IV**: Unfähig, irgendeine körperliche Aktivität ohne Beschwerden weiterzuführen. Symptome der Herzinsuffizienz auch in Ruhe.

Anhand des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) wird die Herzinsuffizienz weiterhin in vier Stadien nach Progression der Erkrankung klassifiziert (5):

- **Stadium A**: Hohes Herzinsuffizienzrisiko. Keine strukturelle Herzerkrankung. Keine Symptome.
- **Stadium B**: Asymptomatische strukturelle Herzerkrankung.
- **Stadium C**: Symptomatische Herzinsuffizienz.
- **Stadium D**: Therapierefraktäre Herzinsuffizienz, die eine spezifische Therapie, beispielsweise Katecholamine, Herztransplantation, Ventricular assist device (VAD), benötigt.

Die häufigsten Ursachen der Linksherzinsuffizienz sind Myokardinfarkt und arterielle Hypertonie. Andere Ursachen der Herzinsuffizienz sind Herzmuskelerkrankungen wie z.B. Myokarditis und Kardiomyopathie, Klappenvitien (z.B. Mitralklappen- und Aortenklappenstenose und -insuffizienz), angeborene Herzkrankheit (z.B. Ventrikelseptumdefekt und Patent foramen ovale), Hyperdynamischer Kreislauf (z.B. Thyreotoxikose), Anämie und AV-Fisteln, Vorhofmyxom, Koarktation der Aorta, Intoxikation und Postkardiotomiesyndrom.

Die Linksherzinsuffizienz gilt als die häufigste Ursache der Rechtsherzinsuffizienz. Andere Auslöser der Rechtsherzinsuffizienz sind Herzmuskelerkrankung, hyperdynamischer Kreislauf, Klappenvitien (z.B. Trikuspidalklappen- und Pulmonalklappeninsuffizienz und –stenose), angeborene Herzkrankheit (z.B. Ventrikel- und Vorhofseptumdefekt), Pulmonale Hypertonie, Vorhofmyxom und Lungenembolie.

Des Weiteren gibt es zahlreiche Risikofaktoren, die eine Herzinsuffizienz begünstigen können. Ein einziger Faktor kann ausreichen das Krankheitsbild zu verursachen, aber eine Kombination von Faktoren erhöht das Risiko. Ursächlich sind unter anderem Infektionen z.B. thorakale Infektionen und infektiöse Endokarditis, Medikamente z.B. Kalziumantagonist (negativ inotrop), Kortison (Natrium- und Wasserretention) und Abbruch der Herzinsuffizienztherapie, Stress, Schwangerschaft, Entbindung, Anämie, Tachy- und Bradyarrhythmie.

Aufgrund der Minderperfusion der Organe, zeigt sich bei der Linksherzinsuffizienz das Manifestationsmuster des niedrigen Herzzeitvolumens wie z.B. Kopfschmerzen, Schwindel, Synkope, Angina pectoris-Beschwerden, niedriger systolischer Blutdruck, schwacher Puls, Oligurie, kalte und zyanotische Extremitäten, Ermüdung und Claudicatio intermittens. Zudem zeigt sich das Krankheitsbild der Lungenstauung wie z.B. Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, Paroxysmale nächtliche Dyspnoe (DNP), Dyspnoe in Ruhe, Husten, Hämoptysen, Lungenödem, rezidivierende Pneumonien und Pleuraergüsse.

Bei der Rechtsherzinsuffizienz zeigen sich, zusätzlich zum Manifestationsmuster des niedrigen Herzzeitvolumens, das Manifestationsmuster der systemischen Stauung in Gestalt von Schlaflosigkeit, Schwitzen bei leichter Aktivität aufgrund der sympathischen Stimulation, Halsvenenstauung, Flüssigkeitsansammlung (Beinödem, Aszites, Pleuraerguss), vergrößerte, weiche und zarte Leber sowie kardiale Kachexie aufgrund der Dyspepsie und Malabsorption bei Blutstauung im Magen-Darm-Trakt.

Die Echokardiographie gilt als Goldstandard bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz. Eine Herzkammervergrößerung kann als Zeichen der Herzinsuffizienz gesehen werden. Ursachen der Herzinsuffizienz, beispielsweise Klappenvitien und paradoxe Bewegung des Myokards bei Herzinfarkt können echokardiographisch erkannt werden. Darüber hinaus kann die Ejektionsfraktion (EF), die ein

wichtiges Maß für die Herzfunktion ist, abgeschätzt werden. Die EF wird mathematisch durch folgende Formel berechnet: $EF = \frac{\text{Schlagvolumen (SV)} [\text{enddiastolisches Volumen (EDV)} - \text{endsystolisches Volumen (ESV)}]}{\text{EDV}} \times 100$. Bei $EF < 40\%$ liegt eine systolische Herzinsuffizienz vor (6).

Labortechnisch kann die Plasmakonzentration des brain natriuretic peptide (BNP) als ein zuverlässiger Herzinsuffizienz-Marker benutzt werden. Ist die BNP-Konzentration $< 35 \text{ pg/ml}$ so ist das Vorliegen einer Herzinsuffizienz eher unwahrscheinlich (6).

Es gibt prinzipiell fünf Therapiemöglichkeiten bei der chronischen Herzinsuffizienz:

- a) **Die Therapie der Ursache** der Herzinsuffizienz (Therapie des erhöhten Blutdrucks, des Klappenvitiums und der koronaren Herzerkrankung).
- b) **Die Therapie der prädisponierenden Faktoren** z.B. Anämie.
- c) **Die Nicht-medikamentöse Therapie:** Gewichtsreduktion, reduzierte Kochsalzzufuhr, Limitierung der Flüssigkeitszufuhr bei schweren Fällen ($< 2 \text{ Liter/Tag}$), Niedrigkaloriendiät, kleine häufige Mahlzeiten und Alkohol- und Nikotinkarenz.
- d) **Die medikamentöse Therapie:** Diuretika (z.B. Furosemide), Vasodilatoren (z.B. ACE-Hemmer), Inotropika (z.B. Digitalisglykoside), Beta-Blocker, und Aminophyllin.
- e) **Die operative Therapie:**
 - Die kardiale Resynchronisationstherapie durch die CRT-Implantation.
 - Ventricular assist device (VAD) bei schwerer Pumpfunktionsstörung.
 - Die Herztransplantation (HTX) ist die endgültige Therapie der therapierefraktären terminalen Herzinsuffizienz.

1.2 Akute Herzinsuffizienz (akutes kardiales Lungenödem)

Als häufigste Ursachen der akuten Linksherzinsuffizienz gelten der akute Myokardinfarkt, die akute Myokarditis, Peripartum Kardiomyopathie und das Postkardiotomie-Syndrom nach einem herzchirurgischen Eingriff.

Die chronische Linksherzinsuffizienz kann auch akut dekomensieren z.B. Mitralklappenstenose mit einem erschwerenden Faktor wie Vorhofflimmern.

Symptome der akuten Herzinsuffizienz sind unter anderem schwere Dyspnoe in Ruhe, Orthopnoe, das Gefühl des bevorstehenden Todes, Schwitzen, innere Unruhe, Zyanose, Krepitation, Husten mit schaumigem rosa Sputum und Symptome der Ursache z.B. Myokardinfarkt: starke thorakale Schmerzen, kardiogener und neurogener Schock, Arrhythmie, Myokardruptur und Hämato-perikard sowie plötzlicher Tod.

Es gibt grundsätzlich drei Therapiemöglichkeiten bei der akuten Herzinsuffizienz:

- a) **Die Therapie der Ursache z.B. Myokardinfarkt:** Myokardrevaskularisation.
- b) **Medikamentöse Therapie** nach stationärer Aufnahme auf einer Intensivstation: Hoch dosierte Sauerstoffgabe, intravenöse Gabe von Morphin, Furosemide, Vasodilatoren z.B. Nitroglycerin, Aminophylline und Inotropie z.B. Dobutamine und Milrinone.
- c) Bei therapierefraktärer akuter Herzinsuffizienz mit kardiogenem Schock kommt die venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO), auch als Extracorporeal life support (ECLS) bekannt, zum Einsatz.

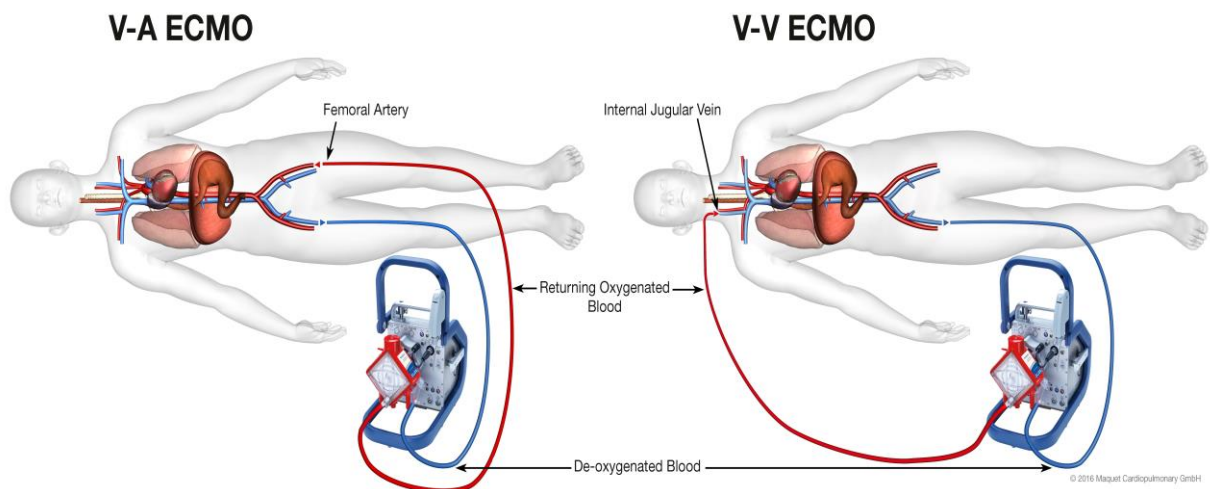
1.3 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Bei der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) handelt es sich um ein transportfähiges mechanisches kardiopulmonales Bypasssystem, das die kardiale und / oder pulmonale Funktion des Patienten unterstützt (7, 8).

Ein kardiopulmonales Bypasssystem kam zum ersten Mal als Therapie einer akuten respiratorischen Insuffizienz am Anfang der 1970er Jahre zum Einsatz (9). In Deutschland wurde die erste erfolgreiche Benutzung der ECMO bei akuter respiratorischer Insuffizienz am Universitätsklinikum Düsseldorf 1971 und 1983 dokumentiert (10, 11).

Dieses mobile System kann nicht nur chirurgisch im Operationssaal, sondern auch perkutan auf der Intensivstation, in der Notaufnahme oder im Herzkatheterlabor eingesetzt werden. Dank der Transportfähigkeit des ECMO-Systems können die Patienten nach der Implantation auf eine andere Station oder in ein anderes Krankenhaus verlegt werden. Es kann für Tage bis zu mehreren Wochen eine ausreichende kardiale und pulmonale Unterstützung gewährleisten.

Es existieren verschiedene Formen der ECMO, die wichtigsten sind die Venovenöse ECMO (VV-ECMO) und die Venovenöse ECMO (VA-ECMO), auch Extracorporeal life support (ECLS). (Abb. 1)



(Abb.1) Die Kanülierung bei der VA-ECMO und VV-ECMO (12). Mit freundlicher Genehmigung von Getinge, Maquet GmbH (Rastatt, Deutschland).

1.3.1 VV-ECMO (*Extracorporeal membrane oxygenation*)

Die VV-ECMO wird bei Patienten mit schweren Lungenerkrankungen, die die Oxygenierungsfähigkeit der Lunge beeinträchtigen, angewendet. Bei Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ist der Gasaustausch nicht mehr in ausreichendem Maß möglich. Die pulmonale Funktion wird durch die extrakorporale Oxygenierung des Blutes übernommen. Sepsis, Pneumonie, Trauma, mehrfache Bluttransfusionen, Babesiose, Lungenkontusion, Aspiration von Mageneinhalt und Drogenabusus oder -überdosis sind häufige Ursachen von ARDS. Das posttraumatische Lungenversagen ist eine der häufigsten Todesursachen bei polytraumatisierten Patienten. Die Mortalitätsrate liegt zwischen 30% und 60% (13). Das sauerstoffarme Blut des Patienten wird aus großen Venen (z. B. Vena femoralis, Vena jugularis interna oder Vena cava inferior) entnommen und von einem Oxygenator mit Sauerstoff angereichert. Danach wird das oxygenierte Blut in eine Vene (veno-venöse Kanulierung) zurück zum Patienten geleitet. Indiziert ist die VV-ECMO bei Patienten mit schwerem Lungenversagen und noch ausreichender Herzfunktion. Die VV-ECMO-Unterstützung ist bei aggressiver Gerätbeatmung für oder länger als 7 Tage, Immunsuppression, intrakranieller Blutung und nicht heilbaren Nebenerkrankungen kontraindiziert (14). Das gesunde Überleben 6 Monaten nach VV-ECMO bei schwerer respiratorischer Insuffizienz beträgt 63% im Vergleich zur konventionellen Beatmungstherapie, bei der die Überlebensrate 47% umfasst (15).

1.3.2 VA-ECMO (*Veno-Arterielle ECMO*) auch ECLS (*Extracorporeal life support*)

Bei akuter therapierefraktärer Herzinsuffizienz mit kardiogenem Schock ist das VA-ECMO-System indiziert. Bei septischem Schock kann auch das VA-ECMO-System bei fehlenden anderen Therapiemöglichkeiten implantiert werden (16).

Das Patientenblut wird aus großen Venen (z. B. Vena femoralis oder Vena jugularis interna) entnommen, von einem Oxygenator mit Sauerstoff angereichert und am Herzen vorbei in die Arteria femoralis, Arteria subclavia oder die Aorta ascendens geleitet, sodass ein Parallelkreislauf entsteht.

Die Kanülierung der A. femoralis ist mit dem Risiko einer Ischämie des kanülierten Beines verbunden, sodass hier die Anlage einer Beinperfusionskanüle notwendig ist. Diese Kanüle wird distal in die A. femoralis entweder perkutan gleichzeitig während der perkutanen ECMO-Implantation oder chirurgisch zum späteren Zeitpunkt nach Stabilisierung des Kreislaufs gelegt. Durch diese Kanüle fließt das

sauerstoffreiche Blut von der proximalen arteriellen Kanüle in die A. femoralis distal um das kanülierte Bein zu perfundieren.

Der schnellste Zugang ist die Kanülierung der Arterie und Vene femoralis, weshalb dies der bevorzugte Zugang in Notfallsituationen und unter Reanimation ist.

Die Implantation eines VA-ECMO-Systems ist kontraindiziert, wenn die Schädigung des Herzens unwiederbringlich und der Patient nicht LVAD- oder transplantationsfähig ist, bei verlängerter Reanimation ohne adäquate Organperfusion, bei chronischer Organdysfunktion (z.B. Lungenemphysem, Leberzirrhose, Nierenversagen), bei nicht konformen Patienten und bei kontraindizierter Antikoagulation z.B. Schwangerschaft (16).

Durch VA-ECMO bei kardialer Unterstützung kommt es häufiger zu Komplikationen als durch VV-ECMO bei pulmonaler Unterstützung (17). Blutungen sind die häufigste Komplikation der ECMO, die in 10-30% der Fälle auftritt (18, 19). Das Blutungsrisiko ist bei ECMO aufgrund der systemischen Heparinisierung, Thrombozytenfunktionsstörung und Gerinnungsfaktor-Hämodilution erhöht. 43% der Todesfälle der ECMO-Patienten waren mit intrakranieller Blutung verbunden (20). Systemische Thromboembolie durch Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf ist eine seltene Komplikation, die bei VA-ECMO gefährlicher als VV-ECMO ist, da das Blut in den systemischen Kreislauf gepumpt wird. Die Verwendung der Heparin-beschichteten ECMO-Systeme verringert die Inzidenz dieser Komplikation (17). Neurologische Komplikationen unter anderem Infarkt bei 4%, Krampfanfälle bei 2% und Blutung bei 2% der ECMO-Patienten wurden dokumentiert. Diese Patienten haben eine niedrigere Krankenhausüberlebensrate (21). Septische Komplikationen treten aufgrund der Zirkulation des Blutes im fremden Kreislaufsystem auf. Das Risiko ist erhöht bei häufiger Manipulation und verlängerter Unterstützung (17). Intrakardiale Thrombusbildung sowie koronare und zerebrale Hypoxie wurden bei der peripheren VA-ECMO dokumentiert (17). Arterielle Dissektion, Perforation mit Blutung und Bildung eines Pseudoaneurysma an der Anlagestelle sind seltene Komplikationen, die bei <5% der Fälle der VA-ECMO auftreten (17).

Das Therapieziel bei der VA-ECMO ist entweder als Überbrückung bis zur Erholung oder bis zur LVAD-Implantation.

1. „Bridge to recovery“ (BTR) als Überbrückung bis zur Erholung: bei akutem Myokardinfarkt, Postkardiotomie-Syndrom und Myokarditis.

2. „Bridge to VAD“ (BTV) als Überbrückung bis zur LVAD-Implantation: idealerweise innerhalb einer Woche bei Wiederbelebung der Endorgane, Wiederherstellung der Nieren- und Leberfunktion, Auflösung des Lungenödems und wenn der Patient neurologisch unauffällig ist.

Ca. 40% der VA-ECMO-Patienten überleben und werden aus dem Krankenhaus entlassen (22).

Beim Herzstillstand zeigt die VA-ECMO im Vergleich zu der herkömmlichen Reanimation eine ausgeprägte Besserung des Outcomes der Patienten (23).

1.4. Ventricular assist device (VAD)

Ventricular assist device (VAD) ist ein elektromechanisches Herzunterstützungssystem, das bei chronischer therapierefraktärer Herzinsuffizienz implantiert wird um die erkrankte linke, rechte oder beide Herzkammer(n) zu unterstützen. Durch dieses System wird das angeborene Herz nicht ersetzt, sondern unterstützt um ein Herzzeitvolumen, das für die Endorgane ausreichend ist, anzubieten. Das System besteht aus einer oder zwei Pumpen, einer oder zwei Gefäßprothesen, einer Steuereinheit und zwei Batterien.

VAD kann nach Pumpenart, Implantationsort, Antriebsart und Anatomie eingeteilt werden.

- 1) **Nach Pumpenart:** Volumenverdrängungspumpe (pulsierend) sowie axiale Flusspumpe und Zentrifugalpumpe (nicht-pulsierend).
- 2) **Nach Implantationsort:** intrakorporal, parakorporal und extrakorporal.
- 3) **Nach Antriebsart:** elektrisch, pneumatisch.
- 4) **Nach Anatomie:**
 - a) Left ventricular assist device (LVAD): bei Linksherzinsuffizienz.
 - b) Right ventricular assist device (RVAD): bei Rechtsherzinsuffizienz.
 - c) Biventricular assist device (BiVAD): bei globaler Herzinsuffizienz bis zur Erreichung des Therapieziels der Unterstützung der beiden Herzkammern.

1.4.1 Left ventricular assist device (LVAD)

Aufgrund der ansteigenden Zahl der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und abnehmenden Zahl der Spendeorgane sowie zunehmenden Wartezeiten für ein Spendeorgan (aktuell ca. ein Jahr in Europa), werden immer häufiger LVADs implantiert (24).

Bei den älteren multimorbiden Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz kommt die Herztransplantation nicht in Frage. Hier bleiben nur mechanische Kreislaufunterstützungssysteme (MKU) als letzte Therapiemöglichkeit nach Versagen der kausalen, nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapie.

Bei den aktuellen LVAD-Systemen wird das Blut in der Regel durch kontinuierlich fördernde Axial- oder Zentrifugalpumpen in den großen Kreislauf geleitet. Durch ihre einstellbare Drehgeschwindigkeit kann die geförderte Blutmenge an den körperlichen Bedarf des Patienten angepasst werden.

Die Pumpen werden operativ in die linke Herzkammer eingesetzt und über ein Stromkabel, das aus dem Bauch des Patienten ausgeleitet und an eine kleine Steuereinheit mit zwei Akkus angeschlossen wird, gesteuert bzw. mit dem Strom versorgt. (Abb. 2)



(Abb.2) Implantiertes LVAD-System (HeartWare HVAD) (25). Mit freundlicher Genehmigung von ©Heartware International.

Das Blut wird aus dem linken Ventrikel von der Pumpe gesaugt und über eine Gefäßprothese in die Aorta ascendens gepumpt.

Das erste funktionierende LVAD-System wurde 1966 von Michael E. DeBakey erfolgreich parakorporal bei einer 37-jährigen Patientin mit postoperativer Herzinsuffizienz nach einem Mitralklappen- und Aortenklappenersatz als Bridge to recovery (BTR) implantiert (26). Seit dieser Zeit entwickelten sich die LVAD-Systeme schnell weiter, sodass 1984 ein LVAD-System zum ersten Mal als Bridge to transplantation (BTT) an der Stanford University erfolgreich verwendet werden konnte (27, 28). 1988 entwarf Thermedics Inc. das erste dauerhafte LVAD-System, das von William F. Bernhard in der Kinderklinik in Boston implantiert wurde (29).

Die erste Generation von LVADs hatten Volumenverdrängungspumpen, die durch ihre pulsierende Aktion das natürliche Herz simulieren konnten. Diese Pumpen waren relativ groß und aus Verschleiß-Gründen nicht für eine langfristige Therapie geeignet. Beispiele für LVAD-Systeme dieser Generation sind Novacor (World Heart, Inc.) (30) und HeartMate I® (Thoratec Corp.) (31).

Dank seiner Durchlaufpumpen (axiale Flusspumpen und Zentrifugalpumpen) zeichnete sich die zweite Generation von LVADs durch eine deutliche Verkleinerung der Pumpe aus. Nachteil dieser Pumpen ist, dass der Patient keinen oder einen deutlich abgeschwächten Puls hat. Die bekannten Systeme dieser Generation sind Micromed DeBakey® (MicroMed Cardiovascular, Inc.) (32) und HeartMate II® (Thoratec Corp.) (33).

Die dritte Generation nutzt die so genannte magnetische Levitation Technologie (MAGLEV), die durch Elektromagnete eine kontaktfreie Rotation vom Rotor ohne Reibung oder Verschleiß erlaubt (34). Durch diese Technologie konnte die Thrombosegefahr deutlich reduziert und gleichzeitig die Effizienz und Haltbarkeit der Pumpe vermehrt werden (35). Diese Pumpe ist deutlich kleiner als die von den Vorgenerationen, sodass ein minimalinvasives Verfahren zur Implantation des Systems etabliert werden konnte. Systeme dieser Generation sind unter anderem: HeartWare HVAD® (HeartWare International, Inc.) (36) und HeartMate III (Thoratec Corp.) (37).

Eine weitere Technologie, die sich noch in klinischen Studien befindet, ist die Verwendung von transkutaner Übertragung um die Pumpe zu steuern und mit Energie zu versorgen, statt des perkutanen Kabels. Neben dem kosmetischen Vorteil, soll diese neue Technologie das Infektionsrisiko deutlich reduzieren.

Grundsätzlich ist die LVAD-Implantation sowohl bei Patienten mit therapierefraktärer fortgeschrittener Herzinsuffizienz und bevorstehendem Multiorganversagen als auch bei Patienten mit therapierefraktärem kardiogenem Schock indiziert (38).

Nach den europäischen Leitlinien von 2012 ist LVAD-Implantation bei Patienten mit schwerer Symptomatik trotz optimaler medikamentöser und Resynchronisationstherapie und zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Kriterien indiziert (39):

- LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) < 25% und VO₂max (maximale Sauerstoffaufnahme) <12 ml/kg/min (falls gemessen).
- ≥3 Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund der Herzinsuffizienz ohne offensichtlichen Fällungsfaktoren.

- Abhängigkeit von einer inotropen Unterstützung.
- Progredientes Nieren- und/oder Leberversagen aufgrund einer verminderten Durchblutung und einem erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck [PCWP (Pulmonary Capillary Wedge Presseure) ≥ 20 mmHg, SBP (systolischer Blutdruck) 80 – 90mmHg, Herzindex ≤ 2 l/min/m²].
- Beginnende rechtsventrikuläre Dysfunktion.

Es existieren verschiedene Therapieziele für die Patienten, die LVAD benötigen:

- „Bridge to transplantation“ (BTT) als Überbrückung bis zur Transplantation.
- „Bridge to recovery“ (BTR) als Überbrückung bis zur Organerholung.
- „Bridge to decision“ (BTD) als Überbrückung bis zur Entscheidung.
- „Destination therapy“ (DT) als endgültige Dauertherapie.

LVAD ist kontraindiziert bei schwangeren Patientinnen, da eine Antikoagulationstherapie notwendig ist sowie bei neurologisch nicht beurteilbaren Patienten (z.B. nach Reanimation).

Trotz kontinuierlicher Optimierung der Herzunterstützungssysteme, können gefährlichen Komplikationen während einer kurz- oder langfristigen Unterstützung auftreten. Die häufigsten Komplikationen sind (40-44):

- Infekte als häufigste Komplikation. Die chirurgischen Wunden, die Pumpentasche, die perkutanen Zugänge zur Pumpe oder die Austrittsstelle des Kabels können sich infizieren. Die septischen Komplikationen können zum Tod des Patienten führen.
- Rechtsherzinsuffizienz ist eine häufige Komplikation und eine Hauptursache der postoperativen Morbidität und Mortalität.
- Blutungen im Rahmen der postoperativen Antikoagulationstherapie mit Phenprocoumon und Acetylsalicylsäure oder der Verbrauchskoagulopathie aufgrund des Blutkontaktes mit den Fremdoberflächenmaterialien der Herzunterstützungssysteme.
- Thromboembolien (Pumpenthrombose) können durch den Blutkontakt mit dem Fremdmaterial des Pumpensystems auftreten.
- Neurologische Komplikationen (Schlaganfall) können infolge einer intrakraniellen Blutung oder Thromboembolie auftreten.

1.4.2 Right ventricular assist device (RVAD)

Eine Rechtsherzinsuffizienz ist eine kritische Erkrankung, mit der eine hohe Mortalitätsrate einher geht. Bei 20-50% der Patienten, die LVAD-Implantation erhielten, ist eine Rechtsherzinsuffizienz diagnostiziert (41).

Inotropika, inhalative Gabe von Stickstoffmonoxid (NO) und Sildenafil gelten als medikamentöse Therapie der Rechtsherzinsuffizienz und sind in den meisten Fällen ausreichend (45). Bei therapierefraktärer Rechtsherzinsuffizienz ist die Implantation eines RVADs indiziert. Dies wird bei Patienten mit akuter Rechtsherzinsuffizienz als Folge der LVAD-Implantation bis zur Erholung des rechten Ventrikels implantiert.

Bei dem RVAD wird das Blut von der Pumpe aus dem rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie geleitet.

Zur passageren rechtsventrikulären Unterstützung sind meistens die Systeme CentriMag (Levitronix, Waltham, Massachusetts, USA), Abiomed (Abiomed, Danvers, Mass), Tandem Heart (Cardiac Assist, Pittsburgh, Pa), und PVAD (Thoratec Corp., Pleasanton, California, USA) zu implantieren (41).

1.4.3 Biventricular assist device (BiVAD)

Das BiVAD besteht aus zwei separaten Systemen, die die Unterstützung des linken und rechten Ventrikels anbieten (46). Die Implantation des BiVADs ist bei einer fortgeschrittenen globalen Herzinsuffizienz als BTT indiziert (47). In den meisten Fällen wird das Berlin Heart EXCOR® BiVAD (Berlin Heart GmbH, Berlin, Germany) (48) eingesetzt.

1.4.4 Total artificial heart (TAH)

Im Gegensatz zum BiVAD ersetzt das total artificial heart (TAH) die Funktion des nativen Herzens komplett und bietet eine langfristige Unterstützung (46). Bei komplettem Verlust der Herzfunktion bei globaler Herzinsuffizienz und wenn die Implantation eines BiVADs unmöglich ist, beispielsweise bei massivem Herzinfarkt oder bei intrakardialen Thromben, kommt das TAH als BTT und DT zum Einsatz. Das CardioWest TAH (SynCardia Systems, Inc.) findet am häufigsten Verwendung (46, 49).

1.5. Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Die Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist eine Form der extrakorporalen Zirkulation, die vorübergehend die Funktion des Herzens und der Lunge während einer Operation übernimmt und die Zirkulation von Blut und die Sauerstoffversorgung des Körpers des Patienten beibehält.

Nach vielen Jahren der Forschung und Experimenten, beginnend mit dem österreichisch-deutschen Physiologen Maximilian von Frey, der 1885 ein früheres Modell einer HLM am Carl-Ludwigs-Institut für Physiologie der Universität Leipzig erfand (50), konnte John Gibbon mit der von ihm entwickelten HLM die erste offene Herzoperation an der Thomas Jefferson Universitätsklinik am 6. Mai 1953 erfolgreich durchführen. Es gelang ihm bei einer 18-jährigen Patientin einen Atriumseptumdefekt zu verschließen (51). Diese Maschine von Gibbon wurde über mehrere Jahre von mehreren Forschungsteams und Arbeitsgruppen weiterentwickelt, bis zur HLM, die wir heute kennen. John Kirklin und seine Gruppe sind eine der berühmtesten Arbeitsgruppen, die, Mitte der 1950er, die Gibbons Maschine zu einer betriebssicheren Maschine an der Mayo Klinik in Rochester, Minnesota avancierten (52).

Da die HLM zwei Organe intraoperativ ersetzt, besteht sie aus zwei Hauptteilen. Die Pumpe, die die Funktion des Herzens - und der Oxygenator, der die Funktion der Lunge übernimmt. Nach Heparinesierung wird von der Pumpe das sauerstoffarme Patientenblut über eine venöse Kanüle, die in die Hohlvene, den rechten Vorhof oder bei den minimal-invasiven Eingriffen in die Vena femoralis gelegt wird, entnommen und über Sauger das Blut aus dem Operationsfeld gesaugt. Dieses Blut wird von der HLM gekühlt oder erwärmt, von dem Oxygenator mit Sauerstoff angereichert und von der Pumpe über eine arterielle Kanüle, die in die Aorta ascendens bzw. Arteria femoralis bei den minimal-invasiven Eingriffen liegt, zurückgepumpt.

Eine Unterkühlung des Patienten kann von der HLM durch die Kühlung des Blutes beibehalten werden. Dadurch kann die Körpertemperatur auf bis zu 28°C gesenkt werden. Die Reduktion der Temperatur des Patientenkörpers verlangsamt den körpereigenen Basalmetabolismus und verringert den Sauerstoffbedarf. Kurz vor dem Abgehen von der HLM wird der Patient wieder erwärmt.

Im Vergleich zur ECMO ist die HLM ein offenes System, da durch mehrere Sauger das Blut aus dem Operationsfeld in den HLM-Kreislauf geleitet wird. Darüber hinaus besteht die HLM neben dem systemischen Kreislauf, bei dem Patientenblut oxygeniert wird, aus einem getrennten Kardioplegiekreislauf, durch den eine Flüssigkeit ins Herz gepumpt wird um das Herz zum Stillstand zu

bringen. Dadurch wird zusätzlich der Tod des Herzmuskels verhindert, da die Kardioplegieflüssigkeit oxygeniertes Blut enthält.

Grundsätzlich ist die HLM indiziert bei Operationen, bei denen das Herz geöffnet werden muss und wenn Schwierigkeiten bestehen am schlagenden Herzen zu operieren. Auch bei Lungenoperationen, bei denen es nicht möglich ist die Beatmung des Patienten weiterzuführen wird die HLM eingesetzt.

Beispielsweise kommt die HLM bei folgenden Operationen zum Einsatz:

- Korrektur von angeborenen Herzfehlern
- Verschluss eines Atrium- und Ventrikelseptumdefektes
- Myokardrevaskularisation
- Herzklappeneingriffe z.B. Klappenrekonstruktion und Ersatz
- LVAD-Implantation
- Herz- und Lungentransplantation
- Eingriffe an der Aorta ascendens und Bogen z.B. bei Aneurysma und Dissektion
- Eingriffe an den pulmonalen Gefäßen z.B. Thrombektomie

Aufgrund des Kontaktes vom Blut mit der künstlichen Oberfläche des HLM-Kreises, des kontinuierlichen Flusses, der Hypothermie und Antikoagulation werden alle Organe des Patientenkörpers beeinträchtigt.

Die Blutgerinnung im HLM-Kreislauf führt zur Verstopfung des Kreislaufs oder zu multiplen Infarkte verschiedener Körperorgane durch Embolien, wenn Blutgerinnsel in den Patientenkreislauf kommen.

Bei der HLM gibt es Komplikationen, die das Leben des Patienten in Gefahr bringen könnten. Diese sind unter anderem Blutung, Hämolyse, Entzündungen, Flüssigkeits- und Elektrolytungleichgewichte, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Nierenversagen, abdominelle, neurologische und neuropsychiatrische Komplikationen (53).

Zu den neurologischen Komplikationen gehören Schlaganfälle, Desorientierung, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Agitation, Verwirrung, transitorische ischämische Attacke, Stupor und Krampfanfälle (54, 55). Die meisten Schlaganfälle werden von chirurgischer Behandlung der Aorta, Hypothermie und Embolien, die während der Kanülierung auftreten, verursacht (56, 57). Das Risiko der neurologischen Komplikationen steht im direkten Zusammenhang mit der Dauer der extrakorporalen Zirkulation (54).

Aufgrund der Hypothermie werden Katecholamine freigesetzt. Diese können zu einer Vasokonstriktion und einem postoperativ erhöhten Blutdruck führen (58).

Die Antikoagulation, Zerstörung der Thrombozyten die direkt mit dem Kontakt des Blutes mit der künstlichen Oberfläche des HLM-Kreises zusammenhängt, sowie Thrombozytopenie ausgelöst von der Thrombozytenaggregation, sind für die Blutungskomplikationen zuständig (56, 57, 58).

Die postoperativen abdominellen Komplikationen nach einer HLM beinhalten paralytischer Ileus, gastrointestinale Blutung, gastroduodenale Perforation, Cholezystitis, hepatische Dysfunktion und ischämische Darmkrankheit (59).

1.6. Ziele der Arbeit

Immer wieder wird die LVAD-Implantation bei Patienten, die davor zur kurzfristigen Zeitüberbrückung eine VA-ECMO-Unterstützung erhielten diskutiert, weil es bekannt ist, dass das Outcome dieser Patientengruppe nach der LVAD-Implantation sehr schlecht ist.

Die LVAD-Implantation wird routinemäßig mit Einsatz der HLM durchgeführt. Jedoch können die möglichen Komplikationen der HLM einschließlich der Blutung, Thrombose, Embolie, Arrhythmie und neurologischen Störungen Multi-Organ-Versagen exazerbieren und den Verbrauch von Blutprodukten, vor allem bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, erhöhen.

Das Ziel dieser Studie ist der Vergleich des Outcomes der Patienten, die LVAD-Implantation nach VA-ECMO mit (HLM-Gruppe) und ohne Einsatz der HLM (ohne HLM-Gruppe) erhielten. Mit dieser Studie möchten wir herausfinden, ob es von Vorteil ist LVAD ohne Einsatz der HLM zu implantieren. Wir wissen durch viele Studien, dass der HLM-Anschluss zu eventuellen Komplikationen führen könnte. Die häufigsten Komplikationen sind neurologische Störungen und Blutung, die mit einem erhöhten Verbrauch von Blutprodukten einhergeht.

Cite this article as: Abdeen MSKM, Albert A, Maxhera B, Hoffmann T, Petrov G, Sixt S *et al.* Implanting permanent left ventricular assist devices in patients on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: do we really need a cardiopulmonary bypass machine? *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; doi:10.1093/ejcts/ezw073.

Implanting permanent left ventricular assist devices in patients on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: do we really need a cardiopulmonary bypass machine?[†]

Muhammad S.K.M. Abdeen^a, Alexander Albert^a, Bujar Maxhera^a, Till Hoffmann^b, Georgi Petrov^a, Stephan Sixt^c, Elisabeth Roussel^b, Ralf Westenfeld^d, Artur Lichtenberg^a and Diyar Saeed^{a,*}

^a Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital of Düsseldorf, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany

^b Institute for Hemostaseology, Haemotherapy and Transfusion Medicine, University Hospital of Düsseldorf, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany

^c Clinic for Anesthesiology, University Hospital of Düsseldorf, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany

^d Division of Cardiology, Pulmonology, and Vascular Medicine, University Hospital of Düsseldorf, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany

* Corresponding author. Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital of Düsseldorf, Heinrich-Heine University, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Germany. Tel: +49-211-8118331; fax: +49-211-8118333; e-mail: diyar.saeed@med.uni-duesseldorf.de (D. Saeed).

Received 28 December 2015; received in revised form 2 February 2016; accepted 11 February 2016

Abstract

OBJECTIVES: Selected patients who failed to be weaned off temporary veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) support may be considered for long-term left ventricular assist devices (LVADs). Activation of the systemic inflammatory response due to the cardiopulmonary bypass (CPB) machine and its associated deleterious effects on the coagulation system have been well documented. The aim of the study was to compare the outcome of patients receiving VAD on VA-ECMO with patients who were converted to CPB at the time of VAD implantation.

METHODS: Data of patients undergoing LVAD implantation between January 2010 and September 2015 were retrospectively reviewed. Inclusion criteria were patients with prior VA-ECMO. Perioperative characteristics and postoperative outcome of patients who received LVAD after VA-ECMO with (CPB group) or without CPB (no-CPB group) were compared.

RESULTS: A total of 110 permanent VADs were implanted during this time frame. Forty patients had VA-ECMO prior to VAD implantation and met the inclusion criteria. The CPB was used in 23 patients and 17 patients received VAD on VA-ECMO without using CPB. The preoperative characteristics of the patients were comparable except for lower body mass index, higher international normalized ratio (INR) and higher rate of preoperative intra-aortic balloon pump usage in the CPB group ($P = 0.035$, 0.008 and 0.003 , respectively). The incidence of postoperative right VAD implantation and survival rate was comparable between both groups. However, the chest tube blood loss and amount of blood product usage was higher in the CPB group. The total blood loss in the first 24 h after surgery (2469 ± 2067 vs 1080 ± 941 ml, $P = 0.05$) and number of units of intraoperative fresh frozen plasma administered (4 ± 3 vs 1 ± 2 , $P = 0.02$) remained higher in the CPB group even after adjustment for differences in preoperative INR value by propensity score matching.

CONCLUSIONS: This study demonstrates that the CPB machine can be safely omitted when a long-term VAD is implanted on VA-ECMO support. Blood loss in the first 24 h after surgery was less and a significantly lower number of blood products were necessary in these patients compared with patients in whom the CPB machine was used. However, similar survival rates between these two groups were observed.

Keywords: VAD • ECMO • ECLS • CPB • Cardiogenic shock

INTRODUCTION

The implantation of a left ventricular assist device (LVAD) has become the cornerstone in the treatment of patients with end-stage heart failure, either as a bridge to heart transplantation,

temporary treatment until recovery or as a permanent treatment. Meanwhile, the veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) plays a major role in the treatment strategy of patients with cardiogenic shock [1, 2]. It provides cardiorespiratory support that can be used only as a short-term treatment. The primary aim of VA-ECMO implantation is to wean the patient off the ECMO support. However, selected patients who failed to be weaned from VA-ECMO may be considered for long-term LVADs.

[†]Presented at the 29th Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Amsterdam, Netherlands, 3–7 October 2015.

These high-risk patients are usually converted to the cardiopulmonary bypass (CPB) machine at the time of VAD implantation surgery.

On the one hand, CPB has advantages such as lower blood loss in the surgical field, but on the other hand, it may cause serious complications including activation of the systemic inflammatory response with the associated deleterious effects on the coagulation system that can lead to bleeding, thrombosis and embolism with subsequent multiorgan failure and increased blood product transfusion [3]. Since June 2012 we started omitting CPB machine usage for patients on VA-ECMO, who require long-term VAD support unless a simultaneous aortic valve procedure is necessary. A thorough literature search shows a few case series of LVAD implantation on VA-ECMO mainly using older-generation pumps [4, 5]. In this study, we aimed to compare the outcome of patients receiving VAD on VA-ECMO (no-CPB group) with patients who were converted to CPB at the time of VAD implantation (CPB group).

PATIENTS AND METHODS

Patient population

The study protocol was approved by the local University Health Research Ethics Board. Patients undergoing the implantation of permanent VAD between January 2010 and September 2015 were retrospectively reviewed. Inclusion criteria were patients with prior VA-ECMO support. Prior to June 2012, we used to convert all patients to the CPB machine at the time of VAD implantation. Afterwards, we did only few VAD implantations without the CPB machine. Nowadays, we perform all VAD implantation procedures without the CPB machine if the patient is on VA-ECMO prior to VAD implantation. In this study, the outcome of patients who received LVAD after VA-ECMO with the CPB machine (CPB group) was compared with that of patients who were converted to VAD without using the CPB machine (no-CPB group).

Pre-, intra- and postoperative data were considered. All preimplant (prior to VAD) patients' characteristics including renal and liver function tests, blood build, blood gas analysis parameters and catecholamine requirements were evaluated. Postoperative bleeding and administration of blood products as well as end-organ damage and survival were considered as outcome measures.

Surgical procedures and anticoagulation protocol

At the time of surgery, intravenous heparin was administered with target activated clotting time of >400 s in all patients regardless if CPB was used or not. Cell Saver was used in both the CPB and the no-CPB group. All patients except 2 patients with central (VA-ECMO) had peripheral VA-ECMO in place at the time of LVAD implantation. The VA-ECMO cannulas were connected to the CPB machine at the time of surgery for patients who were operated on using the CPB machine (CPB group). Pump implantation was performed in traditional way using a sternotomy approach. For patients in the no-CPB group either sternotomy or a minimally invasive approach (J-sternotomy and anterolateral thoracotomy) approach was used. The cardiac apex was exposed using a deep stitch, which we conventionally used in off-pump bypass surgery procedures. The metal ring was fixed at the cannulation site with continuous non-resorbable sutures. Afterwards, either rapid

pace (170 beat/min) or intravenous adenosine (25 mg) was used and the apical access in the middle of the metal ring was created, the apex cannula was inserted, fixed and de-aired. The outflow graft was anastomosed to the ascending aorta after the application of a side clamp. Under monitoring with transoesophageal echocardiography, the left ventricle and the VAD were de-aired and then the VAD pump was started and the VA-ECMO was slowly weaned. After effective haemostasis, the chest wall was closed. The peripheral VA-ECMO cannulas were then removed. In patients who developed right ventricular (RV) failure, a right VAD (RVAD) was implanted. Indications of RVAD implantation were determined clinically including high central venous pressure >20 mmHg, low pump index, low blood pressure and reduced RV ejection fraction.

Our anticoagulation protocol in patients with VAD includes intravenous heparin starting 24 h following the surgery. The goal activated partial thromboplastin time between the first 24 and 48 h is 40–50 s, between the third and seventh day is 50–60 s and from the seventh day onwards without significant bleeding is 60–80 s. Additionally, 100 mg of acetylsalicylic acid (ASA) was given starting from the first postoperative day. Anticoagulation was withheld in patients with active bleeding. The long-term anticoagulation consists of phenprocoumon and low-dose platelet aggregation inhibitor (ASA 100 mg/day). The first phenprocoumon dose was given after removal of the chest tubes and pacemaker cable. The target international normalized ratio (INR) was 2.0–3.0.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed with SPSS for Windows (Version 22, 2013; IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Demographic and clinical patient characteristics of both groups were compared with Student's *t*-tests for continuous variables and χ^2 tests for categorical variables. Group differences in intraoperative and postoperative variables were evaluated with the same methodology. Fisher's exact test was used for comparisons of categorical variables with a minimum expected cell count of 5 or less in 20% of cases. Survival was estimated using the Kaplan–Meier method. The log-rank test was used to compare survival differences between the groups. Propensity scores were computed by binary logistic regression with CPB usage as an outcome variable and INR value as a covariate. A 1:1 nearest neighbour matching algorithm with a calliper of 0.2 of the standard deviation of the logit of the propensity score was chosen to achieve highest possible representativeness and precision. As 35% of the CPB group and 12% of the no-CPB group did not meet the matching criteria, they were discarded from the adjusted analysis yielding 30 patients (15 patients in CPB group versus 15 patients in no-CPB group). Clinical outcome and differences between matched CPB and no-CPB groups were compared with Student's *t*-tests for continuous variables and χ^2 tests for categorical variables. A *P*-value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 110 permanent VADs were implanted during this time frame. Forty patients with a mean age of 52 ± 12 years had VA-ECMO prior to VAD implantation and met the inclusion criteria. All patients had cardiogenic shock at the time of VA-ECMO implantation and many patients underwent ECMO implantation under cardiopulmonary reanimation. The primary diagnosis was

dilated cardiomyopathy in 12 patients (30%) and ischaemic myopathy in 28 patients (70%). Only five patients (13%) underwent VA-ECMO implantation in the operation theatre after failure to wean from the CPB machine. The mean VA-ECMO support duration prior to permanent VAD implantation was 6 ± 5 days. At the time of permanent VAD implantation, CPB was used in 23 patients with a mean age of 51 ± 12 years. Meanwhile, 17 patients with a mean age of 54 ± 11 years received VAD on VA-ECMO without using CPB ($P = 0.37$). Table 1 gives the preoperative characteristics of the patients. The average VA-ECMO support duration prior to LVAD implantation was 5 ± 4 vs 7 ± 6 days for patients in the CPB versus no-CPB group ($P = 0.45$). None of these patients (CPB

group or no-CPB group) required any simultaneous intracardiac procedures at the time of VAD implantation. The patients' characteristics in both groups were comparable except for a lower body mass index of 23 ± 5 in the CPB group versus 27 ± 7 in the no-CPB group ($P = 0.035$). Furthermore, 43% of the CPB group had intra-aortic balloon pump support prior to LVAD surgery versus none in the no-CPB group ($P = 0.002$). Considering blood chemistry and the rest of the blood work as well as catecholamine requirements prior to LVAD surgery, both groups were comparable except for a higher INR value of 1.3 ± 0.2 in the CPB group compared with 1.1 ± 0.1 in the no-CPB group ($P = 0.003$) (Table 2). Heartware ventricular assist device (HVAD) was used as the LVAD

Table 1: Pre-VAD implantation patients' characteristics

Patients' characteristics	CPB (n = 23) Mean \pm SD, N (%)	No CPB (n = 17) Mean \pm SD, N (%)	P-value ^a
Age (year)	51 ± 12	54 ± 11	0.37
Male gender	17 (74)	14 (82)	0.70
BMI ^a	23 ± 5	27 ± 7	0.03
Diagnosis (ICM)	16 (70)	10 (59)	0.52
Atrial fibrillation	5 (22)	7 (44)	0.17
Diabetes mellitus	10 (43)	4 (25)	0.31
Peripheral vascular disease	1 (4)	1 (6)	1.00
Redo surgery	8 (35)	3 (18)	0.29
VA-ECMO support duration (days)	5 ± 4	7 ± 6	0.45
Haemodialysis prior to surgery	8 (35)	5 (29)	1.00
Preoperative IABP	8 (43)	0 (0)	0.002

BMI: body mass index; ICM: ischaemic cardiomyopathy; VA-ECMO: veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; IABP: intra-aortic balloon pump; VAD: ventricular assist device; CPB: cardiopulmonary bypass; SD: standard deviation.

^aStudent's *t*-test, χ^2 test or Fisher's test as appropriate.

Table 2: Pre-VAD implantation blood gas analysis, renal, liver and inflammatory parameters as well as catecholamine requirements

Parameter	CPB (n = 23) Mean \pm SD, N (%)	No CPB (n = 17) Mean \pm SD, N (%)	P-value ^a
Creatinine (mg/dl)	1.5 ± 1.0	1.0 ± 0.3	0.05
Blood urea nitrogen (mg/dl)	61 ± 34	48 ± 24	0.18
AST (U/l)	259 ± 346	320 ± 631	0.72
ALT (U/l)	240 ± 370	213 ± 552	0.87
Serum bilirubin (mg/dl)	5.2 ± 6.8	2.9 ± 3.3	0.18
aPTT (s)	51 ± 12	44 ± 12	0.06
INR	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.1	0.003
MELD score	20 ± 9	15 ± 9	0.06
Platelet count ($10^3/\mu$ l)	96 ± 51	95 ± 36	0.96
Haemoglobin value (g/dl)	9.9 ± 1.1	9.7 ± 0.9	0.50
WBC count ($10^3/\mu$ l)	11 ± 6	11 ± 3	0.62
CRP (mg/dl)	18 ± 12	17 ± 9	0.86
Lactate value (mg/dl)	2.4 ± 1.7	1.8 ± 1.0	0.17
PH value	7.44 ± 0.08	7.44 ± 0.09	0.91
BE (mmol/l)	1.8 ± 4.3	4.6 ± 4.1	0.06
Norepinephrine (mcg/kg/min)	0.21 ± 0.34	0.08 ± 0.08	0.10
Epinephrine (mcg/kg/min)	0.08 ± 0.22	0.04 ± 0.04	0.38
Milrinon (mcg/kg/min)	0.02 ± 0.08	0.03 ± 0.10	0.83

AST: aspartate transaminase; ALT: alanine transaminase; aPTT: activated partial thromboplastin time; MELD: Model for End-stage Liver Disease; WBC: white blood cell; CRP: C-reactive protein; BE: base excess; VAD: ventricular assist device; CPB: cardiopulmonary bypass; SD: standard deviation; INR: international normalized ratio.

^aStudent's *t*-test, χ^2 test or Fisher's test as appropriate.

Table 3: Intraoperative parameters and postoperative outcome in both groups

Parameter	CPB (n = 23) Mean ± SD, N (%)	No CPB (n = 17) Mean ± SD, N (%)	P-value ^a
Total surgery time	315 ± 113	216 ± 79	0.12
CPB time	155 ± 57	0 ± 0	<0.001
Total chest tube blood loss (24 h)	2069 ± 1759	987 ± 889	0.03
Intraoperative blood transfusion requirement			
PRBC (units)	15 ± 15	8 ± 4	0.03
FFP (units)	8 ± 13	1 ± 2	0.03
Platelets (units)	6 ± 4	4 ± 3	0.18
NovoSeven (mg)	2.8 ± 6.0	0.46 ± 1.1	0.09
Postoperative outcome			
RVAD requirement	17 (74)	11 (65)	0.73
Resternotomy for bleeding	8 (35)	2 (12)	0.14
Respiratory failure	16 (70)	13 (76)	0.73
Renal failure	15 (65)	9 (53)	0.52
Liver failure	11 (48)	8 (47)	1.00

CPB: cardiopulmonary bypass; PRBC: packed red blood cell; FFP: fresh frozen plasma; RVAD: right ventricular assist device; SD: standard deviation.

^aStudent's *t*-test, χ^2 test or Fisher's test as appropriate.

Table 4: Characteristics, intraoperative parameters and postoperative outcome in matched groups

Parameter	CPB (n = 15) Mean ± SD, N (%)	No CPB (n = 15) Mean ± SD, N (%)	P-value ^a
Age (year)	49 ± 13	54 ± 12	0.23
BMI ^a	23 ± 5	26 ± 6	0.20
Creatinine (mg/dl)	1.3 ± 0.7	1.0 ± 0.4	0.30
INR	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.09	0.08
Total chest tube blood loss (24 h)	2469 ± 2067	1080 ± 941	0.05
Intraoperative blood transfusion requirement			
PRBC (units)	11 ± 5	7 ± 4	0.06
FFP (units)	4 ± 3	1 ± 2	0.02
Platelets (units)	5 ± 3	4 ± 2	0.18
NovoSeven (mg)	2.0 ± 5.4	0.55 ± 1.2	0.36

CPB: cardiopulmonary bypass; BMI: body mass index; INR: international normalized ratio; PRBC: packed red blood cell; FFP: fresh frozen plasma; RVAD: right ventricular assist device; SD: standard deviation.

^aStudent's *t*-test, χ^2 test or Fisher's test as appropriate.

in all patients except for 3 patients in the CPB group who became BerlinHeart Excor biventricular assist device (BVAD) (BerlinHeart GmbH, Berlin, Germany), Thoratec paracorporeal ventricular assist device (PVAD) (Thoratec, Inc., Pleasanton, CA, USA) and Thoratec HeartMate II, respectively.

Postoperative complications including RV failure requiring RVAD implantation and other end-organ damage was comparable between the two groups (Table 3). To preclude that the higher amount of bleeding and blood product usage in the CPB group was related to higher preoperative INR value, a propensity score matching was performed. Table 4 shows the results of propensity score matching after adjustment for INR value with 15 patients in each group. The total blood loss in the first 24 h after surgery (2469 ± 2067 vs 1080 ± 941 ml, $P = 0.05$) and the number of units of intraoperative fresh frozen plasma (FFP) required (4 ± 3 vs 1 ± 2, $P = 0.02$) remained higher in the CPB group compared with no-CPB group.

Considering the risk of stroke, 2 patients in the CPB group had perioperative stroke within days after VAD implantation and 1 patient had stroke complications after 31 days of support. In the

no-CPB group, 3 patients developed postoperative stroke (1 ischaemic and 2 intracerebral bleeding). The cerebral bleeding events were related to thrombolysis therapy for pump thrombosis in 1 patient and to phenprocoumon overdose in another patient.

Interestingly, LVAD implantation on VA-ECMO without CPB had no impact on the survival. The survival rate was comparable between both groups ($P = 0.591$) (Fig. 1).

DISCUSSION

The main findings of this study can be summarized as follows:

- (i) Implanting a permanent VAD in a patient with VA-ECMO is feasible without technical issues.
- (ii) Patients undergoing VAD implantation on VA-ECMO have a shorter total procedure time and less total blood loss in the first 24 h after surgery, require lower number of blood products and have a trend towards lower RVAD implantation rate. However, survival rate remains comparable regardless if the

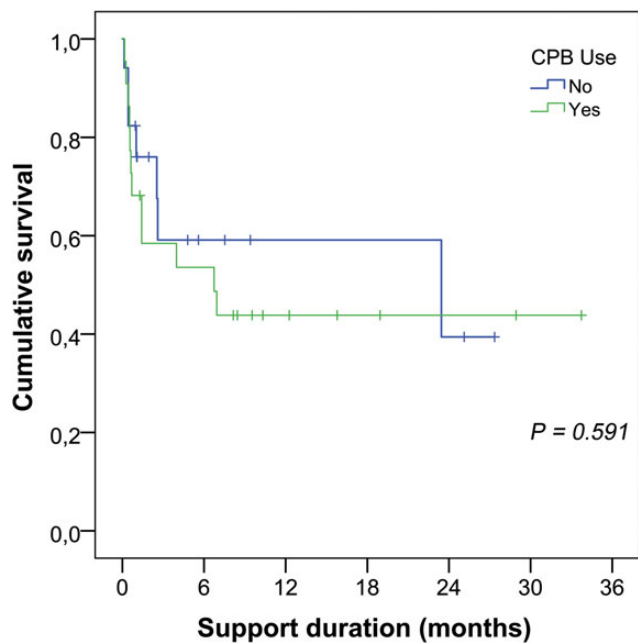


Figure 1: The Kaplan-Meier survival curve of the patients. CPB: cardiopulmonary bypass.

CPB machine was used at the time of VAD implantation surgery or not.

Mechanical circulatory support systems are regarded as a reliable treatment option for patients with end-stage heart failure who are non-responsive to the conventional medical therapies [6–8]. Long-term assist device implantation is inevitable in patients who fail to show adequate recovery of the ventricular function on VA-ECMO considering issues of organ shortage and resulting extended waiting times for heart transplantation. The most challenging task is to adequately select patients for long-term VAD support early after VA-ECMO implantation to avoid unnecessary resource utilization by patients who otherwise may not survive the VAD implantation surgery due to the severity and/or irreversibility of end-organ damage. Basically, the main goal after VA-ECMO implantation at our institution is to wean the patient off the mechanical support. Previous study from our group showed that Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score is among the most reliable parameters predicting outcome after permanent VAD implantation in patients on VA-ECMO [9]. Currently, a VA-ECMO patient is considered for permanent VAD implantation at our institution after failure of the weaning trials from the ECMO and adequate neurological evaluation and in the presence of a low MELD score (<20).

There is a tremendous difference in the characteristics and functional status of patients undergoing VAD implantation after VA-ECMO support [9]. These patients are sicker, and a majority of them have a history of cardiopulmonary reanimation, are on ventilator support prior to VAD surgery, and have the so-called acute lung injury on VA-ECMO with respiratory dysfunction [10], a higher rate of RV dysfunction and most importantly a higher bleeding tendency due to VA-ECMO-induced derangement of the coagulation system. It is therefore intuitive to expect a higher postoperative complication rate in these patients compared with other patients without VA-ECMO at the time of VAD surgery. Any attempt to reduce the intraoperative trauma might be helpful to

prevent the postoperative complications. We believe that performing the surgery on ECMO without CPB may improve the postoperative outcome.

The majority of patients with end-stage heart failure have some degree of mitral and/or tricuspid valve insufficiency at the time of LVAD implantation. Recent studies did not show any advantage of performing mitral and/or tricuspid valve procedures at the time of LVAD implantation [11, 12]. We do not perform mitral and/or tricuspid valve repair procedures for our LVAD candidates. However, it is the policy of our institution to perform aortic valve replacement if there is more than moderate aortic valve insufficiency prior to LVAD implantation. Notably, none of the VA-ECMO patients included in this study had relevant aortic valve insufficiency. Further, all of these patients underwent VAD implantation only and the decision to use CPB was not related to the necessity of performing other intracardiac procedures.

The CPB activates the haemostatic system through contact system stimulation, platelet activation, inflammation and fibrinolysis. The contact system stimulation occurs once the CPB is initiated as the blood flows through the artificial CPB circuit [13, 14]. Contact with artificial materials such as glass, silicone and polyethylene leads to the activation of factor XII to FXIIa, which in turn activates prekallikrein to kallikrein, which activates more FXII and produces bradykinin from high molecular weight kininogens. The elevated bradykinin levels stimulate the secretion of tissue plasminogen activator that plays a major role besides fibrin in increasing the fibrinolytic activity, resulting in a hyperfibrinolytic state [15]. Moreover, the systemic inflammatory response syndrome may occur as a result of CPB [16]. The contact of blood with the CPB circuit activates the leucocytes to bind to it, resulting in more tissue factor expression and thrombin production. Furthermore, the CPB system decreases protein C activation. The platelets bind to the artificial surface of the CPB circuit, resulting in their activation and thrombin formation [17].

Meanwhile, the VA-ECMO system negatively impacts the coagulation system of the patients. Through a complex inflammatory response the VA-ECMO activates the coagulation pathway, thrombin and blood elements including platelets and leucocytes [18]. The red blood cells are mechanically destroyed by the pump and the artificial surface of the circuit [19]. Furthermore, the contact of blood with the ECMO circuit and the shear stresses lead to platelet activation and aggregation via GPIb receptors, resulting in platelet consumption and reduction of the platelet count.

In this study, we were able to show that implanting a VAD system in a patient with VA-ECMO is feasible and has the advantages of minimizing additional blood trauma induced by the CPB circuit. The amount of blood loss is less and a lower total number of blood transfusions were necessary when no CPB circuit was used. It has been well documented that a higher morbidity and mortality rate are well correlated with the number of red blood cell transfusions in cardiac surgery [20, 21]. We should therefore expect lower complication rates when less blood transfusion is required. Notably, the pre-VAD surgery characteristics of the patients in both groups (CPB versus no CPB) were comparable. However, patients in the no-CPB group have also a trend towards a lower rate of RVAD implantation. We might speculate that lower incidence of RVAD use might be also correlated to lower transfusion requirements in the no-CPB group.

Notably, patients in the CPB group had a higher INR rate prior to VAD surgery, possibly due to more extensive liver damage compared with the no-CPB group. Needless to say, this finding *per se* may explain the higher rate of red blood cell transfusion in this

group of patients. However, after propensity score matching and adjusting for the preoperative INR value, the total blood loss in the first 24 h after surgery (2469 ± 2067 vs 1080 ± 941 ml, $P = 0.05$) and the number of intraoperative FFPs required (4 ± 3 vs 1 ± 2 , $P = 0.02$) remained higher in the CPB group compared with the no-CPB group (Table 4). This means that avoiding the CPB circuit seems to be protective against bleeding in these patients. Notably, another possible explanation of the lower bleeding tendency in the no-CPB group might have been related to our learning curve. Back in 2012, our cardiac surgery department with the clinic for anaesthesiology and the haemostaseology department initiated a special pilot project of targeted substitution of blood products and factors based on individual patients' needs. This programme was not available early in our experience. This may also explain higher blood usage early in our experience. Notably, the CPB group included 2 patients with extracorporeal VAD (Berlin Heart Excor and Thoratec PVAD). These pumps are known for their haemolytic and bleeding tendencies. Thorough data inspection of these 2 patients showed preoperative characteristics and post-operative values that are comparable with the rest of the patients in the CPB group. More importantly, these 2 patients were not matched and therefore excluded from Table 4, which includes only propensity-matched patients. Therefore, including these 2 patients in the primary analysis would not influence the study results.

Disadvantages of performing VAD surgery on VA-ECMO include the inability to visually inspect the left ventricle and thereby theoretically increasing the possibility of thromboembolic complications. However, the transoesophageal echocardiogram is nowadays a reliable tool to exclude any relevant thrombus formation within the left ventricle. We obviously consider using CPB once any thrombus is suspected within the left ventricle. The stroke rate was comparable between both groups in our cohort. Other disadvantages include the inability to perform simultaneous valve procedures.

This technique is not new and has been described before with earlier-generation extracorporeal pumps or as anecdotal case reports [4, 5]. Our study includes 40 patients who underwent VAD implantation after VA-ECMO implantation. Moreover, this is to our knowledge the first study comparing the outcome between patients who underwent VAD surgery with or without the use of CPB.

Limitations of this study include the retrospective nature of the study and the number of subjects included. The study includes two sequential different groups of patients. The majority of patients in the CPB group underwent VAD implantation early in our experience. The experience of our group is improving and might *per se* explain the reduced need for blood materials in the no-CPB group.

In conclusion, this study demonstrates that the CPB machine can be safely omitted when a long-term VAD is implanted on VA-ECMO support. Blood loss in the first 24 h after surgery was less and a significantly lower number of blood products were necessary in these patients compared with patients in whom the CPB machine was used. However, no significant difference in the survival rates between these two groups was observed.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- [1] Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ* 2008;17(Suppl. 4):S41-7.
- [2] Wang CH, Chen YS, Ma MH. Extracorporeal life support. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:202-7.
- [3] Welsh KJ, Nedelcu E, Bai Y, Wahed A, Klein K, Tint H *et al.* How do we manage cardiopulmonary bypass coagulopathy? *Transfusion* 2014;54:2158-66.
- [4] Haneya A, Philipp A, Puehler T, Ried M, Hilker M, Zink W *et al.* Ventricular assist device implantation in patients on percutaneous extracorporeal life support without switching to conventional cardiopulmonary bypass system. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1366-70.
- [5] Lebreton G, Nicolescu M, Leger P, Leprince P. Implantation of left ventricular support under extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:e165-7.
- [6] Pagani FD, Aaronson KD, Swaniker F, Bartlett RH. The use of extracorporeal life support in adult patients with primary cardiac failure as a bridge to implantable left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2001;71: S77-81; discussion S82-5.
- [7] 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. *Artif Organs* 2012;36:751-3.
- [8] Saeed D, Arusoglu L, Gazzoli F, Hetzer R, Morshius M, Alloni A *et al.* Results of the European clinical trial of Arrow CorAide left ventricular assist system. *Artif Organs* 2013;37:121-7.
- [9] Maxhera B, Albert A, Ansari E, Godehardt E, Lichtenberg A, Saeed D. Survival predictors in ventricular assist device patients with prior extracorporeal life support: selecting appropriate candidates. *Artif Organs* 2014;38:727-32.
- [10] 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. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:544-9; discussion 549-50.
- [11] Robertson JO, Grau-Sepulveda MV, Okada S, O'Brien SM, Matthew Brennan J, Shah AS *et al.* Concomitant tricuspid valve surgery during implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: a Society of Thoracic Surgeons database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2014;33: 609-17.
- [12] Saeed D, Kidambi T, Shali S, Lapin B, Malaisrie SC, Lee R *et al.* Tricuspid valve repair with left ventricular assist device implantation: is it warranted? *J Heart Lung Transplant* 2011;30:530-5.
- [13] Campbell DJ, Dixon B, Kladis A, Kemme M, Santamaria JD. Activation of the kallikrein-kinin system by cardiopulmonary bypass in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R1059-70.
- [14] Fuhrer G, Gallimore MJ, Heller W, Hoffmeister HE. Studies on components of the plasma kallikrein-kinin system in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Adv Exp Med Biol* 1986;198(Pt B):385-91.
- [15] Brown NJ, Gainer JV, Stein CM, Vaughan DE. Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release in human vasculature. *Hypertension* 1999; 33:1431-5.
- [16] Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715-20.
- [17] van den Goor JM, van Oeveren W, Rutten PM, Tijssen JG, Eijssman L. Adhesion of thrombotic components to the surface of a clinically used oxygenator is not affected by Trillium coating. *Perfusion* 2006;21:165-72.
- [18] McManus ML, Kevy SV, Bower LK, Hickey PR. Coagulation factor deficiencies during initiation of extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1995;126:900-4.
- [19] Gorbet MB, Sefton MV. Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. *Biomaterials* 2004;25:5681-703.
- [20] Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Zhao S, Xu J *et al.* Association between anemia, bleeding, and transfusion with long-term mortality following non-cardiac surgery. *Am J Med* 2015;29:315-23.
- [21] Keeling WB, Binongo J, Sarin EL, Leshnower BG, Chen EP, Lattouf OM *et al.* Predicted risk of mortality, transfusion, and postoperative outcomes in isolated primary valve operations. *Ann Thorac Surg* 2015;101:620-4.

3. Diskussion

Die Implantation eines LVAD-Systems ist bei der Therapie von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz der Grundstein geworden, entweder als Überbrückung bis zur Herztransplantation, als vorübergehende Behandlung bis zur Organerholung oder als endgültige Dauertherapie.

Mittlerweile spielt die VA-ECMO eine sehr wichtige Rolle in der Behandlungsstrategie von Patienten mit kardiogenem Schock (60, 61). Sie bietet eine kardiorespiratorische Unterstützung an, die nur als Kurzzeitbehandlung verwendet werden kann. Das primäre Ziel der VA-ECMO-Implantation ist den Patienten von der ECMO-Unterstützung zu entwöhnen. Allerdings können ausgewählte Patienten, bei denen eine Entwöhnung der ECMO-Unterstützung fehlschlug, für langfristige LVADs in Betracht gezogen werden. Diese Hochrisikopatienten werden in der Regel in die HLM zum Zeitpunkt der LVAD-Implantationschirurgie umgewandelt. Einerseits hat die HLM Vorteile beispielsweise der geringere Blutverlust in das Operationsfeld. Andererseits kann sie zu schweren Komplikationen führen, einschließlich der Aktivierung der systemischen Entzündungsreaktion mit den damit verbundenen nachteiligen Wirkungen auf das Gerinnungssystem. Diese können zur Blutung, Thrombose und Embolie mit anschließendem Multiorganversagen und erhöhtem Verbrauch von Blutprodukten führen (62). Seit Juni 2012 meiden wir den Gebrauch der HLM bei den Patienten mit VA-ECMO, die eine langfristige VAD-Unterstützung erfordern, es sei denn, es ist ein gleichzeitiger Aortenklappeneingriff notwendig. Eine gründliche Literaturrecherche zeigt, dass es wenige Fallserien von LVAD-Implantationen mit VA-ECMO gibt, bei denen jedoch hauptsächlich Pumpen älterer Generationen verwendet wurden (63, 64).

In dieser Studie wurden die Daten von den Patienten, denen ein LVAD zwischen Januar 2010 und September 2015 implantiert wurde, retrospektiv überprüft. Das Einschlusskriterium war, dass Patienten zu einem früheren Zeitpunkt eine VA-ECMO erhalten hatten. Die perioperativen Merkmale sowie die postoperativen Ergebnisse der Patienten, die LVAD-Implantation nach VA-ECMO mit der HLM (HLM-Gruppe) und ohne HLM (ohne-HLM-Gruppe) bekamen, wurden verglichen.

Die prä-, intra- und postoperativen Daten wurden gesammelt. Alle Prä-Implantation (vor LVAD) Patientencharakteristika, einschließlich Nieren- und Leberfunktionstests, Blutbild, Blutgasanalyse und Katecholaminbedarf wurden ausgewertet. Die Nachblutungen, die Verabreichung von Blutprodukten sowie die Endorganschäden und das Überleben wurden als Outcome betrachtet.

Insgesamt wurden 110 LVADs in diesem Zeitrahmen implantiert. Vierzig Patienten mit einem mittleren Alter von 52 ± 12 Jahren hatten eine VA-ECMO vor der LVAD-Implantation und erfüllten damit das Einschlusskriterium. Alle Patienten hatten einen kardiogenen Schock zum Zeitpunkt der VA-ECMO-Implantation und viele Patienten bekamen eine ECMO-Implantation bei kardiopulmonaler Reanimation. Die primäre Diagnose war bei 12 Patienten (30%) eine dilatative - und bei 28 Patienten (70%) eine ischämische Kardiomyopathie. Nur fünf Patienten (13%) erhielten eine VA-ECMO-Implantation im Operationssaal bei erfolgloser Entwöhnung von der HLM. Die mittlere VA-ECMO-Unterstützungsdauer vor der LVAD-Implantation betrug 6 ± 5 Tage. Zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation, wurde die HLM bei 23 Patienten mit einem mittleren Alter von 51 ± 12 Jahren verwendet. Es erhielten 17 Patienten mit einem mittleren Alter von 54 ± 11 Jahren eine LVAD-Implantation bei VA-ECMO ohne HLM ($P = 0,37$).

Die durchschnittliche VA-ECMO-Unterstützungsdauer vor der LVAD-Implantation betrug 5 ± 4 Tage für die Patienten in der HLM-Gruppe versus 7 ± 6 Tage für die Patienten in der ohne-HLM-Gruppe ($p = 0,45$). Keiner von diesen Patienten (HLM-Gruppe oder ohne-HLM-Gruppe) benötigte zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation einen gleichzeitigen intrakardialen Eingriff. Die Patientencharakteristika waren in beiden Gruppen, bis auf einen niedrigeren Body-Mass-Index von 23 ± 5 in der HLM-Gruppe versus 27 ± 7 in der ohne-HLM-Gruppe ($p = 0,035$), vergleichbar. Darüber hinaus hatten 43% der HLM-Gruppe intraaortale Ballonpumpenunterstützung vor der LVAD-Implantation versus keine in der ohne-HLM-Gruppe ($p = 0,002$). Mit Rücksicht auf die Blutchemie und den Rest der Blutwerte sowie Katecholaminbedarf vor der LVAD-Implantation waren beide Gruppen vergleichbar, außer einem höheren INR-Wert von $1,3 \pm 0,2$ in der HLM-Gruppe versus $1,1 \pm 0,1$ in der ohne-HLM-Gruppe ($P = 0,003$).

Das Heartware Herzunterstützungssystem (HVAD) wurde als LVAD bei allen Patienten verwendet, außer bei 3 Patienten in der HLM-Gruppe, die stattdessen Berlin Heart Excor biventrikuläre Unterstützungssystem (BiVAD) (Berlin Heart GmbH, Berlin, Deutschland), Thoratec parakorporalen Herzunterstützungssystem (PVAD) (Thoratec, Inc., Pleasanton, CA, USA) und Thoratec Heartmate II bekamen. Postoperative Komplikationen, einschließlich einer RVAD-Implantationsbedürftigen RV-Insuffizienz und anderer Endorganschäden waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar.

Um auszuschließen, dass die höheren Mengen von Blutungen und der vermehrte Verbrauch von Blutprodukten in der HLM-Gruppe sich auf den höheren präoperativen INR-Wert bezogen, wurde ein Propensity-Score-Matching durchgeführt.

Der Gesamtblutverlust in den ersten 24 Stunden nach der Operation (2469 ± 2067 versus 1080 ± 941 ml, $P = 0,05$) und die Anzahl der Einheiten der intraoperativ benötigten Fresh Frozen Plasma (FFP) (4 ± 3 vs. 1

± 2 , $P = 0,02$) blieben in der HLM-Gruppe höher im Vergleich zur ohne-HLM-Gruppe. Die Überlebensrate beider Gruppen war vergleichbar ($p = 0,591$).

Die mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme werden als eine zuverlässige Therapieoption für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die auf die herkömmlichen medikamentösen Therapien nicht ansprechen, angesehen (65-67). Eine Langzeit-Unterstützungssystemimplantation ist unvermeidbar bei Patienten, die bei VA-ECMO keine ausreichende Erholung der Herzfunktion zeigen unter Berücksichtigung der Probleme des Organmangels und daraus resultierende verlängerte Wartezeiten für die Herztransplantation. Die herausforderndste Aufgabe ist Patienten für die langfristige LVAD-Unterstützung früh nach der VA-ECMO-Implantation adäquat auszuwählen, um die unnötige Ressourcennutzung durch Patienten, die sonst nicht die LVAD-Implantation aufgrund der Schwere und / oder Irreversibilität der Endorganschäden überleben könnten, zu vermeiden. Grundsätzlich ist das Hauptziel nach VA-ECMO-Implantation in unserer Einrichtung die Patienten vor der mechanischen Unterstützung zu entwöhnen. Eine vorherige Studie von unserer Arbeitsgruppe zeigte, dass der Model of End-Stage Liver Disease (MELD) Score einer der zuverlässigsten Parameter ist, um das Ergebnis nach permanenter LVAD-Implantation bei Patienten mit VA-ECMO vorherzusagen (68). Derzeitig wird ein VA-ECMO-Patient zur dauerhaften LVAD-Implantation nach dem Versagen der Entwöhnungsversuche von der ECMO und bei angemessener neurologischer Beurteilung und in Gegenwart eines niedrigen MELD-Scores (<20) in unserer Institution betrachtet.

Es gibt einen gewaltigen Unterschied in den Eigenschaften und im funktionellen Status von Patienten, die LVAD-Implantation nach VA-ECMO-Unterstützung bekamen (68). Diese Patienten sind kränker und die meisten von ihnen wurden in der Vergangenheit reanimiert, sind auf künstliche Beatmung vor der LVAD-Implantation, und haben die so genannte akute Lungeninsuffizienz bei VA-ECMO mit respiratorischer Dysfunktion (69), eine höhere Rate von RV-Dysfunktion und vor allem eine höhere Blutungsneigung aufgrund der VA-ECMO-induzierte Störung des Gerinnungssystems. Es ist daher eine höhere intuitive postoperative Komplikationsrate bei diesen Patienten im Vergleich zu anderen Patienten ohne VA-ECMO zum Zeitpunkt der LVAD-Operation zu erwarten. Jeder Versuch, das intraoperative Trauma zu verringern, könnte hilfreich sein, um die postoperativen Komplikationen zu verhindern. Die LVAD-Implantation unter ECMO ohne HLM könnte das postoperative Ergebnis verbessern.

Die Mehrheit der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz haben ein gewisses Maß an Mitral- und / oder Trikuspidalklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation. Aktuelle Studien zeigten keinen Vorteil des Durchführens von Mitral- und/oder Trikuspidalklappeneingriffe zum Zeitpunkt der LVAD Implantation (70, 71). Wir führen keine Mitral und/oder Trikuspidalklappenreparatureingriffe für unsere

LVAD Kandidaten. In unserer Institution wird jedoch ein Aortenklappenersatz durchgeführt, wenn mehr als eine moderate Aortenklappeninsuffizienz vor der LVAD-Implantation vorliegt. Bemerkenswert ist, dass keiner der VA-ECMO Patienten in dieser Studie eine relevante Aortenklappeninsuffizienz hatte. Darüber hinaus unterzogen sich alle diese Patienten nur einer LVAD-Implantation und die Entscheidung die HLM zu verwenden war nicht mit der Notwendigkeit der Durchführung anderer intrakardialer Eingriffe verbunden.

Die HLM aktiviert das hämostatische System durch die Stimulation des Kontaktsystems, die Thrombozytenaktivierung, Entzündung und Fibrinolyse. Die Stimulation des Kontaktsystems erfolgt, sobald die HLM eingeleitet wird, wenn das Blut durch den künstlichen HLM-Kreis fließt (72, 73). Der Kontakt mit künstlichen Materialien wie Glas, Silicon und Polyethylen führt zu der Aktivierung von Faktor XII zu FXIIa, das wiederum Präkallikrein ins Kallikrein umwandelt, das mehr FXII aktiviert und Bradykinin aus hochmolekularen Kininogen produziert. Der erhöhte Bradykininspiegel stimuliert die Sekretion von Gewebe-Plasminogen-Aktivator, der neben Fibrin eine wichtige Rolle dabei spielt, die fibrinolytische Aktivität zu steigern, was zu einem hyperfibrinolytischen Zustand führt (74). Darüber hinaus kann das systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) als eine Folge der HLM auftreten (75). Der Kontakt von Blut mit der fremden Oberfläche des HLM-Kreises führt zu einer Immunreaktion, bei der die Leukozyten aktiviert werden, was zu vermehrter Gewebefaktor-Expressionen und zur Thrombinproduktion führt. Darüber hinaus verringert das HLM-System die Aktivierung des C-Proteins. Die Plättchen binden an die künstliche Oberfläche des HLM-Kreises, was deren Aktivierung und Thrombinproduktion bedingt (76).

Mittlerweile hat das VA-ECMO-System auf das Gerinnungssystem des Patienten eine negative Auswirkung. Durch eine komplexe Entzündungsreaktion aktiviert die VA-ECMO die Koagulationsleitungsbahn, das Thrombin und die Blutelemente, einschließlich der Thrombozyten und die Leukozyten (77). Die roten Blutkörperchen werden mechanisch von der Pumpe und künstlichen Oberfläche des Kreises zerstört (78). Darüber hinaus löst der Kontakt von Blut mit dem ECMO-Kreis und die Schubspannungen die Plättchenaktivierung und Aggregation via GPIIb-Rezeptoren aus, was zu dem Plättchenverbrauch und der Verringerung der Thrombozytenzahl führt.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass eine LVAD-Implantation bei Patienten mit VA-ECMO möglich ist und aufgrund des geringeren Bluttraumas durch den HLM-Kreis Vorteile hat. Der Blutverlust ist vermindert und eine geringere Gesamtzahl von Bluttransfusionen war notwendig, wenn kein HLM-Kreis benutzt wurde. Es wurde dokumentiert, dass eine höhere Morbidität und Sterblichkeit mit der Zahl der Transfusionen der roten Blutkörperchen in der Herzchirurgie korrelieren (79, 80). Daher sollten geringere

Komplikationsraten erwartet werden, wenn weniger Bluttransfusionen erforderlich sind. Bemerkenswerterweise waren die Patienteneigenschaften vor der LVAD-Implantation in beiden Gruppen (HLM versus ohne-HLM) vergleichbar. Allerdings haben Patienten in der ohne-HLM-Gruppe auch eine Tendenz zu einer niedrigeren RVAD-Implantationsrate. Man könnte spekulieren, dass eine geringere Inzidenz vom RVAD-Einsatz in der ohne-HLM-Gruppe auch mit niedrigerem Transfusionsbedarf korreliert sein könnte.

Beachtenswert ist, dass Patienten in der HLM-Gruppe eine höhere INR Rate vor der LVAD-Implantation hatten, möglicherweise aufgrund umfangreicher Leberschäden im Vergleich zu der ohne-HLM-Gruppe. Dieses Ergebnis lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der höheren Rate von Bluttransfusionen in dieser Gruppe erklären. Doch nach der Anpassung des Propensity-Scores und Einstellung des präoperativen INR-Wertes, blieben der Gesamtblutverlust in den ersten 24 Stunden nach der Operation (2469 ± 2067 versus 1080 ± 941 ml, $P = 0,05$) und die Anzahl der intraoperativ erforderlichen FFPs (4 ± 3 versus 1 ± 2 , $P = 0,02$) höher in der HLM-Gruppe als in der ohne-HLM-Gruppe. Dies bedeutet, dass die Vermeidung des HLM-Kreises bei diesen Patienten vor Blutungen schützend zu sein scheint. Eine weitere mögliche Erklärung für die geringere Blutungsneigung in der ohne-HLM-Gruppe könnte auf die Lernkurve bezogen sein. Im Jahr 2012 initiierte die Klinik für Herzchirurgie zusammen mit der Klinik für Anästhesiologie und der Abteilung für Hämostaseologie am Universitätsklinikum Düsseldorf ein spezielles Pilotprojekt für eine gezielte Substitution von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren, die auf individuellen Bedürfnissen der Patienten basiert. Da dieses Pilotprojekt zwei Jahre nach Beginn dieser Arbeit eingeführt wurde, könnte dies erklären warum Patienten vorher einen höheren Verbrauch an Blutprodukten hatten. Auffallend ist, dass die HLM-Gruppe 2 Patienten mit extrakorporalen LVAD (Berlin Heart Excor und Thoratec PVAD) enthielt. Diese Pumpen sind für ihre hämolytischen und Blutungsneigungen bekannt. Eine gründliche Daten Inspektion dieser zwei Patienten zeigte präoperative Eigenschaften und postoperative Werte, die mit dem Rest der Patienten in der HLM-Gruppe vergleichbar sind. Noch wichtiger ist, dass diese zwei Patienten nicht gematcht waren und daher aus den gematchten Patientengruppen ausgeschlossen wurden, da hier nur Propensity-Score-gematchte Patienten eingeschlossen wurden. Daher würde es die Studienergebnisse nicht beeinflussen, wenn diese zwei Patienten in der primären Analyse eingeschlossen würden.

Nachteile der Durchführung der LVAD-Implantation bei VA-ECMO schließt die Unfähigkeit den linken Ventrikel visuell zu untersuchen ein und dadurch theoretisch die Möglichkeit thromboembolische Komplikationen zu erhöhen. Jedoch ist die transösophageale Echokardiographie heutzutage ein zuverlässiges Gerät um jede relevante Thrombusbildung innerhalb des linken Ventrikels auszuschließen. Die HLM wird, sobald irgendein Thrombus innerhalb des linken Ventrikels vermutet wird, eingesetzt. Die

Schlaganfallrate war zwischen den beiden Gruppen in der Kohorte vergleichbar. Ein anderer Nachteil ist die Unfähigkeit simultane Klappeneingriffe durchzuführen.

Diese Technik ist nicht neu und wurde vorher mit früher Generation der extrakorporalen Pumpen oder als anekdotische Kasuistiken beschrieben (63, 64). Diese Studie umfasst 40 Patienten, die LVAD-Implantation nach VA-ECMO-Implantation bekamen. Außerdem ist diese die erste Studie, bei der die Ergebnisse der Patienten, die LVAD-Implantation mit oder ohne HLM bekamen, verglichen werden.

Einschränkungen dieser Studie sind die retrospektive Natur der Studie und die Anzahl der eingeschlossenen Probanden. Die Studie umfasst zwei sequenzielle verschiedene Gruppen von Patienten. Die Mehrheit der Patienten in der HLM-Gruppe unterzog sich einer LVAD-Implantation früh in dieser Studie. Die Erfahrung unserer Arbeitsgruppe verbessert sich und das könnte per se den reduzierten Bedarf an Blutprodukten in der ohne-HLM-Gruppe erklären.

Schlussfolgerungen

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Eine LVAD-Implantation bei einem Patienten mit VA-ECMO und ohne HLM ist ohne technische Schwierigkeiten möglich.
2. Die Patienten, die eine LVAD-Implantation bei VA-ECMO ohne HLM bekamen, haben eine kürzere Gesamteingriffszeit, insgesamt weniger Blutverlust in den ersten 24 Stunden nach der Operation und erfordern eine geringere Anzahl von Blutprodukten.
3. Es gibt einen Trend zu einer niedrigeren Rate der RVAD-Implantation in der ohne-HLM-Gruppe aber die Überlebensrate bleibt vergleichbar unabhängig davon, ob die HLM während der LVAD Implantationschirurgie verwendet wurde oder nicht.

Abschließend zeigt diese Studie, dass die HLM sicher ausgelassen werden kann, wenn ein langfristiges LVAD bei VA-ECMO-Unterstützung implantiert wird. Der Blutverlust in den ersten 24 Stunden nach der Operation war weniger und eine deutlich geringere Anzahl von Blutprodukten war notwendig bei diesen Patienten, im Vergleich zu Patienten, bei denen die HLM verwendet wurde. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate zwischen den beiden Gruppen beobachtet.

4. Literatur- und Quellenverzeichnis

- (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) Diabetes Gesundheitsbericht 2013/ S. 63 und Herzwochen im November 2013.
- (4) The Criteria Committee of the New York Heart Association. (1994). Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. (9th ed.). Boston: Little, Brown & Co. pp. 253–256.
- (5) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):e1-e90.
- (6) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37(27): 2129–200
- (7) Bartlett R. Extracorporeal life support for cardiopulmonary failure. Curr Probl Surg 1990;27:621.
- (8) Kurusz M, Zwischenberger JB. Logistics of an ECMO programme. Perfusion 1991;6(3):175-81.
- (9) J. D. Hill, T. G. O'Brien, J. J. Murray u. a.: Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shocklung syndrome). In: N Engl J Med. 286, 1972, S. 629. PMID 5060491.
- (10) H. D. Schulte, W. Bircks, R. Dudziak: Preliminary results with the Bramson membrane lung. (Also report of a successful, clinical long-term perfusion). In: Thoraxchir Vask Chir. 20, 1972, S. 54–59. PMID 4537173
- (11) W. R. Thies, M. Breulmann, U. Lenhsen u. a.: Pulmonary function during a 10-day successful extracorporeal CO₂ elimination in acute respiratory failure. Case report. In: Der Anaesthesist. 34, Apr 1985, S. 197–202. PMID 3923858.

- (12) ECMO-System von Maquet GmbH (Rastatt, Deutschland)
- (13) Suchyta MR, Orme JF, Morris AH: The changing face of organ failure in ARDS. *Chest*; 2003.
- (14) ELSO Adult Respiratory Failure Supplement to the ELSO General Guidelines, Version 1.3, December 2013.
- (15) Peek GJ, Mugford M, Tiruvaipati R, et al; for the CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2009 Sep 15.
- (16) Madershahian N, Nagib R, Wippermann J, et al. A simple technique of distal limb perfusion during prolonged femoro-femoral cannulation. *J Card Surg* 2006;21:168-9.
- (17) George Makdisi and I-wen Wang. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis.* 2015 Jul; 7(7): E166–E176. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17.
- (18) Bartlett RH, Gattinoni L.. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:534-40. [PubMed]
- (19) Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004;240:595-605; discussion 605-7.
- (20) Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888-95.
- (21) Mehta A, Ibsen LM.. Neurologic complications and neurodevelopmental outcome with extracorporeal life support. *World J Crit Care Med* 2013;2:40-7.
- (22) ELSO Adult Cardiac Failure Supplement to the ELSO General Guidelines, Version 1.3, December 2013.
- (23) Chen B, Chang YM. CPR with assisted extracorporeal life support. *Lancet*. 2008 Nov.
- (24) Strüber M, Meyer AL, Malehsa D et al.: Situation der Herztransplantation und Weiterentwicklung von Kunstherzen. *Dtsch Ärztebl Int* 2009.
- (25) HeartWare HVAD von ©Heartware International

- (26) DEBAKEY, M. E. (1971): Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. In: *Am. J. Cardiol.* 27 (1), S. 3–11.
- (27) Portner PM, Oyer PE, McGregor CGA et al. First human use of an electrically powered implantable ventricular assist system. *Int J Artif Organs* 1985; 9:36.
- (28) DR Wheeldon, PGM Jansen and PM Portner Baxter Novacor Division, Oakland, CA et al. The Novacor electrical implantable left ventricular assist system. *Perfusion* 2000; 15: 355–361.
- (29) "Heart Pump Progress Announced - A promising step in artificial heart technology". *Children's Today* (March): 1,5. 19 March 1988.
- (30) 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
- (31) 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.
- (32) Debakey M E. A miniature Implantable axial flow ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.*1999.
- (33) 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.
- (34) Nguyen DQ, Thourani VH. Third-generation continuous flow left ventricular assist devices. *Innovations (Phila).* 2010 Jul-Aug;5(4):250-8.
- (35) Lima E. Rodriguez, M.D.; Erik E. Suarez, M.D.; Matthias Loebe, M.D., Ph.D.; Brian A. Bruckner, M.D. et al. Ventricular Assist Devices (VAD) Therapy: New Technology, New Hope? *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2013 Jan-Mar; 9(1): 32–37.
- (36) Luca Botta, Benedetta De Chiara, Francesca Macera, Aldo Cannata, Alessandro Costetti, Alessandra Voltolini, Antonella Moreo, Manlio Cipriani, Maria Frigerio & Claudio Francesco Russo (2017) HeartWare-HVAD for end-stage heart failure: a review of clinical experiences with ≥ 50 patients, *Expert Review of Medical Devices*, 14:6, 423-437, DOI: 10.1080/17434440.2017.1325318.
- (37) Zimpfer D, Netuka I, Schmitto JD, et al. Multicentre clinical trial experience with the HeartMate 3 left ventricular assist device: 30-day outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:548-54. 10.1093/ejcts/ezw169.

- (38) Paul Mohacsi, Mario Stalder, Michele Martinelli, Thierry Carrel et al. Herztransplantation und mechanische Kreislaufunterstützung Aktueller Stand und Perspektiven (Teil 2). Schweiz Med Forum 2011;11(6):98–102
- (39) McMurray, John J. V.; Adamopoulos, Stamatis; Anker, Stefan D.; Auricchio, Angelo; Böhm, Michael; Dickstein, Kenneth et al. (2012): ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: European journal of heart failure 14 (8), S. 803–869. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105.
- (40) Califano S, Pagani FD, Malani PN. Left ventricular assist device-associated infections. Infect Dis Clin North Am 2012;26:77-87.
- (41) Mihalis Argiriou, Styliani-Maria Kolokotron, Timothy Sakellaridis, Orestis Argiriou, Christos Charitos, Paul Zarogoulidis, Nikolaos Katsikogiannis, Ioanna Kougioumtzi, Nikolaos Machairiotis, Theodora Tsiouda, Kosmas Tsakiridis, Konstantinos Zarogoulidis. Right heart failure post left ventricular assist device implantation. J Thorac Dis. 2014 Mar; 6(Suppl 1): S52–S59. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.10.26.
- (42) Kurien S, Hughes KA. Anticoagulation and bleeding in patients with ventricular assist devices: walking the tightrope. AACN Adv Crit Care. 2012;23:91-8.
- (43) Krishan K, Nair A, Pinney S, Adams D, Anyanwu AC. Low incidence of bleeding related morbidity with left ventricular assist device implantation in the current era. Artif Organs. 2012;36:746-51.
- (44) Backes D, van den Bergh WM, van Duijn AL, Lahpor JR, van Dijk D, Slooter AJ. Cerebrovascular complications of left ventricular assist devices. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jun 1. [Epub ahead of print]
- (45) Meineri M, Van Rensburg AE, Vegas A. Right ventricular failure after LVAD implantation: prevention and treatment. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2012;26:217-29.
- (46) Ayan Sen, Joel S. Larson, Kianoush B. Kashani, Stacy L. Libricz, Bhavesh M. Patel, Pramod K. Guru, Cory M. Alwardt, Octavio Pajaro, J. Christopher Farmer. Mechanical circulatory assist devices: a primer for critical care and emergency physicians. Crit Care. 2016; 20: 153. Published online 2016 Jun 25. doi: 10.1186/s13054-016-1328-z.

- (47) 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.
- (48) Schmack, B., Weymann, A., Ruschitzka, F. et al.: Successful support of biventricular heart failure patients by new EXCOR® Adult pumps with bileaflet valves: a prospective study. *Clin Res Cardiol* (2018) 107: 413. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1200-4>
- (49) Gianluca Torregrossa, Anelechi Anyanwu, Fabio Zucchetta, Gino Gerosa. SynCardia: the total artificial heart. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014 Nov; 3(6): 612–620. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.11.07.
- (50) Zimmer, Heinz-Gerd (September 2003). "The heart-lung machine was invented twice--the first time by Max von Frey". *Clinical cardiology.* 26 (9): 443–5.
- (51) Cohn LH (May 2003). "Fifty years of open-heart surgery". *Circulation.* 107 (17): 2168–70.
- (52) "John Kirklin Cardiac Surgery Pioneer Dead at Age 86." (April 23, 2004) University of Alabama at Birmingham. press release.
- (53) Andréia Cristina Passaroni, Marcos Augusto de Moraes Silva, Winston Bonetti Yoshida. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015 Mar-Apr; 30(2): 235–245.
- (54) Weiland AP, Walker WE. Physiologic principles and clinical sequelae of cardiopulmonary bypass. *Heart Lung.* 1986;15:34–39.
- (55) Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1857–1863.
- (56) Edmunds LH Jr. Cardiopulmonary bypass for open heart surgery. In: Baue AE, ed. *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 6th ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange; 1996.
- (57) Puskas JD, Wright CE, Ronson RS, Brown WM III, Gott JP, Guyton RA. Off-pump multivessel coronary bypass via sternotomy is safe and effective. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:1068–1072.
- (58) Thelan LA, Davie JK, Urden LD. *Critical Care Nursing: Diagnosis and Management.* 3rd ed. St Louis, Mo: CV Mosby; 1998.

- (59) Guohua Dong, Canhui Liu, Biao Xu, Hua Jing, Demin Li and Haiwei Wu. Postoperative abdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2012 7:108.
- (60) Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ* 2008;17(Suppl. 4):S41–7.
- (61) Wang CH, Chen YS, Ma MH. Extracorporeal life support. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:202–7.
- (62) Welsh KJ, Nedelcu E, Bai Y, Wahed A, Klein K, Tint H et al. Howdowemanage cardiopulmonary bypass coagulopathy? *Transfusion* 2014;54:2158–66.
- (63) Haneya A, Philipp A, Puehler T, Ried M, Hilker M, Zink Wet al. Ventricular assist device implantation in patients on percutaneous extracorporeal life support without switching to conventional cardiopulmonary bypasssystem. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1366–70.
- (64) Lebreton G, Nicolescu M, Leger P, Leprince P. Implantation of left ventricular support under extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:e165–7.
- (65) Pagani FD, Aaronson KD, Swaniker F, Bartlett RH. The use of extracorporeal life support in adult patients with primary cardiac failure as a bridge to implantable left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2001;71: S77–81; discussion S82–5.
- (66) 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. *Artif Organs* 2012;36:751–3.
- (67) Saeed D, Arusoglu L, Gazzoli F, Hetzer R, Morshius M, Alloni A et al. Results of the European clinical trial of Arrow CorAide left ventricular assist system. *Artif Organs* 2013;37:121–7.
- (68) Maxhera B, Albert A, Ansari E, Godehardt E, Lichtenberg A, Saeed D. Survival predictors in ventricular assist device patients with prior extracorporeal life support: selecting appropriate candidates. *Artif Organs* 2014;38:727–32.
- (69) 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. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:544–9; discussion 549–50.
- (70) Robertson JO, Grau-Sepulveda MV, Okada S, O'Brien SM, Matthew Brennan J, Shah AS et al. Concomitant tricuspid valve surgery during implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: a Society of Thoracic Surgeons database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:609–17.

- (71) 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? *J Heart Lung Transplant* 2011;30:530–5.
- (72) Campbell DJ, Dixon B, Kladis A, Kemme M, Santamaria JD. Activation of the kallikrein-kinin system by cardiopulmonary bypass in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R1059–70.
- (73) Fuhrer G, Gallimore MJ, Heller W, Hoffmeister HE. Studies on components of the plasma kallikrein-kinin system in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Adv Exp Med Biol* 1986;198(Pt B):385–91.
- (74) Brown NJ, Gainer JV, Stein CM, Vaughan DE. Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release in human vasculature. *Hypertension* 1999;33:1431–5.
- (75) Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715–20.
- (76) van den Goor JM, van Oeveren W, Rutten PM, Tijssen JG, Eijssman L. Adhesion of thrombotic components to the surface of a clinically used oxygenator is not affected by Trillium coating. *Perfusion* 2006;21:165–72.
- (77) McManus ML, Kevy SV, Bower LK, Hickey PR. Coagulation factor deficiencies during initiation of extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1995;126:900–4.
- (78) Gorbet MB, Sefton MV. Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. *Biomaterials* 2004;25:5681–703.
- (79) Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Zhao S, Xu J et al. Association between anemia, bleeding, and transfusion with long-term mortality following non-cardiac surgery. *Am J Med* 2015;29:315–23.
- (80) Keeling WB, Binongo J, Sarin EL, Leshnower BG, Chen EP, Lattouf OM et al. Predicted risk of mortality, transfusion, and postoperative outcomes in isolated primary valve operations. *Ann Thorac Surg* 2015;101:620–4.

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Professor Saeed. Zu jeder Uhrzeit war er für mich da, hat mich aufgebaut und mir immer geholfen diese Arbeit fertig zu stellen.

Das gilt natürlich auch für meine Familie, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht hat und denen ich diese Arbeit widme.