

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Fibrinogen-Albumin-Ratio als Prognosemarker für das Auftreten thromboembolischer  
Komplikationen bei Patienten mit (va) ECMO-Therapie

Dissertation

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

vorgelegt von

Catrin Jansen

2024

# FAR UNTER (VA) ECMO

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

gez.:

Dekan/in : Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin : Prof. Dr. med. Giovanna Lurati Buse

Zweitgutachter : Prof. Dr. med. Amin Polzin

FAR UNTER (VA) ECMO

*Für meinen Opa Heinz*

## FAR UNTER (VA) ECMO

### **Publikationen**

Teile diese Arbeit wurden veröffentlicht:

Roth S, Jansen C, M'Pembele R, Stroda A, Boeken U, Akhyari P, Lichtenberg A, Hollmann MW, Huhn R, Lurati Buse G, Aubin H. Fibrinogen-Albumin Ratio is an independent predictor of thromboembolic complications in patients undergoing VA-ECMO. *Scientific Reports*. 2021

## **Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Die veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung [(va) ECMO] wird bei Patienten eingesetzt, die an einem refraktären kardiogenen Schock leiden. Blutungen und thromboembolische Komplikationen (TeK) führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten (Murphy et al, 2015). Es fehlen valide Marker, die eine TeK bei Patienten mit einer (va) ECMO prognostizieren können. Wir haben daher analysiert, ob sich die Fibrinogen-Albumin-Ratio (FAR) als prognostischer Parameter für das innerklinische Auftreten einer TeK bei Patienten mit einer (va) ECMO Therapie eignet.

### **Methodik**

In die retrospektive Kohortenstudie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 2011 und 2018 am Universitätsklinikum Düsseldorf eine (va) ECMO Therapie aufgrund eines refraktären kardiogenen Schocks erhalten haben. Die FAR stellte die Hauptexposition dar und wurde aus Fibrinogen und Albumin an Tag 1 (Baseline, T<sub>1</sub>), 5 (T<sub>5</sub>), 10 (T<sub>10</sub>) und 15 (T<sub>15</sub>) der ECMO-Therapie berechnet. Den primären klinischen Endpunkt stellte das innerklinische Auftreten einer TeK dar. Die Diskrimination der FAR für das Auftreten einer TeK wurde mittels ROC-Kurve und der Area under the curve (AUC) quantifiziert. Anhand des Youden-Index wurden Cut-Off Werte für die FAR ermittelt. Die unabhängige Assoziation zwischen FAR und TeK wurde mithilfe einer multivariaten logistischen Regression bestimmt.

### **Ergebnisse**

In die Studie wurden 344 Patienten (74% männlich, Alter 59±15 Jahre) eingeschlossen. Das innerklinische Auftreten einer TeK lag bei 34%. In der ROC-Kurve ergaben sich für Baseline-FAR, T<sub>5</sub>;T<sub>10</sub>;T<sub>15</sub> und TeK AUCs von 0,67 [95% Konfidenz-Intervall (KI): 0,61-0,74, p-Wert: <0,0001]; 0,66 [95% KI: 0,57-0,76, p-Wert: 0,002]; 0,43 [95% KI 0,25-0,62, p-Wert: 0,437] und 0,53 [95% KI: 0,30-0,76, p-Wert: 0,791] respektive. Somit ergeben sich signifikante Ergebnisse für die Baseline FAR sowie FAR an Tag 5, jedoch mit limitierter Diskrimination (AUC 0,67 und 0,66). Als Cut-Off-Werte wurden FAR=130 (Baseline) und FAR=201 (T<sub>5</sub>) ermittelt. In der Regressionsanalyse wurden adjustierte Odds-Ratios (OR) von 3,78 [95% KI: 2,29 – 6,45, p-Wert: <0,0001] bzw. 3,15 [95% KI: 1,29 – 7,68, p-Wert: 0,012] für die Assoziation zwischen Baseline FAR bzw. T<sub>5</sub> und TeK berechnet.

### **Diskussion**

Die Baseline FAR und FAR an Tag 5 der (va) ECMO-Therapie sind signifikant assoziiert mit dem innerklinischen Auftreten einer TeK. Aufgrund der geringen Diskrimination ist jedoch der klinische Nutzen des Prädiktionsgewinn durch FAR am ehesten als gering einzustufen.

## **Abstract**

### **Background**

Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation [(va) ECMO] supports patients suffering from refractory cardiogenic shock. Bleedings and thromboembolic complications (TeC) lead to increased morbidity and mortality of patients on VA-ECMO (Murphy, 2015). Valid markers to predict TeC in (va) ECMO patients are lacking. We therefore analysed whether the Fibrinogen-Albumin-Ratio (FAR) could be used as prognostic marker for in-hospital incidence of TeC in patients undergoing VA-ECMO.

### **Methods**

This retrospective cohort study included patients who underwent VA-ECMO therapy due to refractory cardiogenic shock at University Hospital Duesseldorf between 2011 and 2018. Main exposure was FAR, which was calculated from albumin and fibrinogen measurements for the first day (baseline, T<sub>1</sub>), day 5 (T<sub>5</sub>), 10 (T<sub>10</sub>) and 15 (T<sub>15</sub>) of (va) ECMO therapy. In-hospital incidence of TeC was characterized as primary outcome. Discrimination of FAR for the incidence of TeC was quantified with Receiver operating curve (ROC) and the “area under the curve” (AUC). Youden Index was used to calculate a cutoff value for baseline FAR and FAR at day 5. Independent association between FAR and TeC was determined with binary multivariate logistic regression analysis.

### **Results**

344 patients were included in the study (74% male, age 59±15 years). The in-hospital incidence of TeC was 34%. The ROC curve revealed an AUC of 0.67 [95 % confidence interval (CI) 0.61-0.74, p-value: <0.0001]; 0.66 [95% CI 0.57-0.76, p-value: 0.002]; 0.43 [95% CI 0.25-0.62, p-value: 0.437] and 0.53 [95% CI 0.30-0.76, p-value: 0.791] for baseline, T<sub>5</sub>, T<sub>10</sub> and T<sub>15</sub> respectively. A baseline FAR of 130 and FAR of 210 at T<sub>5</sub> have been calculated as cutoff values. In logistic regression analysis odds-ratios (OR) of 3.78 [95% CI: 2.29 – 6.45, p-value: <0,0001] and 3.15 [95% CI: 1.29 – 7.68, p-value: 0,012] have been calculated for the association between FAR and TeC at baseline and T<sub>5</sub>.

### **Conclusions**

Baseline FAR and FAR at day 5 are significantly associated with in-hospital incidence of TeC in patients on VA-ECMO. The clinical use regarding the predictive quality of FAR seems to be limited due to moderate discrimination in the analysis, though.

**Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung.....	- 1 -
1.1 Extracorporeal Life Support (ECLS).....	- 1 -
1.1.1 Indikationen & Kontraindikationen .....	- 2 -
1.1.2 Komplikationen.....	- 3 -
1.1.3 Prognose .....	- 4 -
1.2 Thromboembolische Komplikationen (TeK) .....	- 5 -
1.2.1 Pathogenese.....	- 5 -
1.2.2 Risikofaktoren .....	- 7 -
1.2.3. Antithrombotische Maßnahmen bei (va) ECMO .....	- 7 -
1.3 Fibrinogen-Albumin-Ratio .....	- 8 -
1.4 Studienrationale .....	- 10 -
1.5 Zielsetzung.....	- 11 -
2. Material und Methoden.....	- 12 -
2.1 Studiendesign.....	- 12 -
2.2 Stichprobe .....	- 12 -
2.3 Variablen und Messmethoden .....	- 12 -
2.4 Definition und Erfassung der Endpunkte .....	- 13 -
2.5 Statistik .....	- 14 -
3. Ergebnisse .....	- 16 -
3.1 Patienten .....	- 16 -
3.2 Deskriptive Ergebnisse .....	- 17 -
3.3 Vergleich der Mittelwerte (T-Test) .....	- 19 -

## FAR UNTER (VA) ECMO

3.4 ROC-Kurven Analyse.....	- 20 -
3.5 Multivariate logistische Regression.....	- 21 -
4. Diskussion.....	- 23 -
4.1 Wichtigkeit der Untersuchung prognostischer Marker .....	- 23 -
4.2 Prognose und Prävention von TeK bei (va) ECMO .....	- 24 -
4.3 Eignung der Fibrinogen-Albumin-Ratio (FAR).....	- 26 -
4.4 Mögliche Konsequenzen der Ergebnisse für den klinischen Alltag.....	- 27 -
4.4 Limitationen.....	- 28 -
4.5 Schlussfolgerungen.....	- 28 -
Quellenangaben.....	- 29 -
Tabellen.....	- 36 -
Abbildungen.....	- 37 -
Danksagung	

## FAR UNTER (VA) ECMO

### Abkürzungsverzeichnis

(va) ECMO	(venoarterielle) Extrakorporale Membran Oxygenierung
(vv) ECMO	(venovenöse) Extrakorporale Membran Oxygenierung
ACT	Activated clotting time
aHT	arterielle Hypertonie
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT	Antithrombin
CRRT	Continuous renal replacement therapy / Kontinuierliche Nierenersatztherapie
DM	Diabetes Mellitus
DTI	Direkte Thrombininhibitoren
ECLS	Extracorporeal Life Support
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FAR	Fibrinogen-Albumin-Ratio
HTX	Herztransplantation
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IHD	Intermittent hemodialysis / Intermittierende Hämodialyse
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenz-Intervall
LAE	Lungenarterienembolie
LCOS	Low cardiac output syndrome
LVAD	Left ventricular assist device / Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
MACE	Major cardiovascular adverse events
MI	Myokardinfarkt
MS	Microsoft
MW	Mittelwert

## FAR UNTER (VA) ECMO

OR	Odds-Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RVAD	Right ventricular assist device / Rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem
SD	Standard deviation / Standardabweichung
t <sub>1</sub> , t <sub>2</sub> , t <sub>3</sub> , t <sub>4</sub>	Zeitpunkt 1, 2, 3, 4
T <sub>1</sub> , T <sub>5</sub> , T <sub>10</sub> , T <sub>15</sub>	Baseline, Tag 5, Tag 10, Tag 15
TeK	Thromboembolische Komplikation(en)
TVT	Tiefe Venenthrombose
EK	Ethikkommitée

## 1. Einleitung

### 1.1 Extracorporeal Life Support (ECLS)

Extrakorporale, mechanische Unterstützungssysteme werden bei akut pulmonal und/oder kardial dekompensierten Patienten angewendet. Das Blut des Patienten wird venös entnommen und über eine mechanische Pumpe in einem extrakorporalen Oxygenator von Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) befreit sowie mit Sauerstoff (O<sub>2</sub>) angereichert, bevor es dem Patienten schließlich venös oder arteriell reinfundiert wird (Makdisi et al., 2015). Somit können diese Systeme nicht nur einen kontinuierlichen Blut-Gasaustausch gewährleisten, sondern auch die kardiale Pumpfunktion temporär übernehmen (S3 Leitlinie, 2020).

Der Einsatz extrakorporaler Systeme hat stark zugenommen. Der zuletzt publizierte internationale Bericht der “Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)” berichtet von insgesamt 78.397 registrierten ECLS-Patienten zwischen 1989 und 2016. Im Jahr 2015 wurden 7.901 Patienten an 310 Zentren weltweit mit einer ECLS behandelt (Thiagarajan et al., 2016). Die Indikationsschwelle für eine extrakorporale Unterstützungstherapie scheint in den letzten Jahren laufend zu sinken (Staudinger, 2017). Technische Weiterentwicklungen von Antriebssystemen, Kanülen und Oxygenatoren sowie steigende Erfahrungswerte führen zu besseren Therapieergebnissen inklusive einer sinkenden Mortalitätsrate, welche mit etwa 58% angegeben wird (Lunz et al., 2014; Makdisi et al., 2015, Thiagarajan et al., 2016). Die Entwicklung von transportablen Systemen führt zusätzlich zu einer Erweiterung der Einsatzgebiete (Lunz et al., 2014).

Der Begriff “Extracorporeal Life Support” (ECLS) wird, je nach Literatur, als synonyme Oberbegriff für die zur Verfügung stehenden extrakorporalen Unterstützungssysteme verwendet. Grundsätzlich wird zwischen einem primär pulmonalen Unterstützungssystem, der venovenösen extrakorporalen Membranoxygenierung (vv ECMO), und einem kardiozirkulatorischen Unterstützungsverfahren, der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (va ECMO), unterschieden (Lunz et al., 2014).

Bei der (vv) ECMO werden beide Kanülen venös eingebracht. Das desoxygenierte Blut wird typischerweise über einen femoralen Zugang aus der Vena (V.) cava inferior entnommen und nach extrakorporaler Decarboxylierung und Oxygenierung über einen tranjugulären Zugang in den rechten Vorhof zurückgeführt (David et al., 2016). Die (vv) ECMO wird bei Patienten mit einem schweren respiratorischen Versagen oder einer nicht kompensierbaren Hyperkapnie eingesetzt (Staudinger, 2017).

Bei der (va) ECMO wird das desoxygenierte Blut über eine venöse Kanüle entnommen und über eine arterielle Kanüle wieder zurückgeführt (David et al., 2016). Es werden ein zentraler und ein peripherer Zugangsweg unterschieden. Im zentralen Zugangsweg wird die venöse Kanüle in den rechten Vorhof und die arterielle Kanüle direkt in die Aorta ascendens eingeführt. Im peripheren

## FAR UNTER (VA) ECMO

Zugangsweg wird die V. femoralis für die venöse- und die Arteria (A.) axillaris, A. carotis externa oder A. femoralis für die arterielle Kanülierung verwendet (David et al., 2016, Makdisi et al., 2015).

Nach einer allgemeinen Betrachtung der zur Verfügung stehenden extrakorporalen Unterstützungssysteme beziehen sich die folgenden Unterpunkte nur noch auf die (va) ECMO, da die (vv) ECMO nicht Gegenstand der durchgeführten Studie ist.

### **1.1.1 Indikationen & Kontraindikationen**

Die (va) ECMO hat sich zur Erstlinientherapie bei schwerem, refraktärem kardialen Versagen mit insuffizienter Zirkulation entwickelt. Sie wird eingesetzt, wenn ein konservatives Therapievorgehen inklusive Volumen- und Katecholamintherapie, oder aber auch andere Therapiemaßnahmen wie die intraaortale Ballonpumpe (IABP) gescheitert sind, oder aufgrund eines schnellen Krankheitsprogresses nicht umgesetzt werden können (Beckmann et al., 2011; Lunz et al., 2014).

Aufgrund der Invasivität und des hohen Risikos für Komplikationen sollte die Indikation einer (va) ECMO Therapie nur unter Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles des Patienten und unter Einbeziehung eines erfahrenen, interdisziplinären Teams gestellt werden (Lunz et al., 2014). Faktoren wie Patientenalter, Verfügbarkeit suffizienter Expertise, Prognose der zugrundeliegenden Erkrankung sowie Status der zentralen Organsysteme sollten berücksichtigt werden. Auch die Möglichkeit definitiver Therapiemaßnahmen oder eine positive Prognose hinsichtlich einer kardialen Restitution im Anschluss an die (va) ECMO Therapie sollten bei der Indikationsstellung eine Rolle spielen (Beckmann et al., 2011). Die Kenntnis langfristiger Behandlungsziele ist besonders wichtig, da eine (va) ECMO stets als temporäres "Bridging" - Verfahren angewendet wird. Ist die zugrundeliegende Erkrankung reversibel, wird die (va) ECMO zur Überbrückung der Organdysfunktion angewendet bis diese wiederhergestellt ist. In diesem Fall, beispielsweise bei einem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) oder einem kardiogenen Schock, spricht man von einem "Bridge-to-recovery" - Verfahren. Ist die (va) ECMO Therapie mit einem weiteren, endgültigen Therapieverfahren verknüpft, wird die (va) ECMO zur Aufrechterhaltung der Organfunktion bis zum Ersatz dieser durch eine Transplantation (z.B. Herztransplantation, HTX) oder Implantation eines permanenten Unterstützungssystems (z.B. Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem, LVAD) eingesetzt. Es handelt sich dann um ein "Bridge-to-transplantation" oder "Bridge-to-destination" - Verfahren. Aufgrund der Dynamik und Schwere gewisser Krankheitsbilder kann die Festlegung eines endgültigen Therapiekonzeptes sehr komplex sein. In diesen Fällen kann die (va) ECMO im "Bridge-to-decision" - Verfahren eine Überbrückung bis zur definitiven Entscheidungsfindung darstellen (Lunz et al., 2014; David et al., 2016; Pineton de Chambrun et al., 2019).

## FAR UNTER (VA) ECMO

Typische Beispiele für die Indikation einer (va) ECMO sind der refraktäre kardiogene Schock aufgrund akuter Exazerbationen chronischer Kardiomyopathien, akuter Myokardinfarkte oder Intoxikationen sowie kardiales Versagen nach herzchirurgischen Eingriffen (postcardiotomy low cardiac output syndrome, LCOS), Hypothermie oder Herzstillstände mit kardiopulmonaler Reanimation (CPR) (Beckmann et al., 2011; Lunz et al., 2014).

Aufgrund des temporären Einsatzes der (va) ECMO Therapie werden irreversible Zustände, wie das irreversible Multiorganversagen, ein ausgeprägter neurologischer Befund mit infauster Prognose oder schwerste, austherapierte, palliative Erkrankungen als absolute Kontraindikationen genannt. Zu den relativen Kontraindikationen zählen Faktoren wie ein hohes Patientenalter, Adipositas, Komorbiditäten, die eine Antikoagulation unmöglich machen, sowie Malignome (Lunz et al., 2014; WY Ng et al., 2017; Beckmann et al., 2011).

### **1.1.2 Komplikationen**

Trotz stetiger Verbesserungen von Pump-Technologien und Oxygenatoren ist die (va) ECMO Therapie weiterhin mit einer hohen Komplikationsrate assoziiert. Das weltweit größte ECMO-Register (ELSO) berichtet von durchschnittlich 2 Komplikationen pro ECMO-Fall (Camboni et al., 2020). Vor allem klinisch relevante Blutungen sowie thromboembolische Komplikationen erhöhen die Morbiditäts- und Mortalitätsrate (Murphy et al., 2015). Studien berichten von einer Mortalitätsrate zwischen 40% und 60% für Patienten, die eine (va) ECMO Therapie erhalten (Pineton de Chambrun et al., 2019; ELSO, 2020; Fux et al., 2018). Die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen wird mit ca. 15%, 7-30% und 10-40% respektive für arterielle Komplikationen, ischämische Schlaganfälle und kanülierungsassoziierte tiefe Venenthrombosen angegeben (Aubin et al., 2016; Bidar et al., 2020; Lunz et al., 2016; Camboni et al., 2020). Die Angabe für klinisch relevante Blutungskomplikationen schwankt in der Literatur stark und wird mit 7% bis 50% beschrieben (Lunz et al., 2016; Popugaev et al., 2020; Makdisi et al., 2015; Camboni et al., 2020).

Je nach Literatur wird zwischen technischen bzw. mechanischen- und medizinischen- bzw. patientenbezogenen Komplikationen oder zwischen (va) ECMO spezifischen- und kanülierungsspezifischen Komplikationen unterschieden (Lunz et al., 2016; Makdisi et al., 2015; WY Ng et al., 2017; Camboni et al., 2020). Hinsichtlich der technischen bzw. mechanischen Komplikationen werden vor allem die Hämolyse durch mechanische Interaktion zwischen Kanülen, Oxygenator sowie Pumpe und dem einwirkenden Perfusionsdruck, sowie Thrombenbildung aufgrund der Fremdoberfläche des ECMO-Systems angegeben. Weiterhin wird die Oxygenatordysfunktion genannt, die einen Austausch des ECMO-Systems erforderlich macht und somit die Gefahr für Folgekomplikationen wie klinische Instabilität, Luftembolisation oder bakterielle Kontamination mit anschließender Entzündungsreaktion erhöht (Lunz et al., 2016; Camboni et al., 2020). Patientenbezogene- bzw. medizinische Komplikationen treten im

## FAR UNTER (VA) ECMO

Rahmen einer (va) ECMO Therapie weitaus häufiger auf als technische- bzw. mechanische Komplikationen, da hierzu prinzipiell jede Komplikation eines Intensivpatienten zählt, die alle Organsysteme betreffen kann. Die häufigste patientenbezogene- bzw. medizinische Komplikation ist eine Blutung, die durch die für die ECMO-Therapie erforderliche Antikoagulation sowie ein dysbalanciertes Gerinnungssystem der kritisch kranken Patienten begünstigt wird und bei etwa 50% der Patienten chirurgisch gestillt werden muss (Camboni et al., 2020). Weitere, häufige patientenbezogene- bzw. medizinische Komplikationen sind die Beinischämie, die vor allem bei einer peripheren arteriellen Kanülierung auftritt, neurologische Komplikationen wie der hämorrhagische oder ischämische Schlaganfall, sowie Infektionen bakterieller oder septischer Natur, die in über 50% der Fälle auftreten und in 60% der Fälle zum Tod führen (Guglin et al., 2019; Camboni et al.; 2020; Lunz et al., 2016; Makdisi et al., 2015).

Zu den kanülierungsspezifischen Komplikationen zählen vor allem Gefäßverletzungen, die beispielsweise durch Fehlpunktion bei der Implantation oder durch Dislokation bei schlechter Fixierung hervorgerufen werden und zu massiven Blutungen und Ischämien führen können (Makdisi et al., 2015; Camboni et al., 2020; WY Ng et al., 2017). Hinsichtlich der ECMO-spezifischen Komplikationen werden das akute Lungenödem aufgrund linksventrikulärer Distension, sowie die differentielle Hypoxie genannt. Eine linksventrikuläre Distension liegt vor, wenn es durch die von der ECMO ausgelösten ventrikulären Stase zu einem Rückstau in die Lunge und konsekutiv zu einem Lungenödem oder einer linksventrikulären Thrombosierung kommt (Camboni et al., 2020; WY Ng et al., 2017). Bei einer differentiellen Hypoxie liegen unterschiedliche Sauerstoffsättigungen in der oberen und unteren Körperhälfte vor. Am stärksten ausgeprägt ist die differentielle Hypoxie bei einer peripheren femo-femorale Kanülierung, d.h. bei dem Verfahren, wo das Blut aus der V. femoralis entnommen und in die A. femoralis reinfundiert wird. Die obere Körperhälfte wird mit dem niedriger gesättigten Blut aus dem Herzen und die untere Körperhälfte mit dem gut gesättigten Blut aus der ECMO versorgt. Eine erhöhte Gefahr für eine zerebrale oder kardiale Hypoxie sind die Folge (Falk et al., 2019; WY Ng et al., 2017).

### 1.1.3 Prognose

Die Überlebenschancen nach einer (va) ECMO Therapie variieren stark. Die Mortalitätsrate wird mit etwa 58% angegeben (Thiagarajan et al., 2016). Maßgebliche Einflussfaktoren für das Überleben sind zum einen das Patientenalter und zum anderen die Indikation für die ECMO-Therapie. Bei Patienten > 70 Jahren ist nicht nur die innerklinische Mortalität erhöht, sondern auch die Rate der Multiorganversagen, die zu einer Morbiditätserhöhung führen. Bei der Indikation wird zwischen respiratorischem und kardialen Versagen unterschieden. Eine Studie hat gezeigt, dass Patienten mit respiratorischer Indikation, z.B. bei einem ARDS, in über 50% der Fälle überlebt haben, Patienten mit kardialer Indikation, z.B. bei einem kardiogenen Schock,

## FAR UNTER (VA) ECMO

hingegen nur in 20-30%. Die schlechteste Prognose wird für Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation angegeben. Als weitere, auf die Prognose negativ einflussnehmende Faktoren werden Endorganschäden, vor allem eine Niereninsuffizienz oder akute Nierenschädigung („acute kidney injury“), sowie ein erhöhtes Serum-Laktat beschrieben (Eckman et al., 2019; Camboni et al., 2020).

Für die Prognoseabschätzung hinsichtlich des Überlebens von (va) ECMO Patienten wurden verschiedene Scores vorgeschlagen. Zu den bekanntesten Scoring-Systemen gehören der „survival after VA-ECMO“ (SAVE) Score, der ENCOURAGE Score sowie der zuletzt publizierte PREDICT VA-ECMO Score (Eckman et al., 2019). Während sich der SAVE-Score aus den Parametern Alter, Gewicht, Ätiologie des kardiogenen Schocks, renale, kardiale und respiratorische Situation sowie Leber- und ZNS-Versagen berechnet, schließt der ENCOURAGE Score die Parameter Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Glasgow Coma Scale, Serum-Kreatinin, Serum-Laktat und Prothrombinkonzentration ein. Die Parameter werden jeweils vor Beginn der (va) ECMO Therapie erhoben (Müller et al., 2016; Schmidt et al., 2015). Der neueste Score, der PREDICT VA-ECMO, stützt sich auf die Parameter pH, Laktat und Bikarbonat, welche nach 6 und 12 Stunden der (va) ECMO Therapie erhoben werden (Wengenmayer et al., 2019).

### **1.2 Thromboembolische Komplikationen (TeK)**

Thromboembolische Ereignisse sind häufige und ernste Komplikationen vieler Krankheitszustände. Der Begriff „Thromboembolische Komplikationen“ (TeK) fasst eine Vielzahl verschiedener Ereignisse zusammen, die der Pathogenese der Thrombosekrankheit zugrundeliegen, welche 1846 - 1856 von Rudolph Virchow in seinem Werk „Thrombose und Embolien“ prägend beschrieben wurde.

#### **1.2.1 Pathogenese**

Bei einer Thrombose kommt es aufgrund eines Blutgerinnsels zu einem vollständigen oder teilweisen Verschluss des arteriellen oder venösen Gefäßes. Eine Embolie beschreibt die akute Verlegung eines Blutgefäßes durch einen Thrombus, der über die Blutstrombahn verschleppt wurde (Behrends et. al, 2010). Bereits 1856 beschrieb Rudolf Virchow drei Faktoren, die heute für die Erklärung der Pathogenese einer Thrombose herangezogen werden: Veränderung der Gefäßwand, Blutströmung und Blutzusammensetzung (Linnemann et al., 2005).

In der Wand arterieller und venöser Gefäße bilden Endothelzellen neben den glatten Muskelzellen den wichtigsten zellulären Bestandteil. Im physiologischen Zustand besitzen sie eine antikoagulatorische Wirkung, indem sie eine Barriere zwischen dem Intra- und Extravasalraum darstellen und somit den Kontakt zwischen den gerinnungsaktiven Substanzen des Blutes und dem Subendothel verhindern. Des Weiteren produzieren Endothelzellen die antithrombogenen

## FAR UNTER (VA) ECMO

Substanzen Prostazyklin, Heparansulfat und Tissue Plasminogen Activator, wodurch sie hemmend auf die Thrombozytenaggregation und die plasmatische Gerinnung wirken, sowie einen aktivierenden Einfluss auf die Fibrinolyse nehmen.

Bei einer Veränderung der Gefäßwand, beispielsweise durch eine Endothelläsion, kommt es unter anderem zu einer Ablösung oder Schädigung von Endothelzellen, was eine Abnahme der antikoagulatorischen Wirkung zur Folge hat. Zusätzlich tritt als physiologische Reaktion auf die Endothelverletzung eine Thrombozytenaggregation sowie eine Aktivierung der plasmatischen Gerinnung ein. Infolge der Gerinnungsaktivierung bei gleichzeitiger Abnahme der antikoagulativen Wirkung kommt es zur Ausbildung eines Thrombus. Eine Schädigung des Gefäßendothels kann entzündliche Ursachen haben, beispielsweise bei einer Phlebitis, Infektion oder Sepsis, aber auch traumatischer Natur sein. Faktoren wie eine Hyperlipidämie mit konsekutiver Arteriosklerose, ein Nikotinabusus oder eine arterielle Hypertonie können ebenfalls Endothelläsionen hervorrufen (Kushner et al., 2020; Linnemann et al., 2005).

Hinsichtlich der veränderten Blutströmung sind sowohl die verlangsamte-, als auch die turbulente Blutströmung zu nennen. Ein turbulenter Blutfluss kann an Gefäßabzweigungen, Passagehindernissen, defekten Venenklappen oder bei lokalen Gefäßerweiterungen auftreten. Aufgrund der Verwirbelungen des Blutes kommt es zum einen zur Schädigung des Endothels und damit konsekutiv zur Gerinnungsaktivierung und zum anderen zur Zerstörung des plasmatischen Randflusses in den Gefäßen wodurch sich Blutbestandteile an den Endothelläsionen anlagern und einen Thrombus bilden können (Linnemann, 2005). Ein verlangsamter Blutfluss kann vor allem durch den Ausfall der Muskelpumpe, z.B. bei längerer Immobilisation, aber auch durch lokale Gefäßerweiterungen, Gefäßkompression oder eine erhöhte Blutviskosität hervorgerufen werden. Durch den verlangsamten Fluss kommt es zu einer geringeren Interaktion zwischen den antikoagulatorisch wirkenden Endothelzellen und den zellulären Blutbestandteilen (Kushner et al., 2020). Es entsteht eine Hypoxämie der Endothelzellen, die eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität zur Folge hat. Endotheliale Strukturen werden exponiert und bilden eine Anlagerungsstelle für Blutbestandteile wie Thrombozyten. Ein Gerinnungsthrombus entsteht (Linnemann et al., 2005).

Eine Veränderung der Blutzusammensetzung kann durch eine veränderte Thrombozytenfunktion oder eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen plasmatischen Gerinnungsaktivatoren und -inhibitoren hervorgerufen werden. Beide Vorgänge erhöhen die Thrombogenität des Blutes. Auch eine Erhöhung der Blutviskosität kann einen thrombogenen Effekt bewirken, beispielsweise bei Hypovolämie, Paraproteinämie oder einer Vermehrung von Blutbestandteilen (Linnemann et al., 2005).

### 1.2.2 Risikofaktoren

Thromboembolische Komplikationen treten bei (va) ECMO Patienten bei ca. 30% der Patienten auf (Aubin et al., 2016; Bidar et al., 2020; Lunz et al., 2016; Camboni et al., 2020). Wie bereits in Kapitel 1.1.2 dargestellt, stellen sie somit neben Blutungen die häufigste Komplikation dar.

Insgesamt erscheint es wahrscheinlich, dass einer oder mehrere der im obigen Abschnitt genannten Risikofaktoren für die Entstehung einer Thromboembolie bei (va) ECMO Patienten vorliegen könnten. 1) Bei (va) ECMO Patienten treten gehäuft infektiöse oder septische Komplikationen auf. Diese sind wiederum mit Endothelschäden assoziiert (siehe Kapitel 1.1.2) und können somit zu einer Veränderung des Endothels führen. 2) Bei (va) ECMO Patienten liegt eine klassische Immobilisierungssituation vor, sodass es durch einen verlangsamten Blutfluss zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines thromboembolischen Ereignisses kommen kann. 3) Die Exposition des Blutes zu einer fremden Oberfläche stellt einen weiteren Risikofaktor für das Auftreten einer TeK bei (va) ECMO Patienten dar.

### 1.2.3. Antithrombotische Maßnahmen bei (va) ECMO

Patienten mit extrakorporalen Unterstützungssystemen sind für den Intensivmediziner eine besondere Herausforderung, da sie auf der einen Seite eine erhöhte Blutungsneigung, auf der anderen Seite aber auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Komplikationen zeigen. Während in der Frühphase nach der Implantation des extrakorporalen Systems das Risiko für Blutungskomplikationen am größten ist, steigt das Risiko für Thromboembolien im Verlauf immer weiter an (Fries et al., 2014).

Durch den Kontakt des zirkulierenden Blutes mit den künstlichen Oberflächen des extrakorporalen Systems kommt es zu einer Zunahme der prokoagulatorischen Aktivität bei gleichzeitiger Abnahme der antikoagulatorischen Aktivität durch den fehlenden Kontakt mit der endothelialen Komponente der Gefäßwand. Dies führt zur Plättchenaggregation und Gerinnselbildung. Um diesem Mechanismus entgegenzuwirken und um den Blutfluss im extrakorporalen System aufrechtzuerhalten, werden Antikoagulantien eingesetzt (Böhler, 1999). Die Gefahr einer Thrombenbildung in und um die Kanülen der (va) ECMO ist bereits bei Anlage des Systems gegeben, sodass eine unmittelbare Antikoagulation empfohlen wird.

Standardmäßig erfolgt diese Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) (Fries et al., 2014). Der „European Life Support ECMO Organization (ELSO) Anticoagulation Guide“ sieht die Gabe eines initialen UFH-Bolus von 50-100 IE/ kg Körpergewicht (KG) zur Zeit der Kanülierung vor. Die Dosierung des Bolus kann gemäß patientenspezifischer Kriterien, wie z.B. bei präexistenten Blutungssituationen angepasst werden. Während der ECMO-Therapie soll dann eine kontinuierliche Infusion mit 20-50 IE/kg KG/Stunde UFH erfolgen (ELSO, 2014). Da ein Antithrombin (AT) Mangel zu einer Heparinresistenz führen kann, sollte bei AT-Werten <30-80% oder bei Hinweisen auf einen erniedrigten Effekt des Heparins eine Substitution erfolgen.

## FAR UNTER (VA) ECMO

Die Wirksamkeit der Antikoagulation mit UFH bei (va) ECMO Patienten kann mittels „activated clotting time“ (ACT) oder aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) kontrolliert werden. Der Zielbereich des aPTT sollte bei dem 1,5 – 2-fachen des Ausgangswertes liegen, für die ACT sollte ein Wert >200 Sekunden (s) erreicht werden (Fries et al., 2014; ELSO, 2014).

Eine Alternative zum UFH stellen vor allem direkte Thrombininhibitoren (DTI), wie z.B. Bivalirudin, dar. Sie bringen einige Vorteile mit. Zum einen können sie auch bei Patienten mit niedrigem AT eingesetzt werden, da sie das Thrombin direkt und unabhängig vom AT binden. Zum anderen sind DTI vorhersehbarer zu dosieren, sodass das Risiko für Blutungen durch einen konstanten antikoagulatorischen Effekt verringert werden kann. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass die DTI keinen immunologischen Effekt aufweisen und daher, im Gegensatz zum UFH, nicht zu einer immun-vermittelten Thrombozytopenie führen können (ELSO, 2014). Studien zeigen eine gute Wirksamkeit bei ECMO-Patienten. Hinsichtlich Blutungskomplikationen und Thromboembolien scheint kein signifikanter Unterschied zwischen UFH und DTI zu bestehen (Macielak et al., 2019).

### 1.3 Fibrinogen-Albumin-Ratio

Die Prädiktion einer thromboembolischen Komplikation bei hospitalisierten Patienten bleibt ein herausforderndes Problem. Um die Wahrscheinlichkeit einer TeK im klinischen Alltag besser einschätzen zu können, wurden eine Reihe an Scores zur Risikoabschätzung etabliert. In einer Review-Studie haben Kafeza und Kollegen insgesamt 2036 Artikel hinsichtlich verfügbarer klinischer Scores und dessen Anwendbarkeit und Limitationen untersucht, wovon 102 Artikel die *a priori* Kriterien für einen Studieneinschluss erfüllten. Die Review-Studie identifizierte Vortestwahrscheinlichkeitscores, wie den Wells-Score, sowie laborchemische Analysen wie den D-Dimer-Test als effektivste Methoden im Kosten-Nutzen-Verhältnis (Kafeza et al., 2017). Zur Prognoseabschätzung von (va) ECMO Patienten existieren vor allem Scores hinsichtlich der Überlebensprognose. So beispielsweise der „Survival After Veno-Arterial ECMO“ (SAVE), der ENCOURAGE Score sowie der PREDICT VA-ECMO Score, die dem Kliniker helfen sollen eine Entscheidung hinsichtlich der Überlebensprognose von Patienten mit (va) ECMO Therapie zu treffen (Schmidt et al., 2015, Eckman et al., 2019). Die Datenlage hinsichtlich einer aussagekräftigen Prognose von thromboembolischen Komplikationen ist jedoch ausbaufähig.

Einen möglichen Biomarker zur Risikoabschätzung für das Auftreten einer TeK bei (va) ECMO Patienten stellt die Fibrinogen-Albumin-Ratio (FAR) dar. Wie der Name der Ratio es vermuten lässt, berechnet sich die FAR aus der Division von Serum-Fibrinogen und Serum-Albumin. Fibrinogen ist ein Glykoprotein des Blutplasmas, das in der Leber synthetisiert wird und als Gerinnungsfaktor reichlich verfügbar ist (Levy et al., 2015). Da das Fibrinogen ein sogenanntes „Akute-Phase Protein“ ist, tritt es im Rahmen von Gewebeschädigung oder entzündlichen Prozessen vermehrt auf. So lassen sich bei Patienten mit einer erhöhten Inflammation, wie z.B.

## FAR UNTER (VA) ECMO

bei einem kardiogenen Schock, regelhaft hohe Fibrinogen-Konzentrationen feststellen (Acharya et al., 2020). Unter dem Einfluss von Thrombin wird Fibrinogen zu Fibrin gespalten, welches eine entscheidende Rolle bei der Bildung von Thromben spielt. Infolge eines erhöhten Fibrinogens und konsekutiv Fibrins kommt es zu einer Risikoerhöhung für das Auftreten venöser und arterieller Thrombosen (Machlus et al., 2011).

Albumin ist ein Plasmaprotein, das ebenfalls in der Leber synthetisiert wird und inhibierend auf Aktivatoren der Thrombozytenaggregation, wie z.B. Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) wirkt. Zum einen bindet Albumin Arachidonsäure und entzieht der Thromboxan-Synthase damit ihr essentielles Substrat für die Synthese des TXA<sub>2</sub>. Zum anderen bindet Albumin das TXA<sub>2</sub> direkt, wodurch dieses inaktiviert wird. Des Weiteren hat Albumin einen beeinträchtigenden Effekt auf die Fibrinogenaktivität und den Fibrinabbau. Insgesamt hat das Albumin also einen antithrombotischen Effekt und wirkt einer Thrombusentstehung entgegen (Maclouf et al., 1980; Porcellati et al., 1995; Galanakis, 1992; Paar et al., 2017).

Die FAR wurde zunächst als Prognosemarker verschiedener Krankheitszustände untersucht. So gilt sie als inflammationsbasierter Prognosemarker für viele Krebserkrankungen, wie z.B. das hepatozelluläre Karzinom, kolorektale-Karzinom oder kleinzellige Bronchial-Karzinom (Li et al., 2018; Xu et al., 2018; Sun et al., 2018). Aber auch im Bereich prothrombotischer Zustände gewinnt die FAR als Prognosemarker zur Risikoabschätzung an Bedeutung. So haben Studien einen prognostischen Wert der FAR für das Auftreten von „Major adverse cardiovascular events“ (MACE) bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS), ischämischen Gefäßverschlüssen der Netzhaut und ischämischen Schlaganfällen bei Patienten mit und ohne (va) ECMO Therapie, gezeigt (Beamer et al., 1993; Cetin et al., 2019; Guclu et al., 2017; Acharya et al., 2020). Bereits 1993 untersuchten Nancy Beamer und Kollegen die Fibrinogen-Albumin (-Globulin) Ratio in einer prospektiven Studie mit 319 Patienten hinsichtlich ihrer Assoziation mit dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls, Myokardinfarkts oder vaskulären Todes bei Patienten, die zuvor einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten. Im Beobachtungszeitraum ereigneten sich 51 vaskuläre Events. Für Patienten mit niedrigen Albuminwerten war das Risiko dabei mehr als doppelt so hoch wie für Patienten mit höheren Albuminwerten. Insgesamt zeigte die Studie, dass das Risiko für das Auftreten vaskulärer Events bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall signifikant assoziiert ist mit einem prothrombotischen Shift der Blutproteine, charakterisiert durch erniedrigte Albumin- und erhöhte Globulin- sowie Fibrinogenwerte (Beamer et al., 1993). Aber auch neuere Studien konzentrieren sich auf den Zusammenhang zwischen einer erhöhten FAR und dem Auftreten thromboembolischer Komplikationen. In einer prospektiven Studie mit 362 Patienten untersuchten Cetin und Kollegen die Beziehung zwischen der FAR und MACE bei Patienten nach perkutaner koronarer Interventionstherapie aufgrund eines ACS. Im Beobachtungszeitraum traten bei 68 Patienten (23%) kardiovaskuläre Ereignisse auf. Die FAR zeigte hierbei einen unabhängigen prädiktiven

## FAR UNTER (VA) ECMO

Wert für das Auftreten eines MACE mit einer Hazard-Ratio von 1,017 (95%-KI: 1,010 – 1,024, p-Wert < 0,0001) (Cetin et al., 2019). Guclu und Kollegen konnten außerdem eine signifikante Assoziation zwischen FAR und dem Auftreten ischämischer Gefäßverschlüsse der Netzhaut nachweisen. Sie untersuchten 166 Patienten in einer prospektiven Studie. Acharya und Kollegen beschrieben die FAR im Jahr 2020 erstmals als Biomarker für die Prognoseabschätzung von (va) ECMO Patienten. Im Rahmen einer retrospektiven Single-Center-Studie mit 201 Patienten untersuchten sie (va) ECMO Patienten hinsichtlich ihrer FAR innerhalb der ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn. Die Studie zeigte eine signifikante Beziehung zwischen der Höhe der FAR und dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls im Verlauf der (va) ECMO Therapie, mit einer adjustierten Hazard-Ratio von 4,5 (95%-KI: 1,7 – 12,2, p-Wert: 0,004). Die Studie zeigte somit, dass eine erhöhte FAR während der ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn mit einem erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall einhergeht (Acharya et al., 2020).

### 1.4 Studienrationale

Zusammenfassend wird die (va) ECMO bei Patienten mit akutem kardialen oder respiratorischen Versagen eingesetzt, um den Herzkreislauf sowie den pulmonalen Gasaustausch temporär zu unterstützen (Rao et al., 2018). Trotz kontinuierlicher Verbesserungen von Oxygenatoren und Pump-Technologien ist die (va) ECMO Therapie mit einer hohen Komplikationsrate versehen. Blutungen und TeK führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten (Murphy et al., 2015). Die Untersuchung und Identifikation von prognostischen Faktoren ist daher höchst relevant für den klinischen Alltag, nicht nur hinsichtlich einer fundierten Prognoseabschätzung, sondern auch hinsichtlich der Identifikation von potentiellen Behandlungszielen im Bezug auf die Antikoagulationstherapie der Patienten.

Die Ratio aus Fibrinogen und Albumin, die sog. Fibrinogen-Albumin-Ratio (FAR), gilt als Indikator für den Schweregrad einer Erkrankung prothrombotischer Zustände. Sowohl Fibrinogen als auch Albumin beeinflussen die Blutgerinnung. Während Fibrinogen als Gerinnungsfaktor insbesondere die Thrombozytenaggregation antreibt, ist Albumin an der Inhibierung der Thrombozytenfunktion sowie Thrombusbildung beteiligt. Eine retrospektive Single-Center Kohortenstudie mit 157 Patienten konnte bereits zeigen, dass eine erhöhte FAR innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn einer (va) ECMO Therapie mit einem erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall einhergeht. Die Analyse konnte eine signifikante Beziehung zwischen einer erhöhten FAR (>125) und einem ischämischen Schlaganfall bei Patienten mit einer (va) ECMO Therapie zeigen (adjustierte Hazard-Ratio: 4,5; 95%-KI: 1,7 – 12,2; p-Wert: 0,004) (Acharya et al, 2020).

Nach unserem Kenntnisstand wurde die Assoziation zwischen FAR und anderen Formen von TeK bei Patienten mit einer (va) ECMO Therapie bisher nicht untersucht.

### 1.5 Zielsetzung

Mit dieser Studie soll die FAR nun als Prognosemarker für das innerklinische Auftreten von thromboembolischen Komplikationen bei Patienten mit einer (va) ECMO-Therapie untersucht werden. Hierfür soll die FAR nicht nur zu einem Zeitpunkt (innerhalb der ersten 24 Stunden), sondern zu vier Zeitpunkten ( $t_{1;2;3;4}$ ) im Verlauf der (va) ECMO-Therapie bestimmt werden [ $t_1$ = Baseline ( $T_1$ ),  $t_2$  = 5 Tage ( $T_5$ ),  $t_3$  = 10 Tage ( $T_{10}$ ),  $t_4$  = 15 Tage ( $T_{15}$ )]. Darüber hinaus soll die aktuelle Studie nicht nur die Inzidenz ischämischer Schlaganfälle unter (va) ECMO-Therapie berücksichtigen, sondern weitere Formen von thromboembolischen Komplikationen einschließen. Hierzu gehören arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse, der Myokardinfarkt, der ischämische Apoplex sowie die vaskuläre Mortalität (Devereaux, 2018). Als primärer klinischer Endpunkt gilt dabei das innerklinische Auftreten einer thromboembolischen Komplikation. Die Studie überprüft also die Hypothese, dass sich die FAR als prognostischer Parameter für das innerklinische Auftreten einer TeK bei Patienten mit einer (va) ECMO Therapie eignet.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die in der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf in Kooperation mit der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie gemäß der „Declaration of Helsinki“ durchgeführt wurde. Die Studie wurde vom Ethikkomitée (EK) der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf (Referenznummer 5141R) genehmigt. Das EK bestätigte zudem, dass auf eine informierte Einwilligung („informed consent“) der Patienten verzichtet werden durfte. Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert erfasst. Dieses Manuskript folgt den STROBE Reporting Guidelines für retrospektive Studien..

### **2.2 Stichprobe**

Die untersuchte Kohorte beinhaltete Patienten, die zwischen 2011 und 2018 am Universitätsklinikum Düsseldorf eine ECMO als Therapiemaßnahme eines refraktären kardiogenen Schocks erhalten haben. Fehlende Daten hinsichtlich des primären klinischen Endpunkts, unzureichende medizinische Dokumentation von thromboembolischen Komplikationen, Alter < 18 Jahre sowie die Therapie mit einer (vv) ECMO stellten Ausschlusskriterien dar. Alle Patienten der Studie wurden mit Heparin oder Argatroban antikoaguliert, sofern dies indiziert war. Die Antikoagulation wurde anhand der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) oder Anti-Faktor Xa-Aktivität kontrolliert.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns führten wir keine formelle Stichprobenberechnung durch. Basierend auf der aktuellen Literatur erwarteten wir jedoch bei ca. 30% der Patienten eine thromboembolische Komplikation (Aubin et al., 2016; Bidar et al., 2020). Bei einer geschätzten Stichprobengröße von 350 Patienten berechneten wir somit 105 thromboembolische Events, wodurch 10 Co-Variablen in die multivariate Regressionsanalyse hätten eingeschlossen werden können (Bagley et al., 2001). Bei einer tatsächlichen Stichprobengröße von n = 344 Patienten mit 117 thromboembolischen Ereignissen konnten wir letztlich bis zu 12 Co-Variablen in die Regressionsanalyse einschließen.

### **2.3 Variablen und Messmethoden**

In der vorliegenden Studie wurde die FAR am Tag der (va) ECMO Initiierung als unabhängige Variable festgelegt. Messungen von Fibrinogen und Albumin wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf vorgenommen. Die FAR wurde durch die Division von Fibrinogen und Albumin berechnet. Darüber hinaus wurden auch die Baseline Werte für Fibrinogen und Albumin alleine untersucht, um zu bewerten ob die Ratio aus beiden Werten den alleinigen Werten als Prognoseparameter überlegen ist. In weiteren Analysen wurde die FAR auch an den Tagen 5, 10 und 15 der (va) ECMO Therapie untersucht. Es erscheint plausibel, dass

## FAR UNTER (VA) ECMO

eine thromboembolische Komplikation auch aufgrund der (va) ECMO auftreten kann, z.B. durch eine kanülenassoziierte Thrombose zu Beginn der Therapie. Dementsprechend kann sich der prädiktive Wert der FAR im Verlauf der Therapie unterscheiden. Die drei Zeitpunkte an den Tagen 5, 10 und 15 der (va) ECMO Therapie wurden gewählt, um die Qualität der FAR als Verlaufsparemeter bewerten zu können.

Zur Bewertung der Unabhängigkeit der Assoziation zwischen TeK und FAR schlossen wir eine Auswahl an Co-Variablen in eine Regressionsanalyse ein. Die Auswahl der Variablen stützten wir zum Einen auf die durchgeführte Literaturrecherche (Schmidt et al, 2015; Trudzinski et al., 2020; Kowalewski et al., 2021; Ponikowski et al., 2016; Loforte, 2016) und zum Anderen auf die klinische Erfahrung, sodass Co-Variablen ausgesucht wurden für die eine Assoziation mit einer TeK möglich erschien. Zu den Co-Variablen gehörten häufige Komorbiditäten (KHK, Z.n. Apoplex, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. venösem thromboembolischem Ereignis, Z.n. LAE, Diabetes Mellitus, Art. Hypertonie), die Dauer der (va) ECMO Therapie sowie die kontinuierliche Hämodialyse (CRRT) als Begleittherapie. Für die Erfassung der benötigten Daten wurde das Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikums Düsseldorf herangezogen

### **2.4 Definition und Erfassung der Endpunkte**

Der primäre klinische Endpunkt der Studie wurde durch das Auftreten einer innerklinischen TeK dargestellt. Informationen zum Auftreten von thromboembolischen- oder Blutungskomplikationen wurden aus den Arztbriefen und/oder Operationsberichten des jeweiligen Falles entnommen. Eine TeK wurde definiert als nichttödlicher arterieller Thrombus oder Embolus, nichttödlicher venöser Thrombus oder Embolus, nichttödlicher ischämischer Schlaganfall, nichttödlicher Myokardinfarkt oder thromboembolische vaskuläre Mortalität (Devereaux, 2018). In die Kategorie der arteriellen und venösen Thromboembolien fielen alle neu aufgetretenen und symptomatischen, nicht-zerebralen arteriellen oder venösen Thromben oder Embolien, die nicht zum Tod führten. Nichttödliche Myokardinfarkte wurden gemäß der vierten universellen Definition für Myokardinfarkte definiert (Thygesen, 2019). Nichttödliche ischämische Schlaganfälle wurden gemäß der Richtlinien der American Stroke Association definiert (Kleindorfer, 2021). Zur thromboembolischen vaskulären Mortalität wurden alle TeK gezählt, die zum Tod führten. Daten bezüglich einer TeK wurden der elektronischen Patientenakte des jeweiligen Falles entnommen. Eine TeK wurde also solche gewertet, wenn eine Diagnose entsprechend der o.g. Definitionen eindeutig in der Patientenakte dokumentiert wurde. Plausibilitätschecks wurden stichprobenartig durchgeführt sofern weitere Dokumentationsformen, z.B. Operationsberichte, vorlagen. Blutungskomplikationen wurden nach den Kriterien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) für „Major Bleedings“ erhoben (ELSO, 2014).

### 2.5 Statistik

Die Statistik wurde mit MS Excel und IBM SPSS Statistics (Version 26) durchgeführt. Die Patientencharakteristika wurden in MS Excel berechnet und werden entweder in absoluter + relativer Häufigkeit oder als Mittelwert (MW) + Standardabweichung (SD) angegeben. Für den Vergleich der FAR-Mittelwerte der Stichproben a.) Patienten mit thromboembolischer Komplikation und b) Patienten ohne thromboembolische Komplikation führten wir eine einseitig gerichtete T-Test-Statistik für unabhängige Stichproben mit SPSS durch. Hiermit konnte ermittelt werden, ob die FAR in der Kohorte der Patienten mit thromboembolischer Komplikation signifikant erhöht ist gegenüber der Kohorte der Patienten ohne thromboembolische Komplikation.

#### Hypothesen

$H_0$ :  $\mu$  FAR der Patienten mit thromboembolischer Komplikation  $\leq$   $\mu$  FAR der Patienten ohne thromboembolische Komplikation

$H_1$ :  $\mu$  FAR der Patienten mit thromboembolischer Komplikation  $>$   $\mu$  FAR der Patienten ohne thromboembolische Komplikation

Die Nullhypothese ( $H_0$ ) postuliert, dass kein einseitiger, signifikanter Unterschied bezüglich der Ausprägung der FAR zwischen den beiden Kohorten besteht, d.h. sie nimmt an, dass die durchschnittliche Höhe der FAR bei Patienten mit und ohne TeK gleich hoch oder gar bei Patienten ohne TeK größer ist. Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) hingegen postuliert, dass ein einseitiger, signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten besteht, d.h. sie geht davon aus, dass die FAR bei Patienten mit TeK höher ist, als die FAR bei Patienten ohne TeK. Mithilfe des T-Tests konnte entschieden werden welche der beiden Hypothesen verworfen werden konnte. Die kritischen Werte wurden aus dem festgelegten Signifikanzniveau ( $\alpha = 0,05$ ) in Verbindung mit dem Freiheitsgrad ermittelt und aus der Tabelle der kritischen Werte einer T-Verteilung abgelesen (Keller, 2012, Appendix B-10).

Der diskriminative Wert der FAR unter (va) ECMO-Therapie für das Auftreten einer innerklinischen TeK wurde anhand einer ROC-Kurven-Analyse in SPSS bewertet. Es wurde jeweils eine ROC-Kurve für die vier Zeitpunkte a.) FAR Baseline, b.) FAR T<sub>5</sub>, c.) FAR T<sub>10</sub> und d.) FAR T<sub>15</sub> erstellt. Hinsichtlich der abhängigen Variable *Auftreten einer TeK* wurden bei der jeweiligen Analyse nur jene Patienten eingeschlossen, deren TeK zeitlich hinter dem analysierten Event lag. D.h. für das Event "FAR T<sub>5</sub>" wurden jene Patienten ausgeschlossen, deren TeK an Tag 0-4, für das Event „FAR T<sub>10</sub>“ jene, deren TeK an Tag 5-9 und für das Event „FAR T<sub>15</sub>“ jene, deren TeK an Tag 10-14 der (va) ECMO Therapie auftrat. Für alle Analysen wurde ein Schwellenwert für die FAR anhand des maximalen Youden-Wertes dichotomisiert.

Anhand einer ROC-Kurven-Analyse wurden zusätzlich die diskriminativen Werte von Albumin und Fibrinogen alleine untersucht. Anhand der Area under the curve (AUC)-Differenz wurde

## FAR UNTER (VA) ECMO

analysiert, ob die Ratio aus beiden Parametern (FAR) den Einzelparametern (Fibrinogen und Albumin) als prognostischer Marker überlegen ist.

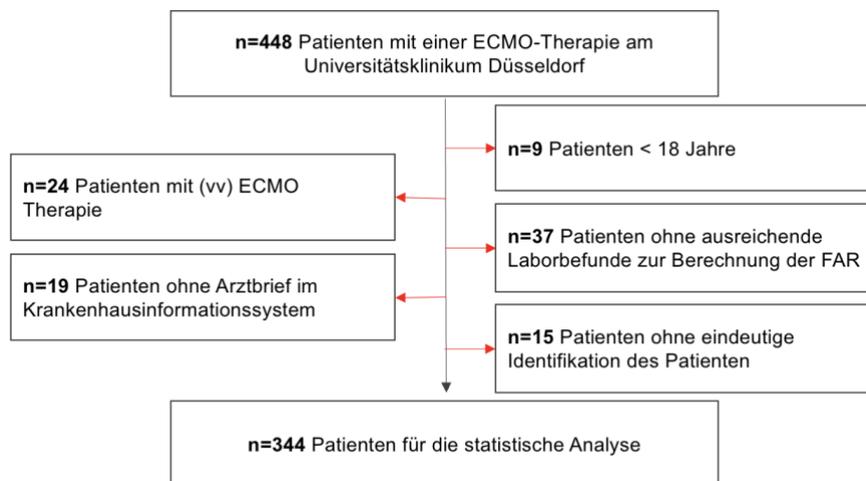
Zur Bewertung der Unabhängigkeit der FAR von anderen Variablen zogen wir eine binäre logistische Regressionsanalyse heran, die wir ebenfalls in SPSS durchführten. Hiermit analysierten wir den Einfluss verschiedener Faktoren.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patienten

Aus der initialen Stichprobe von 448 Patienten wurden 104 Patienten ausgeschlossen, da sie die zuvor definierten Ausschlusskriterien erfüllten (siehe 2.2 Stichprobe). 9 Patienten (2,0%) der initialen Stichprobe waren zum Zeitpunkt der (va) ECMO Therapie minderjährig, was zum Ausschluss aus der aktuellen Studie führte. 24 der dokumentierten Patienten (5,4%) erhielten während ihres Aufenthaltes ausschließlich eine (vv) ECMO. 15 Patienten (3,3%) wurden ausgeschlossen, da eine eindeutige Identifikation nicht möglich war. Für 37 Patienten (8,3%) lagen keine ausreichenden Laborbefunde für den Zeitraum der (va) ECMO-Therapie vor, sodass für diese Patienten keine FAR berechnet werden konnte. Für 19 Patienten (4,2%) der initialen Stichprobe lag kein Arztbrief im Krankenhausinformationssystem vor, sodass für diese Patienten nur unzureichend auf Vorerkrankungen, Verlauf und Komplikationen geschlossen werden konnte. Diese Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen. Somit reduzierte sich die Stichprobe auf 344 Patienten.

Das folgende Flussdiagramm verbildlicht die Zusammensetzung und Veränderung der Stichprobe im Verlauf der Studie.



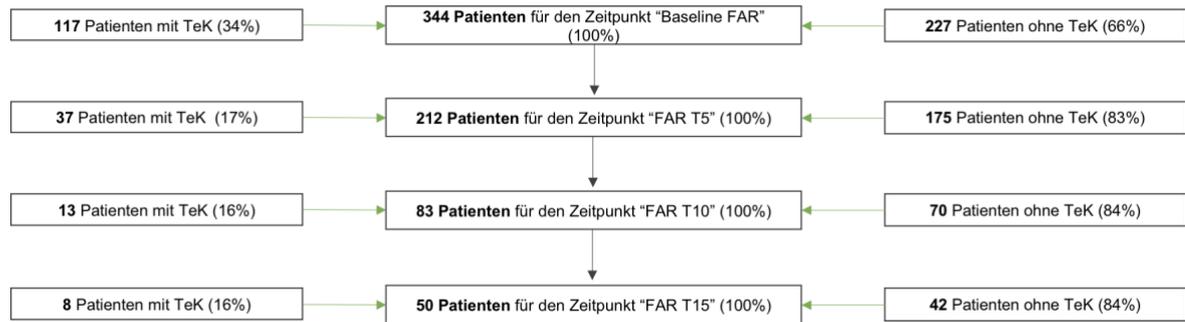
**Abb. 1: Flussdiagramm zur Zusammensetzung der Stichprobe unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien**

Die innerklinische Inzidenz einer TeK betrug 117/341 (34%) für die Baseline Analyse und 37/212 (17%), 13/83 (16%) sowie 8/50 (16%) für die Zeitpunkte  $t_{2-4}$  ( $T_5$ ,  $T_{10}$ ,  $T_{15}$ ) respektive.

Mit 34% war der relative Anteil der Kohorte "Patienten mit TeK" an  $t_1$  am größten. Mit 16-17% war der relative Anteil an  $t_{2-4}$  deutlich niedriger, befand sich von  $T_5$  über  $T_{10}$  bis  $T_{15}$  mit 17%, 16% und 16% respektive jedoch auf einem gleichbleibenden Niveau.

Das folgende Flussdiagramm zeigt die Zusammensetzung für die durchgeführten ROC-Kurven-Analysen.

## FAR UNTER (VA) ECMO



**Abb. 2: Flussdiagramm der FAR Events zu den Zeitpunkten t<sub>1</sub> (Baseline), t<sub>2</sub> (Tag 5), t<sub>3</sub> (Tag 10) und t<sub>4</sub> (Tag 15)**

### 3.2 Deskriptive Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 344 Patienten ausgewertet. Bei 117 (34%) der Patienten wurde eine innerklinische thromboembolische Komplikation während des Krankenhausaufenthaltes dokumentiert. Diese Patienten bildeten für die weitere Auswertung die Kohorte „Patienten mit TeK“. Bei entsprechend 227 (66%) Patienten wurde keine TeK dokumentiert. Diese Patienten bildeten somit die Kohorte „Patienten ohne TeK“. In beiden Kohorten überwogen die männlichen Patienten mit 77% (Patienten mit TeK) bzw. 73% (Patienten ohne TeK). Das durchschnittliche Alter war in beiden Kohorten ähnlich und lag bei ca. 59 Jahren (+/- SD 13,7 bzw. 14,9 Jahre). Die jüngste eingeschlossene Person war 18 Jahre, die älteste Person 86 Jahre. Die drei häufigsten Komorbiditäten der Studienkohorten waren KHK, Myokardinfarkt sowie arterielle Hypertonie mit 45%, 54% und 33% respektive in der Kohorte Patienten mit TeK und 54%, 44% und 32% respektive in der Kohorte Patienten ohne TeK. In beiden Kohorten lag die Mortalitätsrate bei ca. 60% (57% Patienten mit TeK, 59% Patienten ohne TeK). Die (va) ECMO-Therapie dauerte in der Kohorte Patienten mit TeK durchschnittlich zwei Tage länger als in der Kohorte Patienten ohne TeK mit 9,3 zu 6,7 Tagen (+/- SD 6,9 bzw. 5,2 Tage). Insgesamt wurden 128 thromboembolische Ereignisse detektiert. Diese verteilen sich auf die 117 Patienten der Kohorte Patienten mit TeK. Bei neun Patienten traten zwei und bei einem Patienten drei verschiedene TeK auf. Die häufigste TeK war ein arterielles thromboembolisches Ereignis (54% in der Kohorte Patienten mit thromboembolischer Komplikation bzw. 18% von der Gesamtpopulation), gefolgt vom ischämischen Apoplex (34% in der Kohorte Patienten mit TeK bzw. 12% von der Gesamtpopulation). In beiden Kohorten stellte die kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT) die häufigste Begleittherapie dar (71% in der Kohorte Patienten mit TeK und 60% in der Kohorte Patienten ohne TeK).

Die Kohorten wurden des Weiteren anhand von Baseline-Laborparametern charakterisiert. Zu Beginn der (va) ECMO Therapie (Tag 1) war das Albumin bei Patienten mit TeK durchschnittlich 0,3 Punkte niedriger als bei Patienten ohne TeK (2,3 g/dl bzw. 2,6 g/dl mit SD +/- 0,8 g/dl; p-

## FAR UNTER (VA) ECMO

Wert: 0,001). Fibrinogen hingegen war bei Patienten mit TeK erhöht gegenüber Patienten ohne TeK (326 mg/dl zu 269 mg/dl mit SD +/- 162 mg/dl bzw. 139 mg/dl; p-Wert: 0,001). Insgesamt ergibt sich dadurch eine deutlich höhere FAR bei den Patienten mit TeK gegenüber den Patienten ohne TeK mit 158 zu 106 mit einer SD +/- 96 bzw. 62, p-Wert <0,0001.

	Gesamt (n=344)	Patienten ohne TeK (n=227)	Patienten mit TeK (n=117)	p-Wert
<b>Baseline Charakteristika</b>				
Männliches Geschlecht (%)	257 (74.7)	167 (73.6)	90 (76.9)	0.516
Alter (in Jahren)	59±14	58.7±14.9	58.8±13.7	0.930
Dauer der ECMO (in Tagen)	7.6±5.9	6.7±5.2	9.3±6.9	<0.0001
<b>Komorbiditäten (%)</b>				
Arterielle Hypertonie	111 (32.3)	73 (32.2)	38 (32.5)	0.999
Diabetes Mellitus	72 (20.9)	46 (20.3)	26 (22.2)	0.677
KHK	176 (51.2)	123 (54.2)	53 (45.3)	0.139
PAVK	37 (10.8)	20 (8.8)	17 (14.5)	0.141
Z.n. Myokardinfarkt	162 (47.1)	99 (43.6)	63 (53.8)	0.087
Z.n. Apoplex	22 (6.4)	14 (6.2)	8 (6.8)	0.819
Z.n. LAE	14 (4.1)	7 (3.1)	7 (6.0)	0.250
<b>Klinische Endpunkte (%)</b>				
Innerklinische Mortalität	200 (58.1)	133 (58.6)	67 (57.3)	0.819
Major Bleeding	166 (48.3)	115 (50.7)	51 (43.6)	0.255
AKI mit CRRT	210 (61.0)	127 (55.9)	83 (70.9)	0.007
<b>TeK (%)</b>	117 (34.0)			
Myokardinfarkt	11 (3.2)	0 (0)	11 (9.4)	<0.0001
Ischämischer Apoplex	40 (11.6)	0 (0)	40 (34.2)	<0.0001
Art. Thromboembolie	63 (18.3)	0 (0)	63 (53.8)	<0.0001
Ven. Thromboembolie	11 (3.2)	0 (0)	11 (9.4)	<0.0001
Vaskuläre Mortalität	3 (0.9)	0 (0)	3 (2.6)	0.039
<b>Laborparameter @ Baseline</b>				
Kreatinin (mg/dl)	1.9±1.6	1.9±1.5	1.9±1.6	0.944

## FAR UNTER (VA) ECMO

	Gesamt (n=344)	Patienten ohne TeK (n=227)	Patienten mit TeK (n=117)	p-Wert
Leukozyten (x1000/ $\mu$ l)	14.5 $\pm$ 7.5	14.7 $\pm$ 7.6	14.1 $\pm$ 7.3	0.492
Hämoglobin (g/dl)	10.7 $\pm$ 2.3	10.6 $\pm$ 2.3	10.8 $\pm$ 2.4	0.377
Hämatokrit (%)	33 $\pm$ 17	33.3 $\pm$ 20.6	32.5 $\pm$ 7.5	0.688
Thrombozyten (x1000/ $\mu$ l)	174 $\pm$ 97	171 $\pm$ 90	179 $\pm$ 110	0.477
aPTT (s)	76 $\pm$ 47	77 $\pm$ 48	73 $\pm$ 46	0.510
Quick (%)	48 $\pm$ 21	47 $\pm$ 21	50 $\pm$ 20	0.151
Antithrombin III (%)	55 $\pm$ 32	58 $\pm$ 36	52 $\pm$ 20	0.184
D-Dimer	16.2 $\pm$ 21.8	15 $\pm$ 20	19 $\pm$ 25	0.221
Fibrinogen (mg/dl)	288 $\pm$ 149	269 $\pm$ 139	326 $\pm$ 162	0.001
Albumin (g/l)	2.5 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 0.8	2.3 $\pm$ 0.8	0.001
FAR	125 $\pm$ 79	108 $\pm$ 62	158 $\pm$ 96	<0.0001

**Tabelle 1: Patienten- und Laborcharakteristika**

### 3.3 Vergleich der Mittelwerte (T-Test)

Um zu ermitteln, ob die FAR in der Kohorte der Patienten mit TeK signifikant erhöht ist gegenüber der Kohorte der Patienten ohne TeK, wurde ein statistischer Vergleich der FAR-Mittelwerte in Form einer T-Teststatistik durchgeführt. Hierzu wurde die FAR der Patienten am Tag der (va) ECMO Anlage (Baseline) analysiert.

Die berechnete T-Teststatistik ergab einen kritischen Werte von  $t > 1,645$  für die Ablehnung der Nullhypothese ( $H_0: \mu$  FAR der Patienten mit thromboembolischer Komplikation  $\leq \mu$  FAR der Patienten ohne thromboembolische Komplikation) zugunsten der Alternativhypothese ( $H_1: \mu$  FAR der Patienten mit thromboembolischer Komplikation  $> \mu$  FAR der Patienten ohne thromboembolische Komplikation). Mittels SPSS errechneten wir einen Wert von  $t = 5,922$  bei einem p-Wert von  $<0,0001$ . Auf Basis des errechneten Wertes konnte somit die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese verworfen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die FAR bei Patienten mit TeK signifikant erhöht ist gegenüber der FAR bei Patienten ohne TeK.

### 3.4 ROC-Kurven Analyse

Die ROC-Kurven Analyse für die FAR zeigte eine AUC von 0,672 (95%-KI: 0,608 – 0,736, p-Wert: <0,0001), 0,662 (95%-KI: 0,569 – 0,755, p-Wert: 0,002), 0,432 (95%-KI: 0,246 – 0,618, p-Wert: 0,437) und 0,530 (95%-KI: 0,300 – 0,760, p-Wert: 0,791) für  $t_{1-4}$  (Baseline,  $T_5$ ,  $T_{10}$ ,  $T_{15}$ ) respektive. Mit  $p = <0,0001$  und  $p = 0,002$  konnten die Ergebnisse von  $t_1$  und  $t_2$  als signifikant bewertet werden. Es zeigte sich, dass die Baseline-FAR sowie die FAR an  $T_5$  der (va) ECMO-Therapie diskriminativ für das innerklinische Auftreten einer TeK sind. Die Ergebnisse von  $t_3$  und  $t_4$  lieferten p-Werte  $> 0,05$ , sodass sie als nicht signifikant bewertet werden müssen. Die FAR an  $T_{10}$  und  $T_{15}$  ist statistisch somit nicht diskriminativ für das innerklinische Auftreten einer TeK. Die folgende Tabelle sowie Abbildung zeigen eine Ergebniszusammenfassung der ROC-Kurven Analyse.

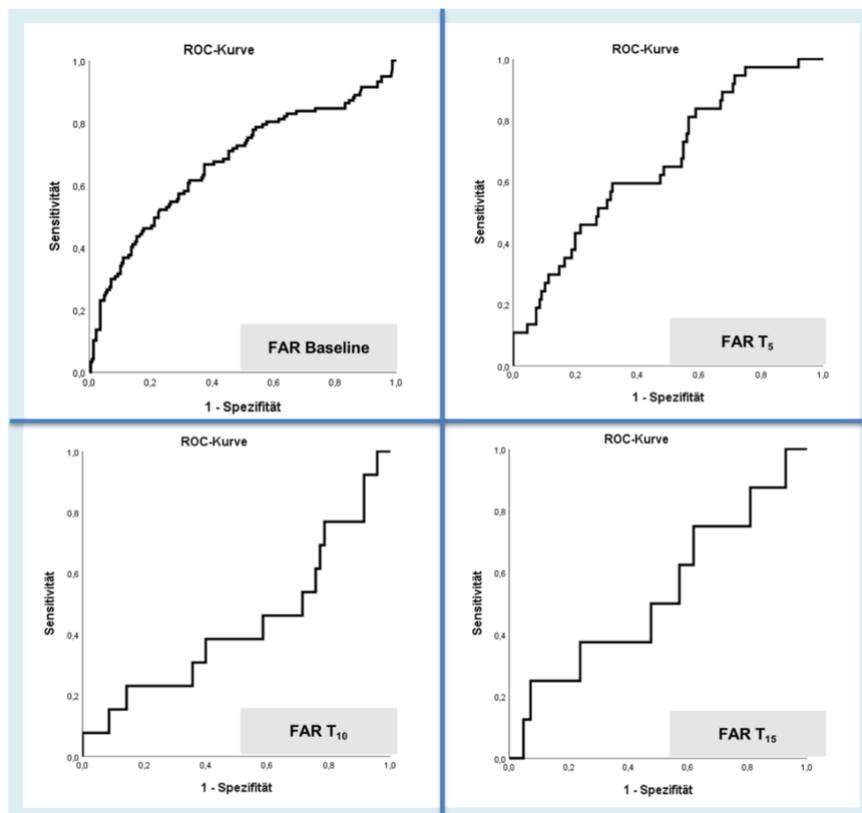


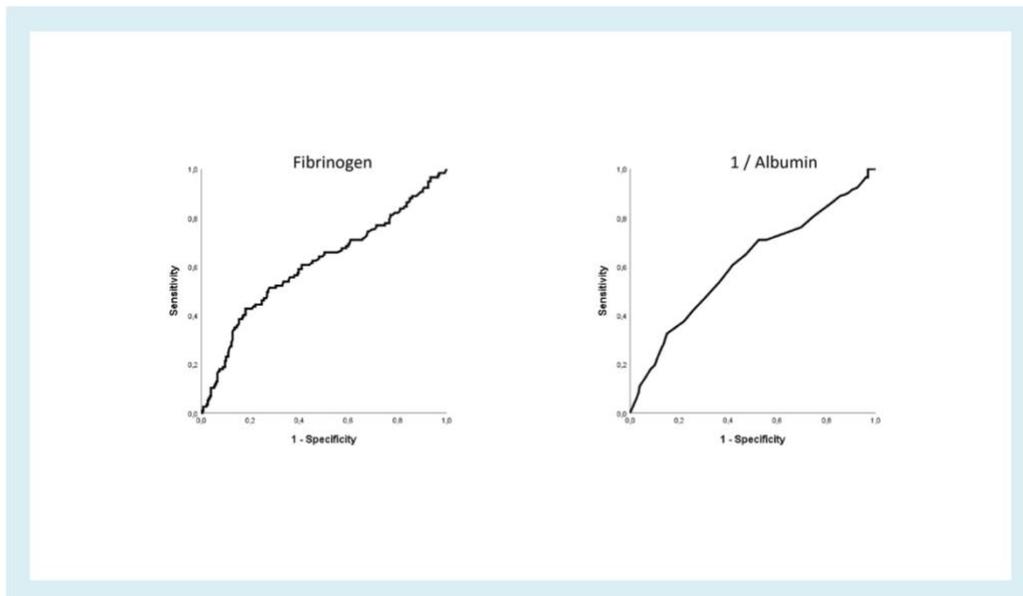
Abb. 3: Ergebnisse der ROC-Kurven Analyse für die Zeitpunkte  $t_1$  (FAR Baseline),  $t_2$  (Tag 5),  $t_3$  (Tag 10),  $t_4$  (Tag 15)

Zeitpunkt	AUC	95%-KI	p-Wert
$t_1$ (Baseline)	0,672	0,608 – 0,736	<0,0001
$t_2$ ( $T_5$ )	0,662	0,569 – 0,755	0,002
$t_3$ ( $T_{10}$ )	0,432	0,246 – 0,618	0,437
$t_4$ ( $T_{15}$ )	0,530	0,300 – 0,760	0,791

Tabelle 2: Ergebnisse der AUC inkl. 95%-KI und p-Werte für die Zeitpunkte  $t_1$  (Baseline),  $t_2$  (Tag 5),  $t_3$  (Tag 10),  $t_4$  (Tag 15)

## FAR UNTER (VA) ECMO

Die ROC-Kurven Analysen für Baseline Fibrinogen und Baseline Albumin alleine zeigten jeweils eine AUC von 0,61 mit einem 95% KI-Intervall von 0,54-0,67 bei einem p-Wert von 0,001. Ein Vergleich der ROC-Kurven zeigte, dass die AUC für die FAR signifikant höher war, als die AUC für Fibrinogen alleine mit einer AUC-Differenz = 0,064 [95% KI 0,018 – 0,111; p = 0,0066] und Albumin alleine mit einer AUC-Differenz = 0,064 [95% KI 0,002 – 0,13; p = 0,056]. Mit einer AUC-Differenz von 0,064 ist die Überlegenheit der Ratio (FAR) gegenüber den Einzelwerten (Albumin, Fibrinogen) jedoch als limitiert anzusehen.



**Abb. 4: Ergebnisse der ROC-Kurven Analyse für Fibrinogen (Baseline) und Albumin (Baseline) alleine**

### 3.5 Multivariate logistische Regression

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich die FAR > Schwellenwert sowohl an  $t_1$  (Baseline) als auch an  $t_2$  ( $T_5$ ) als unabhängiger prognostischer Faktor für das Auftreten einer thromboembolischen Komplikation im Zusammenhang mit einer (va) ECMO-Therapie. Die Odds-Ratio (OR) lag bei 3,781 (95%-KI: 2,208 - 6,473, p-Wert: <0,0001) für  $t_1$  bzw. 3,146 (95%-KI: 1,289-7,677, p-Wert: 0,012) für  $t_2$ . Die multivariate Analyse zeigte, dass das Risiko für das innerklinische Auftreten einer TeK bei Patienten mit einer FAR > Schwellenwert (FAR > 130 an  $t_1$  bzw. FAR > 201 an  $t_2$ ) 3-4 fach erhöht ist. Für  $t_1$  (Baseline) konnten in der multivariaten Regressionsanalyse außerdem signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) für einen als Komorbidität dokumentierten Myokardinfarkt und den Zustand nach (Z.n.) venösem thromboembolischen Ereignis berechnet werden. Die genannten Variablen sind somit ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer TeK bei Patienten mit (va) ECMO-Therapie assoziiert. Für  $t_2$  lieferte nur noch der Z.n. venösem thromboembolischen Ereignis ein signifikantes Ergebnis.

## FAR UNTER (VA) ECMO

In der multivariaten Regressionsanalyse wurden weitere Komorbiditäten (KHK, Z.n. Apoplex, Z.n. LAE, Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie) sowie die CRRT als Begleittherapie hinsichtlich ihres Einflusses auf das Auftreten einer TeK untersucht. Für diese Variablen zeigte die Analyse keine signifikanten Ergebnisse. Sie scheinen das Risiko für eine TeK nicht zu erhöhen. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der multivariaten Analyse zusammen.

Variable	t <sub>1</sub> (Baseline)			t <sub>2</sub> (T <sub>5</sub> )		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%KI	p-Wert
<b>FAR &gt; Schwellenwert</b>	<b>3,838</b>	<b>2,285 – 6,445</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>3,146</b>	<b>1,289 – 7,677</b>	<b>0,012</b>
KHK	0,614	0,362 – 1,044	0,072	1,233	0,485 – 3,133	0,660
Z.n. Apoplex	1,165	0,427 – 3,178	0,766	0,916	0,215 – 3,907	0,905
<b>Z.n. Myokardinfarkt</b>	<b>1,879</b>	<b>1,055 – 3,349</b>	<b>0,032</b>	1,306	0,536 – 3,181	0,557
<b>Z.n. venösem thromboembolischen Ereignis</b>	<b>7,592</b>	<b>1,260 – 45,759</b>	<b>0,027</b>	<b>7,434</b>	<b>1,072 – 51,534</b>	<b>0,042</b>
Z.n. LAE	1,769	0,507 – 6,168	0,815	0,000	0,000	0,999
Diabetes Mellitus	1,267	0,666 – 2,410	0,470	1,415	0,493 – 4,058	0,518
Art. Hypertonie	0,873	0,490 – 1,557	0,646	0,887	0,356 – 2,213	0,797
<b>Dauer (va) ECMO (in Tagen)</b>	<b>1,089</b>	<b>1,041 – 1,139</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,997	0,927 – 1,073	0,946
CRRT	1,266	0,738 – 2,170	0,392	1,875	0,717 – 4,904	0,200

Tabelle 3: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse für die Zeitpunkte t<sub>1</sub> (Baseline) und t<sub>2</sub> (Tag 5)

#### 4. Diskussion

In dieser Studie wurde die Fibrinogen-Albumin-Ratio als Verlaufsparemeter für das Auftreten thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit einer (va) ECMO Therapie untersucht. Es zeigte sich, dass sowohl die Baseline FAR, als auch die FAR an Tag 5 der (va) ECMO Therapie mit dem Auftreten von Tek signifikant assoziiert sind. Jedoch wiesen beide Parameter eine so limitierte Diskrimination auf, dass der klinische Nutzen des Prädiktionsgewinn durch FAR am ehesten als gering einzustufen ist. Im Folgenden soll diskutiert werden, warum die Untersuchung prognostischer Marker für das Auftreten thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit einer (va) ECMO Therapie so wichtig ist, warum sich die Fibrinogen-Albumin-Ratio dafür eignen könnte und was die Konsequenzen der Studienergebnisse für den klinischen Alltag bedeuten könnten.

##### 4.1 Wichtigkeit der Untersuchung prognostischer Marker

Die (va) ECMO wird als „Rettungstherapie“ bei kritisch kranken Patienten mit refraktärem kardiogenen Schock und potentiell Multiorganversagen angewendet. Für den Fall, dass ein Patient die ersten Tage nach dem Ereignis überhaupt überlebt, fungiert die (va) ECMO als „Bridge-to-decision“ oder „Bridge-to-cardiac-recovery“ Therapie (Pineton de Chambrun et al., 2019). Einer der wichtigsten Aspekte in der Behandlung von Patienten mit einem refraktären kardiogenen Schock ist das Verständnis welche Patienten wirklich von einer (va) ECMO Therapie profitieren könnten. Im besten Fall könnte diese Frage bereits vor Therapiebeginn unter Abwägung von potentiellen Benefits und möglichen Komplikationen beantwortet werden. Nach Initiation der Therapie verschiebt sich der Interessensfokus hin zu der Frage wie lange die (va) ECMO Therapie fortgesetzt werden soll, vor allem unter dem Aspekt des steigenden Komplikationsrisikos bei längerer Therapiedauer. Eine akute Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten wird vor allem durch Blutungen und thromboembolische Ereignisse hervorgerufen (Murphy et al., 2014). Dies wirft die Frage auf, ob sich das Komplikationsrisiko eines thromboembolischen Ereignisses vorhersagen lässt, um dann ggf. mit anderen Antikoagulationsmaßnahmen gegensteuern zu können.

Die Thrombenbildung ergibt sich bei den betroffenen Patienten vor allem durch die Interaktion zwischen Blutbestandteilen und der Fremdoberfläche des ECMO-Systems, welche zu einer Thrombozytenaggregation und Aktivierung des Gerinnungssystems führt (Camboni et al., 2020; Guglin et al., 2019; Balle et al., 2018). Um das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses zu verringern, wird bereits bei Anlage des ECMO-Systems eine Antikoagulationstherapie gestartet. Diese wiederum erhöht das Blutungsrisiko und muss bei Blutungskomplikationen oder bei erhöhter Risikokonstellation des Patienten gegebenenfalls ausgesetzt oder reduziert werden (Camboni et al., 2020). Insbesondere in solchen Situationen, aber natürlich auch für den gesamten

klinischen Aufenthalt des Patienten, ergibt sich eine Relevanz für die Feststellung eines erhöhten Risikos einer drohenden TeK. Unter Schaden-Nutzen-Abwägung könnte die Antikoagulationstherapie dann wieder entsprechend eingeleitet bzw. intensiviert werden.

### **4.2 Prognose und Prävention von TeK bei (va) ECMO**

Die Mortalitätsrate bei ECMO-Patienten liegt immer noch bei 40-60% (Pineton de Chambrun et al., 2019; ELSO, 2020; Fux et al., 2018). Unsere Studie ergab eine Mortalitätsrate von 58,1%, was mit bisher publizierten Daten übereinstimmt (Pineton de Chambrun, 2019; ELSO, 2020; Fux et al., 2018). In der letzten Dekade wurden einige Scores, wie beispielsweise der „Survival After Venous-Arterial ECMO“ (SAVE), der ENCOURAGE Score sowie der PREDICT VA-ECMO Score, die dem Kliniker helfen sollen eine Entscheidung hinsichtlich der Überlebensprognose von Patienten mit (va) ECMO Therapie zu treffen (Schmidt et al., 2015, Eckman et al., 2019). Die Datenlage hinsichtlich einer aussagekräftigen Prognose von thromboembolischen Komplikationen ist jedoch ausbaufähig.

Im Folgenden wird die bestehende Datenlage zur Risikoabschätzung für das Entstehen von TeK bei Patienten mit einer ECMO-Therapie dargestellt.

In einer systematischen Review-Studie mit 591 Studien haben Balle und Kollegen das Verhalten von Thrombozyten hinsichtlich Adhäsion, Aktivierung und Aggregation bei Patienten mit ECMO-Therapie untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass während der ECMO-Therapie sowohl die Thrombozytenadhäsion und -aggregation reduziert, als auch die Thrombozytenaktivierung erniedrigt zu sein scheinen. Ob es eine Assoziation zwischen dem veränderten Verhalten der Thrombozyten unter ECMO-Therapie und klinischen Komplikationen wie Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen gibt, konnte jedoch noch nicht gezeigt werden (Balle et al., 2018).

Bezüglich der Voraussage von Thrombosen im extrakorporalen System wurden ansteigende Hämolyseparameter als Hinweis auf die Thrombenbildung im Pumpenkopf oder abfallende Druckwerte im Oxygenator sowie ansteigende D-Dimere und abfallende Thrombozyten als Hinweis auf eine Oxygenatorthrombose vorgeschlagen (Camboni et al., 2020). Explizite Cutoff-Werte zur Anwendung im klinischen Alltag werden jedoch nicht genannt.

Als Marker für eine Hyperkoagulabilität bei Patienten mit einer Covid-19 Infektion und (vv) oder (va) ECMO-Therapie wurden die Parameter D-Dimere und Fibrinogen untersucht. Es zeigte sich, dass sich Fibrinogen hierfür besser eignet als D-Dimere und dass Fibrinogen-Werte > 441 mg/dl mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 86% für das Vorliegen einer Hyperkoagulabilität bei Patienten mit einer Covid-19 Infektion und ECMO-Therapie einhergehen. Eine Hyperkoagulabilität wiederum erhöht das Risiko für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses (Chandel et al., 2021). Ob diese Ergebnisse spezifisch für Covid-19 Patienten sind oder auch für andere Patienten mit ECMO-Therapie gültig sein könnten,

## FAR UNTER (VA) ECMO

wurde bisher nicht untersucht. Ebenso wie in der Studie von Chandel und Kollegen konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass Fibrinogen in der Gruppe der Patienten mit einer thromboembolischen Komplikation deutlich erhöht war gegenüber der Gruppe der Patienten ohne thromboembolische Komplikation (Baseline: 326 zu 289 mg/dl – Tag 5: 545 zu 494 mg/dl – Tag 10: 528 zu 479 mg/dl – Tag 15: 553 zu 508 mg/dl).

Die meisten Studien konzentrieren sich jedoch auf den Zusammenhang zwischen einer Antikoagulationstherapie und dem Auftreten von Blutungs- und thromboembolischen Komplikationen. In einer kleinen retrospektiven Kohortenstudie mit 62 Patienten haben Trudzinski und Kollegen versucht Prognosemarker für das Auftreten von TeK bei Patienten mit (vv) ECMO zu finden. Die Studie zeigte, dass sowohl die Qualität der Antikoagulation als auch die Dauer der ECMO-Therapie hierbei eine Rolle spielen (Trudzinski et al., 2016). Pieri und Kollegen führten eine kleine Fall-Kontrollstudie mit 20 Patienten durch, in der sie eine Bivalirudin-basierte Antikoagulation mit einer Heparin-basierten Antikoagulation bei Patienten mit (vv) oder (va) ECMO verglichen. Unter Berücksichtigung eines aPTT-Zielwertes von 45-60 Sekunden ergab die Studie, dass sich eine Antikoagulation mit Bivalirudin als neue Methode für die Reduktion von TeK bei Patienten mit ECMO-Therapie eignen könnte (Pieri et al., 2013). Eine kürzlich publizierte Studie von Fisser und Kollegen untersuchte Argatroban vs. Heparin bei Patienten mit einer (vv) ECMO, die keine Heparin-induzierte Thrombozytopenie aufwies. Die prospektive Studie schloss 465 Patienten ein und konnte zeigen, dass Argatroban dem konventionell verwendeten Heparin hinsichtlich Blutungs- und thromboembolischen Komplikationen nicht unterlegen ist (Fisser et al., 2021). Trotz Verbesserungen hinsichtlich der technischen Applikationen und des medikamentösen Managements basierend auf den bisherigen Erkenntnissen, wird die Inzidenz einer TeK wie z.B. ein ischämischer Schlaganfall, eine kanülenassoziierte tiefe Venenthrombose oder eine arterielle Thromboembolie mit etwa 33%, 41% und 14% respektive angegeben (Aubin et al., 2016; Bidar et al., 2020). In unserer Studie zeigte sich ein interessantes Ergebnis hinsichtlich der Art der thromboembolischen Komplikationen. Während aktuelle Studien (Aubin et al., 2016; Bidar et al., 2020) die kanülenassoziierte tiefe Venenthrombose als häufigstes thromboembolisches Ereignis bei Patienten mit (va) ECMO (41%) identifizieren, trat in unserer Patientengruppe das arterielle thromboembolische Ereignis mit 56% am häufigsten auf. Arterielle thromboembolische Ereignisse werden in anderen Studien nur mit 14% angegeben (Aubin et al., 2016; Bidar et al., 2020). Ein Erklärungsansatz für diese Abweichung liegt darin, dass im Rahmen der Datenerfassung sowohl intrakardiale Thromben als auch Lungenarterienembolien als arterielle TeK gewertet wurden. In einigen Studien bilden intrakardiale Thromben eine eigene Kategorie und Lungenarterienembolien werden in die Kategorie der venösen Thromboembolien (VTE) gefasst.

## FAR UNTER (VA) ECMO

Nebenbefundlich zeigte sich ein interessantes Ergebnis bei der Dauer der (va) ECMO Therapie. So war diese in der Kohorte der Patienten mit TeK deutlich erhöht gegenüber der Kohorte der Patienten ohne TeK ( $9\pm 7$  vs.  $7\pm 5$ ). Dieser Aspekt spiegelt sich auch in der multivariaten Analyse wieder. Diese hat gezeigt, dass die Dauer der (va) ECMO-Therapie unabhängig mit dem Auftreten einer TeK assoziiert ist (OR 1,1 mit 95%-KI: 1,044 – 1,149 und p-Wert:  $<0,0001$ ). Leider ist dieser Risikofaktor nicht veränderbar, da die Dauer der ECMO Therapie durch den Krankheitszustand des jeweiligen Patienten vorgegeben wird.

Zusammenfassend ist die Verbesserung der prognostischen Fähigkeiten, insbesondere auch hinsichtlich des Auftretens thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit einer (va) ECMO Therapie also höchst relevant für den klinischen Alltag. Verlässliche Prognosemarker können frühzeitige therapeutische Interventionen weiterhin verbessern und damit zu einem erfolgreicherem „Bridging“ beitragen, sodass, letztendlich, die Raten der kardialen Restitution und definitiver Therapiemaßnahmen wie z.B. eine Herztransplantation oder der Einbau eines langfristigen mechanischen Herzunterstützungssystems gesteigert werden können (Pineton de Chambrun et al., 2019).

### **4.3 Eignung der Fibrinogen-Albumin-Ratio (FAR)**

Die FAR berechnet sich aus dem Verhältnis von Fibrinogen und Albumin. Die Annahme, dass eine Assoziation zwischen der FAR und dem Auftreten thromboembolischer Komplikationen bestehen könnte, ergibt sich aus den Pathomechanismen der beiden Parameter. Albumin ist ein essentielles Plasma-Protein, das eine Rolle bei verschiedenen inflammatorischen und hämostatischen Prozessen spielt (Zhang et al., 2020). Außerdem ist Albumin an der Inhibierung der Thrombozytenaktivierung beteiligt (Mulvihill et al., 1990). Fibrinogen hingegen ist ein Indikator für prokoagulatorische Zustände und trägt auf vielen Ebenen zur Inflammation bei (An et al., 2020; Herrick et al., 1999). Eine erhöhte FAR entsteht bei Fibrinogen-Erhöhung und/oder Albumin-Erniedrigung. Folglich liegt bei einer erhöhten FAR ein gesteigerter prokoagulatorischer Zustand bei gleichzeitig geringerer Inhibierung der Thrombozytenaktivierung vor. Die Kombination dieser Charakteristika führte zu unserer Hypothese, dass die Ratio von Fibrinogen und Albumin einen prognostischen Wert für das Auftreten thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit einer (va) ECMO besitzen könnte, da diese Kohorte ohnehin ein erhöhtes Risikoprofil für das Auftreten thromboembolischer Komplikationen aufweist.

Nach unserem Kenntnisstand gibt es bisher nur eine publizierte Studie, die den prognostischen Wert der FAR bei Patienten mit einer (va) ECMO Therapie untersucht hat. In einer retrospektiven Single-Center Kohortenstudie mit 157 Patienten haben Acharya et al. (2020) den prognostischen Wert der FAR innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der (va) ECMO Therapie hinsichtlich

## FAR UNTER (VA) ECMO

des Auftretens eines innerklinischen ischämischen Schlaganfalls untersucht. Die Analyse konnte eine signifikante Beziehung zwischen einer FAR >125 und einem ischämischen Schlaganfall bei Patienten mit einer (va) ECMO Therapie zeigen (angepasste Hazard Rate: 4,5 mit 95%-KI: 7,0–12,2 und  $p = 0.004$ ; AUC = 0,75).

Die Assoziation zwischen FAR und anderen Formen von thromboembolischen Komplikationen bei Patienten mit einer (va) ECMO Therapie wurde nach unserem Kenntnisstand bisher nicht ausreichend untersucht. Außerdem wurde die FAR bisher nur als Einzelwert betrachtet, nicht jedoch im Verlauf der (va) ECMO Therapie. Daher stellten wir die Hypothese, dass sich die FAR auch als Prognosemarker für weitere Formen thromboembolischer Komplikationen (arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse inklusive kanülenasoziiierter- und intrakardialer Thromben sowie Lungenarterienembolien, Myokardinfarkt, ischämischen Apoplex und vaskuläre Mortalität) eignet.

### **4.4 Mögliche Konsequenzen der Ergebnisse für den klinischen Alltag**

Unsere Studie hat gezeigt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der Höhe der FAR am Tag der (va) ECMO Anlage (Baseline) bei Patienten mit TeK und Patienten ohne TeK besteht. Patienten die eine innerklinische TeK entwickelten, hatten zu diesem Zeitpunkt eine signifikant höhere FAR als Patienten ohne eine innerklinische TeK. Darüber hinaus konnten wir statistisch belegen, dass die Baseline FAR und die FAR an Tag 5 der (va) ECMO Therapie unabhängige prognostische Faktoren für das Auftreten einer TeK sind, d.h. es besteht eine unabhängige Assoziation zwischen der FAR zu den genannten Zeitpunkten und dem Auftreten einer TeK.

Wie die ROC-Kurven-Analyse gezeigt hat, wies die FAR jedoch nur eine limitierte Diskrimination für das Auftreten einer TeK an den Zeitpunkten  $t_1$  (Baseline) und  $t_2$  (Tag 5) auf. Dabei scheinen die prognostischen Fähigkeiten des Markers zu Beginn der Therapie, d.h. innerhalb der ersten 5 Tage, am größten zu sein. Ab dem fünften Tag nimmt die prognostische Fähigkeit ab, sodass die FAR ab dem 6. Tag der Therapie nicht mehr als Prognosemarker herangezogen werden sollte. Einen möglichen Erklärungsansatz für die abnehmende prognostische Wertigkeit der FAR an  $T_3$  (Tag 10) und  $T_4$  (Tag 15) stellt die geringe Stichprobengröße zu den späteren Zeitpunkten dar. Für den Zeitpunkt  $T_3$  konnten nur 83 Patienten (davon 13 mit TeK) und für den Zeitpunkt  $T_4$  lediglich noch 50 Patienten (davon 8 mit TeK) analysiert werden. Zusammenfassend, aufgrund der geringen Diskrimination erscheint jedoch der klinische Nutzen des Prädiktionsgewinn durch FAR am ehesten als gering einzustufen zu sein.

### **4.4 Limitationen**

Aufgrund des retrospektiven und beobachtenden Studiendesigns besteht das Risiko für einen Selektions- sowie Informationsbias.

Ein Selektionsbias könnte insofern vorliegen, als dass die Stichprobe für die Studie monozentrisch und an einem Universitätszentrum ausgewählt wurde. Unterformen des Selektionsbias, wie z.B. der Freiwilligenbias oder der Non-Response-Bias liegen jedoch nicht vor. Ein mögliche weitere Quelle für Selektionsbias wären nonrandom missing data oder differential loss of follow-up.

Ein Informationsbias könnte vorliegen, da die Ergebnisse der Studie nicht hinsichtlich der Indikation für die (va) ECMO Therapie adjustiert wurden, da diese nicht immer exakt dokumentiert war. Bei vielen Patienten ereignete sich jedoch ein Myokardinfarkt oder ein anderes thromboembolisches Ereignis, das zu einem kardiogenen Schock und konsekutiv zur (va) ECMO Therapie geführt hat. Es erscheint plausibel, dass die erhöhte Baseline FAR und resultierende TeK während oder nach der (va) ECMO Therapie mit der bereits gestörten Gerinnungssituation aufgrund des thromboembolischen Ereignisses vor der (va) ECMO Therapie assoziiert ist. In diesem Falle wäre die FAR nicht rein durch die (va) ECMO Therapie erhöht, was zu einer Verzerrung in der Auswertung der Messergebnisse führen würde.

Des Weiteren unterlag die Studie insofern einem Misclassification bias, als dass die Datenerhebung auf einer bestehenden Datenbank basierte, welche initial nicht für die aktuelle Studie erhoben wurde. Obwohl wir von einer gründlichen initialen Datenerhebung ausgehen, besteht die Möglichkeit, dass die Daten für unseren Studienzweck nicht vollständig erhoben worden sind. Thromboembolische Komplikationen wurden anhand von Arztbriefen und Operationsberichten erfasst, welche teilweise nur in Kurzform verfasst waren. Es besteht die Möglichkeit, dass kleinere Vorfälle oder subklinische Ereignisse dadurch nicht vollumfänglich erfasst wurden. Als Hinweis für die externe Validität der Studie kann die Übereinstimmung bezüglich Prävalenz von Komorbiditäten und von Mortalität zwischen unseren und externen Daten interpretiert werden.

### **4.5 Schlussfolgerungen**

Diese Studie zeigt, dass die Baseline FAR und FAR an Tag 5 unabhängig mit dem innerklinischen Auftreten einer TeK bei Patienten mit einer (va) ECMO assoziiert sind und somit prognostische Faktoren für das Auftreten einer TeK bei (va) ECMO Patienten darstellen. Aufgrund der geringen Diskrimination ist der klinische Nutzen des Prädiktionsgewinn durch die FAR jedoch am ehesten als gering einzustufen.

### Quellenangaben

Acharya P, Jakobleff WA, Forest SJ, Chinnadurai T, Mellas N, Patel SR, Kizer JR, Billett HH, Goldstein DJ, Jorde UP, Saeed O. Fibrinogen Albumin Ratio and Ischemic Stroke During Venoaerterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J.* 2020 Mar;66(3):277-282.

An, Q., Liu, W., Yang, Y. & Yang, B. Preoperative fibrinogen-to-albumin ratio, a potential prognostic factor for patients with stage IB-IIA cervical cancer. *BMC Cancer* 2020;20: 1–8.

Aubin H, Petrov G, Dalyanoglu H, Saeed D, Akhyari P, Paprotny G, Richter M, Westenfeld R, Schelzig H, Kelm M, Kindgen-Milles D, Lichtenberg A, Albert A. A Suprainstitutional Network for Remote Extracorporeal Life Support: A Retrospective Cohort Study. *JACC Heart Fail.* 2016 Sep;4(9):698-708.

AWMF online: Einsatz der extrakorporalen Zirkulation ((va) ECMO / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen (Stand: 23.07.2015).

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/1/011-021.html>

Bagley, S. C., White, H. & Golomb, B. A. Logistic regression in the medical literature: Standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *J. Clin. Epidemiol.* 2001;54: 979–985.

Balle CM, Jeppesen AN, Christensen S, Hvas AM. Platelet Function During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Patients: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med.* 2018 Nov 9;5:157.

Beamer N, Coull BM, Sexton G, de Garmo P, Knox R, Seaman G. Fibrinogen and the albumin-globulin ratio in recurrent stroke. *Stroke.* 1993 Aug;24(8):1133-9.

Beckmann A, Benk C, Beyersdorf F, Haimerl G, Merkle F, Mestres C, Pepper J, Wahba A; ECLS Working Group. Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Sep;40(3):676-80.

Bidar F, Lancelot A, Lebreton G, Pineton de Chambrun M, Schmidt M, Hékimian G, Juvin C, Bréchet N, Schoell T, Leprince P, Combes A, Bouglé A, Luyt CE. Venous or arterial thromboses after venoaerterial extracorporeal membrane oxygenation support: Frequency and risk factors. *J Heart Lung Transplant.* 2020 Dec 30:S1053-2498(20)31880-5.

Böhrer, H, Nawroth, P.P. Antikoagulation bei extrakorporalen Verfahren. *Anästhesiologie & Intensivmedizin.* 1999; 11 (40): 806-808.

## FAR UNTER (VA) ECMO

Camboni D., Schmid C. (2020) Komplikationen der venoarteriellen ECMO-Therapie. In: Boeken U., Assmann A., Klotz S., Born F., Rieth A., Schmid C. (eds) *Mechanische Unterstützung im akuten Kreislaufversagen*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Çetin M, Erdoğan T, Kırış T, Özer S, Yılmaz AS, Durak H, Aykan AÇ, Şatıroğlu Ö. Predictive value of fibrinogen-to-albumin ratio in acute coronary syndrome. *Herz*. 2020 Dec;45(Suppl 1):145-151.

Chandel A, Patolia S, Looby M, Bade N, Khangoora V, King CS. Association of D-dimer and Fibrinogen With Hypercoagulability in COVID-19 Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Intensive Care Med*. 2021 Mar 1:885066621997039.

David, S., Napp, L.C., Kühn, C., Hoepfer, M.M. Extrakorporale Membranoxygenierung. *Internist*. 2016 Jul; 57:856-863.

Delmas C, Jacquemin A, Vardon-Bouines F, Georges B, Guerrero F, Hernandez N, et al. Anticoagulation Monitoring Under ECMO Support: A Comparative Study Between the Activated Coagulation Time and the Anti-Xa Activity Assay. *J Intensive Care Med*. 2020;35:679–86.

Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, Tandon V, Rodseth R, Biccard BM, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2325–34.

Eckman PM, Katz JN, El Banayosy A, Bohula EA, Sun B, van Diepen S. Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock: An Introduction for the Busy Clinician. *Circulation*. 2019 Dec 10;140(24): 2019-2037.

Extracorporeal Life Support Organization. ELSO Anticoagulation guideline. Ann Arbor, MI USA 2014. p. 17. Available from:  
<https://www.else.org/Portals/0/Files/elseanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf>

Falk L, Sallisalmi M, Lindholm JA, et al. Differential hypoxemia during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2019 Apr;34(1\_suppl): 22-29.

Fisser C, Winkler M, Malfertheiner M V, Philipp A, Foltan M, Lunz D, et al. Argatroban versus heparin in patients without heparin - induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation : a propensity - score matched study. *Crit Care. BioMed Central*; 2021; 1–10.

## FAR UNTER (VA) ECMO

- Fux T, Holm M, Corbascio M, Lund LH, van der Linden J. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy shock: Risk factors for mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Nov;156(5):1894-1902.
- Fries, D, Streif, W. (2014). *Gerinnungsmanagement in der Intensivmedizin.* Berlin, Springer-Verlag. S. 113-137.
- Galanakis DK. Anticoagulant albumin fragments that bind to fibrinogen/fibrin: possible implications. *Semin Thromb Hemost.* 1992 Jan;18(1):44-52.
- Guclu H, Ozal SA, Pelitli Gurlu V, Özgün GS, Özgün E. Increased Fibrinogen to Albumin Ratio in Ischemic Retinal Vein Occlusions. *Eur J Ophthalmol.* 2017 Nov 8;27(6):735-739.
- Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD, Gurley J, Nelson K, Malyala R, Panjrath GS, Zwischenberger JB, Pinney SP. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Feb;73(6): 698-716.
- Herrick, S., Blanc-Brude, O., Grey, A. & Laurent, G. Fibrinogen. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1999;31: 741–746.
- Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, Bingham L, Spagou K, Davies AH. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology.* 2017 Sep;32(8):516-531.
- Keller, G. (2012). *Managerial Statistics.* China: South-Western, Cengage Learning. S. 608-636.
- Kleindorfer, D. O. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021.
- Kowalewski, M. et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postcardiotomy Shock—Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Crit. Care Med.* 2021.
- Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. 2020 Sep 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30969519.
- Larena-Avellaneda, A. Wirklich Virchows Trias?. *Gefässchirurgie* 2018; 23: 64–65
- Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood.* 2015 Feb 26;125(9):1387-93.

## FAR UNTER (VA) ECMO

Li SQ, Jiang YH, Lin J, Zhang J, Sun F, Gao QF, Zhang L, Chen QG, Wang XZ, Ying HQ. Albumin-to-fibrinogen ratio as a promising biomarker to predict clinical outcome of non-small cell lung cancer individuals. *Cancer Med.* 2018 Apr;7(4):1221-1231.

Linnemann, B., Lindhoff-Last, E. (2005). *Virchow-Trias. Prävention von Thrombosen und Embolien in der Inneren Medizin.* Berlin, Heidelberg: Springer. S. 40-44.

Loforte, A. et al. Role of Intra-Aortic Balloon Pump and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Early Graft Failure After Cardiac Transplantation. *Artif. Organs* 2016;40: E136–E145.

Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2008 Mar;140(5): 488-95.

Lunz, D., Philipp, A., Dolch, M. et al. Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung. *Anaesthesist.* 2014 Jul; 63: 625–635.

Machlus KR, Cardenas JC, Church FC, Wolberg AS. Causal relationship between hyperfibrinogenemia, thrombosis, and resistance to thrombolysis in mice. *Blood.* 2011 May 5;117(18):4953-63.

Macielak S, Burcham P, Whitson B, Abdel-Rasoul M, Rozycki A. Impact of anticoagulation strategy and agents on extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Perfusion.* 2019 Nov;34(8): 671-678.

Maclouf J, Kindahl H, Granström E, Samuelsson B. Interactions of prostaglandin H<sub>2</sub> and thromboxane A<sub>2</sub> with human serum albumin. *Sur J Biochem.* 1980 Aug;109(2):561-6.

Makdisi G, Wang IW. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis.* 2015 Jul;7(7):E166-76.

Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med.* 2010 Feb;38(2 Suppl): 3-9.

Maya Guglin, Mark J. Zucker, Vanessa M. Bazan, Biykem Bozkurt, Aly El Banayosy, Jerry D. Estep, John Gurley, Karl Nelson, Rajasekhar Malyala, Gurusher S. Panjra, Joseph B. Zwischenberger, Sean P. Pinney. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019 Feb; 73(6): 698-716.

Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Bréchet N, Schmidt M, Mastroianni C, Chastre J, Leprince P, Anselmi A, Combes A. The ENCOURAGE mortality risk score and

## FAR UNTER (VA) ECMO

analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2016 Mar;42(3): 370-378.

Mulvihill, J. N., Faradji, A., Oberling, F. & Cazenave, J. -P. Surface passivation by human albumin of plasmapheresis circuits reduces platelet accumulation and thrombus formation. Experimental and clinical studies. *J. Biomed. Mater. Res.* 1990;24: 155–163.

Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, Davis AK. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfus Med Rev.* 2015 Apr;29(2), 90-101. doi: 10.1016/j.tmr.2014.12.001. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25595476.

Ng GW, Yuen HJ, Sin KC, Leung AK, Au Yeung KW, Lai KY. Clinical use of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Hong Kong Med J.* 2017 Jun;23(3):282-90.

Organization ELS: ECLS Registry Report - International Summary. Available at: [https://www.else.org/Portals/0/Files/Reports/2020\\_January/International%20Summary%20January%202020\\_page1.pdf](https://www.else.org/Portals/0/Files/Reports/2020_January/International%20Summary%20January%202020_page1.pdf).

Paar M, Rossmann C, Nussold C, Wagner T, Schlagenhaut A, Leschnik B, Oetl K, Koestenberger M, Cvirn G, Hallström S. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood. *PLoS One.* 2017 Aug 11;12(8):e0182997.

Parker RI. Anticoagulation Monitoring During Extracorporeal Membrane Oxygenation: Continuing Progress. *Crit Care Med.* 2020 Dec;48(12):1920-1921.

Pieri M, Agracheva N, Bonaveglia E, Greco T, de Bonis M, Covello RD, et al. Bivalirudin Versus Heparin as an Anticoagulant During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case-Control Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 1:30–4.

Pineton de Chambrun M, Bréchet N, Combes A. Venous arterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock: indications, mode of operation, and current evidence. *Curr Opin Crit Care.* 2019 Aug;25(4):397-402.

Ponikowski, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2016;37: 2129-2200m.

Popugaev KA, Bakharev SA, Kiselev KV, Samoylov AS, Kruglykov NM, Abudeev SA, Zhuravel SV, Shabanov AK, Mueller T, Mayer SA, Petrikov SS. Clinical and pathophysiologic aspects of ECMO-associated hemorrhagic complications. *PLoS One.* 2020 Oct;15(10): e0240117.

## FAR UNTER (VA) ECMO

Porcellati S, Gresele P, Stasi M, Buratta S, Horrocks LA, De Franceschi S, Nenci GG, Goracci G. Original Article: Albumin Prevents TxB<sub>2</sub> Formation from Thrombin-stimulated Human Platelets by Sequestering the Liberated Arachidonic Acid in the Extracellular Space. *Platelets*. 1995;6(6):381-7.

Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011 Apr;9(2): 120-38.

Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *Circ Heart Fail*. 2018 Sep;11(9): e004905.

S3 Leitlinie 011/021. Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS/ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen. 2020.

Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: The survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015;36:2246–56.

Sekaran, U., & Bougie, R. (2009). *Research Methods for Business*. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd. S. 69-73.

Staudinger, T. Extrakorporale Membranoxygenierung. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017 Apr; 112: 295-302.

Sun F, Tan YA, Gao QF, Li SQ, Zhang J, Chen QG, Jiang YH, Zhang L, Ying HQ, Wang XZ. Circulating fibrinogen to pre-albumin ratio is a promising biomarker for diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Lab Anal*. 2019.

Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, Paden ML; ELSO member centers. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017 Jan/Feb;63(1):60-67.

Thygesen, K. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J*. 2019;40: 237–269.

Trudzinski FC, Minko P, Rapp D, Fährndrich S, Haake H, Haab M, et al. Runtime and aPTT predict venous thrombosis and thromboembolism in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective analysis. *Ann Intensive Care*. Springer Paris; 2016;6:2–9.

## FAR UNTER (VA) ECMO

Parker RI. Anticoagulation Monitoring During Extracorporeal Membrane Oxygenation: Continuing Progress. *Crit Care Med.* 2020;48:1920–1.

Wengenmayer T, Duerschmied D, Graf E, Chiabudini M, Benk C, Mühlischlegel S, Philipp A, Lubnow M, Bode C, Staudacher DL. Development and validation of a prognostic model for survival in patients treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: the PREDICT VA-ECMO score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019 Jun;8(4): 350-359.

Xu Q, Yan Y, Gu S, Mao K, Zhang J, Huang P, Zhou Z, Chen Z, Zheng S, Liang J, Lin Z, Wang J, Yan J, Xiao Z. A Novel Inflammation-Based Prognostic Score: The Fibrinogen/Albumin Ratio Predicts Prognoses of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *J Immunol Res.* 2018.

Zhang, D. P. et al. The Fibrinogen-to-Albumin Ratio Is Associated With Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Clin. Appl. Thromb.* 2020;26.

**Tabellen**

<i>Tabelle 1</i>	Patienten- und Laborcharakteristika
<i>Tabelle 2</i>	Ergebnisse der AUC inkl. 95%-KI und p-Werte für die Zeitpunkte $t_1$ (Baseline), $t_2$ (Tag 5), $t_3$ (Tag 10), $t_4$ (Tag 15)
<i>Tabelle 3</i>	Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse für die Zeitpunkte $t_1$ (Baseline) und $t_2$ (Tag 5)

**Abbildungen**

- Abbildung 1* Flussdiagramm zur Zusammensetzung der Stichprobe unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien
- Abbildung 2* Flussdiagramm der FAR Events zu den Zeitpunkten  $t_1$  (Baseline),  $t_2$  (Tag 5),  $t_3$  (Tag 10) und  $t_4$  (Tag 15)
- Abbildung 3* Ergebnisse der ROC-Kurven Analyse für die Zeitpunkte  $t_1$  (FAR Baseline),  $t_2$  (Tag 5),  $t_3$  (Tag 10),  $t_4$  (Tag 15)
- Abbildung 4* Ergebnisse der ROC-Kurven Analyse für Fibrinogen (Baseline) und Albumin (Baseline) alleine

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Giovanna Lurati Buse und meinem Betreuer Dr. Sebastian Roth. Zu allererst für die Ideengebung und Bereitstellung der Rahmenbedingungen meiner Promotion. Und noch viel mehr für die intensive und persönliche Betreuung sowie die permanente Erreichbarkeit bei Fragen oder Anliegen. Vielen Dank auch für die Unterstützung bei der Erstellung der statistischen Analyse und für die tolle Möglichkeit so intensiv an der Publikation unserer Ergebnisse mitzuarbeiten. Ihr wart über den langen Zeitraum dieser Arbeit allzeit ein Ansprechpartner und habt auch meine fachliche Weiterentwicklung sehr geprägt.

Ich danke meinen tollen Eltern, die mich jederzeit und bedingungslos bei der Umsetzung und Verwirklichung meines Traumes und meiner Ziele unterstützt haben. Ganz besonders danke ich meiner Mama für ihre unendliche Liebe, Stärke und Selbstlosigkeit. Du gibst mir immer wieder Kraft und Halt und ohne dich hätte ich die zuletzt sehr schwierige Zeit nicht durchstehen können.

Ich danke meinen Freunden und Freundinnen, die sich die Zeit genommen haben meine Dissertation zu lesen und zu korrigieren. Ein ganz besonderer Dank gilt hier Simone, die mich vor allem bei der Korrektur der Publikation mit ihren makellosen Englischkenntnissen unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meinen Großeltern danken. Opa, du warst einer der wenigen Personen, die mich vom ersten Moment an des Medizinstudiums unterstützt und an mich geglaubt haben. Deswegen widme ich dir diese Arbeit. Danke auch an dich, liebe Oma, dass du mich bis zum Ende des Studiums so bedingungs- und selbstlos unterstützt hast.