

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin  
Klinik für Angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie

DISSERTATION

Einfluss verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer  
Behandlungsstrategien bei Kindern am Berlin Heart EXCOR®  
Ventricular Assist Device

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Lisa Marie Fietze  
aus Schwedt/Oder

Datum der Promotion: 18.09.2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1 Berlin Heart EXCOR® .....	10
1.1.1 Aufbau und Funktionsweise .....	10
1.1.2 Indikation .....	15
1.1.3 Implantationstechnik .....	17
1.1.4 Management und Komplikationen .....	19
1.1.5 Fortschritt .....	22
1.2 Hämostase.....	23
1.2.1 Gerinnungskaskade .....	23
1.2.2 Prä- und perioperatives antikoagulatorisches Management.....	25
1.2.3 Postoperatives antikoagulatorisches und antithrombotisches Management .....	26
1.2.4 Komplikationen.....	30
1.3 Zielsetzung und Fragestellung .....	31
<b>2 Methodik</b> .....	<b>32</b>
2.1 Patientenkollektiv und Datenrecherche .....	32
2.2 Zeitdifferenzberechnungen und Integration der Transfusionen .....	35
2.3 Datenüberprüfung, weiteres Ausschlussprozedere und Gruppeneinteilung.....	35
2.1 Berechnungen der Ereignis- und Pumpenwechselraten .....	37
2.2 Statistische Analyse .....	37
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>39</b>
3.1 Studienkohorte.....	39
3.2 Klinischer Verlauf am Berlin Heart EXCOR® .....	43

3.2.1	Überleben, Herztransplantation, Entwöhnung und Mortalität .....	43
3.2.2	Komplikationen – neurologische Ereignisse .....	45
3.2.3	Pumpenwechsel .....	50
3.2.4	Transfusionen .....	51
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
4.1	Erläuterung der Ergebnisse und Literaturvergleich .....	54
4.1.1	Allgemeiner klinischer Verlauf .....	54
4.1.2	Neurologische Ereignisse .....	56
4.1.3	Weitere Einflussfaktoren auf den klinischen Verlauf und Komplikationen .....	63
4.2	Erörterung der Methodik und Limitationen.....	66
4.3	Fazit und Ausblick.....	68
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>70</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>75</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>76</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>78</b>

## Abkürzungsverzeichnis

95 % KI	95%iges Konfidenzintervall
ACE-Inhibitor	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ACT	Activated Clotting Time, aktivierte Gerinnungszeit
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time, aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT III	Antithrombin III
BB	Babybeutel-Erythrozytenkonzentrat
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BSA	Body Surface Area, Körperoberfläche
β-TG	β-Thromboglobulin
BVAD	Biventricular Assist Device, biventrikuläres Herzunterstützungssystem
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FFP	Fresh Frozen Plasma, gefrorenes Frischplasma
HIT II	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IgG	Immunglobulin G
INR	International Normalized Ratio
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
LVAD	Left Ventricular Assist Device, linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
MCS	Mechanical Circulatory Support, mechanische Kreislaufunterstützung
NMH	Niedermolekulares Heparin
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
PaGIA	Partikelgel-Immunassay
PF4	Platelet Factor 4, Plättchenfaktor 4
RVAD	Right Ventricular Assist Device, rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem
THKB	Babybeutel-Thrombozytenkonzentrat
TK	Thrombozytenkonzentrat
TKP	gepooltes Thrombozytenkonzentrat
UFH	unfraktioniertes Heparin
VAD	Ventricular Assist Device, Herzunterstützungssystem
VKA	Vitamin-K-Antagonist

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Konzept der antikoagulatorischen und antithrombotischen Medikation .....	29
Tabelle 2: Demografische, präoperative Patientencharakteristika – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen.....	40
Tabelle 3: Patientendaten und Unterstützungszeiten – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen.....	42
Tabelle 4: Neurologische Ereignisse: Anzahl der betroffenen Patienten sowie Anzahl der neurologischen Ereignisse – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen .....	45
Tabelle 5: Anzahl der Pumpenwechsel – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen.....	50
Tabelle 6: Transfusionsverbrauch nach Zeiträumen – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen.....	52
Tabelle 7: Zusammenfassung der Studien zu neurologischen Ereignisraten.....	59
Abbildung 1: Das Berlin Heart EXCOR® Herzunterstützungssystem .....	10
Abbildung 2: (A) Berlin Heart EXCOR® Pumpen mit 80 ml und 10 ml Pumpvolumen, (B) Längs- und Querschnitte durch die Berlin Heart EXCOR® Pumpe.....	11
Abbildung 3: Spektrum von Berlin Heart EXCOR® Kanülen differenziert nach arteriell, atrial und linksventrikulär .....	13
Abbildung 4: Antriebseinheiten des Berlin Heart EXCOR® VAD: (A) Ikus 2000 und (B) EXCOR® mobil.....	14
Abbildung 5: Algorithmus zur Entscheidungsfindung prä- und perioperativ – LVAD- versus BVAD-Implantation .....	17
Abbildung 6: Berlin Heart EXCOR® VAD-Implantation: (A) biventrikulär und (B) linksventrikulär .....	18
Abbildung 7: Phasen der Hämostase, deren Beeinflussung durch gerinnungshemmende Medikamente und Nachweismethoden .....	24
Abbildung 8: Medikamentenkombinationen der gerinnungshemmenden Strategien – vorherige versus aktuelle.....	30
Abbildung 9: Flussdiagramm zum Studiendesign .....	37
Abbildung 10: Gruppenzusammensetzung .....	39
Abbildung 11: Box-Plots: (A) zum Alter bei Implantation in Jahren und (B) zur Körperoberfläche in Quadratmetern – Vergleich der Gruppen .....	41

Lisa Marie Fietze: Einfluss verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer Behandlungsstrategien bei Kindern am Berlin Heart EXCOR® Ventricular Assist Device: Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 12: Kreisdiagramm zur kumulativen Unterstützungszeit in Tagen – Vergleich der Gruppen .....	42
Abbildung 13: Balkendiagramm zum primären klinischen Verlauf am Berlin Heart EXCOR® VAD – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen .....	43
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Patientenüberlebenswahrscheinlichkeit am Berlin Heart EXCOR® VAD mit Angabe der Patienten unter Risiko („patients at risk“) – Vergleich der Gruppen .....	44
Abbildung 15: Kumulierte Inzidenzfunktion zur Wahrscheinlichkeit eines ersten neurologischen Ereignisses am Berlin Heart EXCOR® VAD im Vergleich zur Explantationswahrscheinlichkeit der Gesamtkohorte .....	46
Abbildung 16: Kumulierte Inzidenzfunktion zur Wahrscheinlichkeit eines ersten neurologischen Ereignisses am Berlin Heart EXCOR® VAD im Vergleich zur Explantationswahrscheinlichkeit – Vergleich der Gruppen.....	47
Abbildung 17: Säulendiagramm zu den neurologischen Ereignissen pro Patientenjahr unterteilt nach Gesamt- sowie frühem (Tag 1 - 90) und spätem (ab Tag 91) Auftreten – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen .....	48
Abbildung 18: Säulendiagramm zu den cerebralen Thromboembolien pro Patientenjahr unterteilt nach Gesamt- und frühem (Tag 1 - 90) sowie spätem (ab Tag 91) Auftreten – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen .....	49
Abbildung 19: Säulendiagramm zu den cerebralen Blutungen pro Patientenjahr unterteilt nach Gesamt- und frühem (Tag 1 - 90) sowie spätem (ab Tag 91) Auftreten – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen .....	49
Abbildung 20: Säulendiagramm zu den Pumpenwechseln pro Patientenjahr unterteilt nach Gesamt- sowie frühem (Tag 1 - 90) und spätem (ab Tag 91) Wechsel – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen.....	51
Abbildung 21: Box-Plots: (A) zum FFP-Verbrauch in Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht von Tag zwei bis sieben nach Explantation und (B) zum TK-Verbrauch in Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht bei Explantation – Vergleich der Gruppen.....	53
Abbildung 22: Säulendiagramme zum Vergleich des primären klinischen Verlaufs der aktuellen Behandlungsstrategie am DHZB und des von Rohde et al. publizierten Reviews: (A) Visualisierung von Mortalitätsrate und differenziert betrachteter Überlebensrate, (B) Visualisierung von Mortalitätsrate und zusammengefasster Überlebensrate .....	55

## Abstract

### Deutscher Abstract

**Hintergrund:** Zur Überbrückung des akuten Herzversagens bei Kindern ist nach Ausschöpfung konservativer Maßnahmen die Implantation eines Herzunterstützungssystems, wie des Berlin Heart EXCOR®, unverzichtbar. Bei dessen Anwendung ist zur Vermeidung von thromboembolischen Komplikationen eine gerinnungshemmende Therapie von höchster Priorität. Zur Reduktion der Blutungsgefahr ist eine balancierte, medikamentöse Einstellung der Antikoagulation notwendig. Hierfür wurden an verschiedenen Zentren zahlreiche Modifikationen mit der Tendenz zur Intensivierung vorgenommen. Die Komplikationsraten mit neurologischen Ereignissen sind jedoch weiterhin hoch. Zur Verbesserung der neurologischen Prognose bei Kindern am Berlin Heart bedarf es einer Risikostratifizierung. Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist der Vergleich des aktuellen Antikoagulationsverfahrens des Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) mit den vorangegangenen Behandlungspraktiken hinsichtlich eines Risikoprofils.

**Methodik:** In die retrospektive Studie konnten 97 Kinder, die am DHZB mit einem Berlin Heart EXCOR® Unterstützungssystem zwischen 01.01.2000 und 31.07.2017 versorgt wurden, eingeschlossen werden. Basierend auf dem jeweiligen gerinnungshemmenden Vorgehen wurden drei Subkohorten gebildet: Gruppe A (frühere Strategie, 44 Kinder), Gruppe B (aktuelle Strategie, 37 Kinder) und Gruppe C (indifferente Strategie, 16 Kinder). Mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve, kumulierten Inzidenzfunktionen und der Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte die Analyse der Gruppenunterschiede hinsichtlich des primären klinischen Verlaufs (Mortalität, Entwöhnung vom VAD oder Herztransplantation) und des sekundären klinischen Verlaufs (neurologische Ereignisse, Thrombenbildung im Herzunterstützungssystem mit Pumpenwechsel und Transfusionen von Blutprodukten).

**Ergebnisse:** Die Gruppe B präsentierte die längsten, medianen VAD-Unterstützungszeiten. Die Mortalität in den Gruppen A, B und C lag bei 41 % vs. 8 % vs. 44 %, Entwöhnung vom VAD gelang in 16 % vs. 27 % vs. 25 % und 43 % vs. 59 % vs. 31 % der Kinder konnten herztransplantiert werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten betragen nach 90 Unterstützungstagen 45,2 % vs. 96,8 % vs. 47,3 %. Neurologische Ereignisse traten bei 30 % bis 50 % aller Patienten im gesamten Untersuchungszeitraum auf. Innerhalb der Gruppe B wurden signifikant weniger neurologische bzw. thromboembolische Gesamt- und Frühereignisse sowie ein geringeres Auftreten von

Lisa Marie Fietze: Einfluss verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer Behandlungsstrategien bei Kindern am Berlin Heart EXCOR® Ventricular Assist Device: Abstract

Gesamtblutungen registriert. Erste Pumpenwechsel erfolgten im Median nach 18 vs. 8 vs. 11 Tagen mit signifikant höheren Austauschraten innerhalb der Gruppe C. Die Gruppe B verzeichnete signifikant höhere Transfusionsraten von gefrorenem Frischplasma zwei bis sieben Tage nach Explantation und von Thrombozytenkonzentraten bei Explantation.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse der Studie belegen, dass eine Standardisierung und genaue Beachtung der aktuellen gerinnungshemmenden Strategie bei Kindern am VAD zur Steigerung der Überlebensrate sowie Senkung der cerebralen thromboembolischen und hämorrhagischen Komplikationsraten führen könnten. Im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven Studie sollten die Ergebnisse an einer größeren Patientenkohorte validiert werden.



## English Abstract

**Background:** The implantation of a ventricular assist device (VAD) such as the Berlin Heart EXCOR® is essential for bridging pediatric heart failure patients to transplantation. The application of an anticoagulant therapy to avoid thromboembolic complications is of high-priority, but a balanced adjustment is necessary to reduce the risk of bleeding. For this purpose, numerous modifications have been made with a trend toward a more aggressive anticoagulation therapy. However, rates of neurological events remain high. Hence, there is still a need for risk stratification to improve neurologic prognosis of children on VAD. Therefore, the aim of this dissertation is to compare the modified anticoagulation procedure of the Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB) to the previous practice regarding the risk profiling.

**Methods:** In this retrospective study we included 97 children supported with Berlin Heart EXCOR® between 01.01.2000 and 31.07.2017. Based on anticoagulatory procedures, three subcohorts were determined: Group A (previous regime, 44 children), Group B (current regime, 37 children), Group C (indifferent regime, 16 children). Group differences in primary outcome (mortality, successful weaning or heart transplantation) and secondary outcome (neurologic events, pump exchanges and transfusions of blood products) were analyzed by using a Kaplan-Meier curve, cumulative incidence functions and statistical significance testing.

**Results:** The longest median time of support was identified in Group B. Comparison between Groups A, B and C showed a mortality of 41 % vs. 8 % vs. 44 %, 16 % vs. 27 % vs. 25 % were weaned due to recovery, heart transplantation was performed in 43 % vs. 59 % vs. 31 % and survival probability after 90 days of support were 45.2 % vs. 96.8 % vs. 47.3 %, respectively. Neurological events were observed in 30 to 50 % of the cohort. Overall, Group B had significantly fewer total and early neurological and thromboembolic events as well as less total haemorrhagic events. Median first pump exchanges were performed after 18 vs. 8 vs. 11 days, respectively with significantly higher rates for Group C. Finally, Group B showed significantly higher transfusion rates of fresh frozen plasma two to seven days after explantation and of platelet concentrates during explantation.

**Conclusion:** Standardization and close attention to the current relatively aggressive anticoagulation management of children on VAD results in a higher survival rate and decreased neurological complication rates. Our novel findings warrant further investigation and should be validated in a larger patient cohort by a multicentre, prospective, randomized controlled trial.

# 1 Einleitung

## 1.1 Berlin Heart EXCOR®

Das Berlin Heart EXCOR® Herzunterstützungssystem (*Ventricular Assist Device, VAD*) war das erste pulsatile, parakorporale VAD weltweit, welches erfolgreich zur Überbrückung eines pädiatrischen Patienten bis zur Herztransplantation (*bridge to transplantation*) verwendet wurde.<sup>1,2</sup> Dieses in verschiedenen Größen erhältliche und somit für Kinder aller Altersgruppen geeignete, pneumatisch betriebene System fand 1992 Einzug in die klinische Routine.<sup>3,4</sup> Seitdem ist es als kurz- oder langfristige Therapieoption zur Unterstützung der links- und/oder rechtsventrikulären Pumpfunktion des Herzens von lebensbedrohlich erkrankten Kindern mit akutem Herzversagen nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen unverzichtbar.<sup>5</sup>

### 1.1.1 Aufbau und Funktionsweise

Das Berlin Heart EXCOR® Herzunterstützungssystem, entwickelt von der Firma Mediport Kardiotechnik (Berlin, Deutschland), besteht aus vier wesentlichen Komponenten:

- eine bzw. zwei parakorporale, pneumatisch betriebene Blutpumpen,
- Kanülen zur Verbindung der Pumpen mit den Ventrikeln und den herznahen Gefäßen,
- eine elektropneumatische Antriebseinheit (Ikus bzw. EXCOR® mobil) und
- Schläuche zur Verbindung der Pumpe mit dem Antrieb (siehe Abbildung 1).<sup>6</sup>

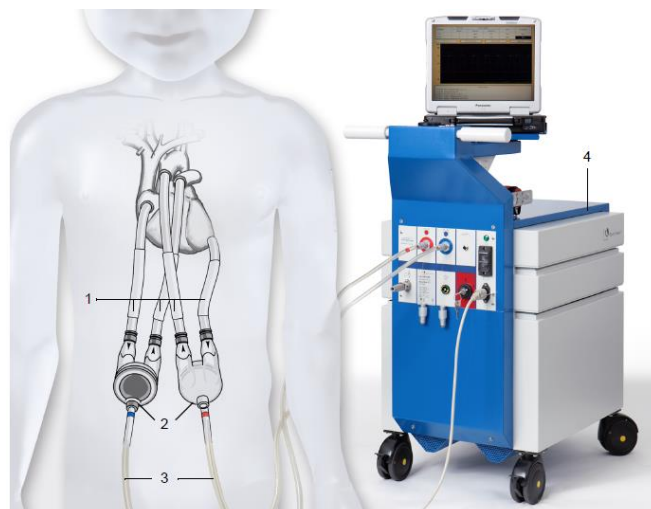


Abbildung 1: Das Berlin Heart EXCOR® Herzunterstützungssystem  
1 - Kanülen, 2 - Blutpumpen, 3 - Antriebsschläuche, 4 - Antriebssystem<sup>7</sup>

Die Blutpumpen des Berlin Heart EXCOR® Pediatric stehen in verschiedenen Größen zur Verfügung.<sup>5,8</sup> Die 10 ml Pumpe ist für Neugeborene und Säuglinge bis zu 9 kg Körpergewicht und einer Körperoberfläche von 0,43 m<sup>2</sup> geeignet.<sup>9</sup> Während die 25 ml und 30 ml Pumpen bei Kindern bis sieben Jahre mit einem Gewicht von 30 kg bzw. 0,95 m<sup>2</sup> Körperoberfläche zum Einsatz kommen, werden älteren Kindern die größeren Pumpen in Erwachsenengröße implantiert.<sup>9</sup>

In der Abbildung 2 sind der Größenunterschied zwischen dem kleinsten und dem größten Pumpenvolumen (Abb. 2A, links) sowie Schnittbilder des Systems (Abb. 2B, rechts) ersichtlich.

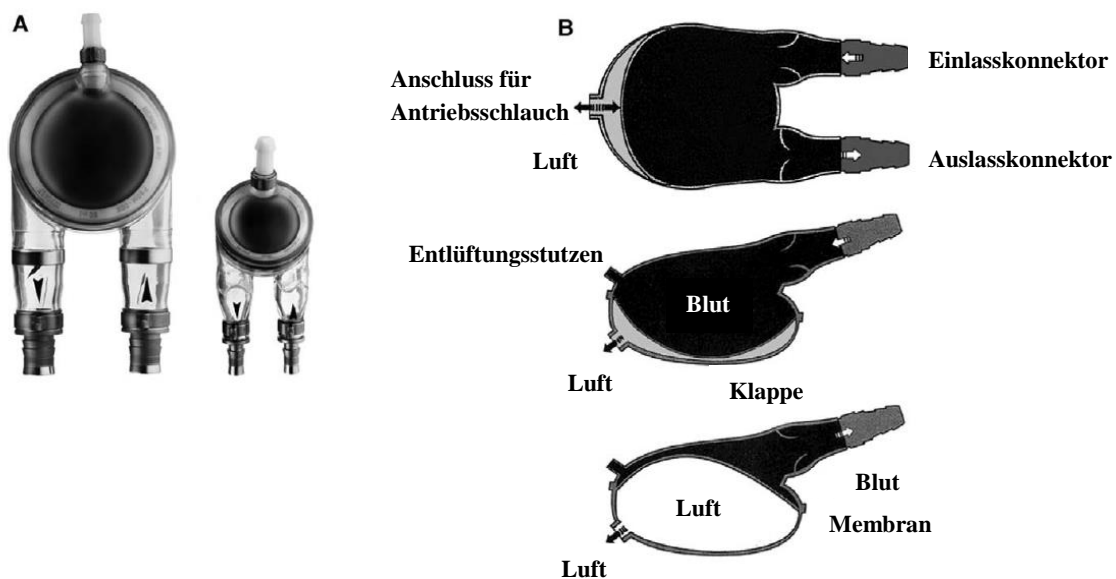


Abbildung 2: (A) Berlin Heart EXCOR® Pumpen mit 80 ml und 10 ml Pumpvolumen, (B) Längs- und Querschnitte durch die Berlin Heart EXCOR® Pumpe<sup>4</sup>

Das Berlin Heart EXCOR® Herzunterstützungssystem kann ein- oder beidseitig implantiert werden:

- als linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device, LVAD*),
- rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Right Ventricular Assist Device, RVAD*),
- biventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Biventricular Assist Device, BVAD*).<sup>10</sup>

Die Berlin Heart EXCOR® Pumpe besteht aus einem halbstarren Polyurethangehäuse, welches im Inneren durch eine dreischichtige, flexible Membran in eine Blutkammer und in eine Luftkammer unterteilt wird.<sup>6</sup> Eine hochglatte, strömungsoptimierte Heparin-Beschichtung (Carneda AB, Upplands Väsby, Schweden) zur bestmöglichen Blutkompatibilität aller

mit Blut in Kontakt stehenden Oberflächen sowie ein nahtloser Übergang der blutseitigen Membran in das Gehäuse bieten Schutz vor Thrombenbildung im System.<sup>5,6</sup> Die mit der Blutkammer über Polyurethananschlüsse in Verbindung stehenden Einlass- und Auslasskonnectoren bestehen aus hochglanzpoliertem Titan.<sup>4</sup> Durch deren Gestaltung an den Enden bieten sie einen reibungslosen Übergang zu den sich anschließenden Kanülen, die das Blut vom Patienten in das künstliche Herz und wieder zurück in das vaskuläre System überführen.<sup>11</sup> Der im Gehäuse integrierte Entlüftungsstutzen, in den eine Kanüle eingeführt werden kann, dient dabei nach VAD-Implantation der luftleeren Befüllung der Blutkammer.<sup>4,11</sup> Sowohl die Blutkammer der EXCOR® Pumpe als auch die beiden Anschlüsse zu den Konnectoren sind transparent, was eine Durchleuchtung zur Detektion von thrombotischen Ablagerungen sowie eine Kontrolle der Kammerfüllung und -entleerung ermöglicht.<sup>8</sup> Um den Blutfluss in die gewünschte Richtung zu lenken, sind die Bereiche des Ein- und Ausflusses der Kammer mit Klappen ausgestattet.<sup>12</sup> Alle Pumpengrößen können dabei Polyurethan-Dreisegelklappen enthalten, jedoch stehen bei größeren Pumpen (50, 60 und 80 ml) auch mechanische Kippscheibenklappen (Sorin Biomedical, Turin, Italien) zur Verfügung.<sup>9,13</sup> Letztere bieten durch die erzeugte Zirkulationsströmung eine Auswaschung der Pumpkammer und diesbezüglich den Vorteil eines verringerten Thromboserisikos, weshalb sie bevorzugt angewendet werden.<sup>8</sup> Die Ventilfunktion ist nachteilig stärker hörbar.<sup>12</sup> Vom bei Polyurethanklappen fast nicht vorhandenen Rückfluss profitieren vor allem Säuglinge und Kleinkinder, die ein geringeres Pumpenvolumen benötigen.<sup>8</sup> Die beiden der Luftkammer zugewandten Membranschichten dienen als antreibende Membranen, welche die nahtlos angegossene blutseitige Membran dadurch passiv mitbewegen.<sup>11</sup> Ein durch eine Antriebseinheit erzeugter Unterdruck unterstützt in der Pumpendiastole die Befüllung mit Blut.<sup>4</sup> Druckluft bewegt die Pumpenmembran in ihre endsystolische Position, wodurch das Blutvolumen ausgestoßen wird.<sup>4</sup> Zur Gewährleistung dieser Unterstützung der Herzfunktion müssen die Antriebseinheit durch einen Antriebsschlauch an die Luftkammer angeschlossen und auf den Patienten abgestimmte Parameter eingestellt werden, um die optimale pulsierende Bewegung der Blutpumpenmembran zu generieren.<sup>5</sup>

Über Silikonkanülen, die durch die obere Bauchwand eingesetzt werden, erfolgt die Parallelschaltung der Blutpumpe zum nativen Ventrikel.<sup>12</sup> Zur bestmöglichen Versorgung liegen verschiedene Kanülensorten (atriale, arterielle und linksventrikuläre Kanülen) und -größen (Kanülen für Jugendliche, Kinder und Säuglinge) zur Auswahl vor, die sich an die individuellen anatomischen Verhältnisse durch unterschiedliche Durchmesser, Längen, Winkel sowie

Kopfformen adaptieren lassen (siehe Abbildung 3).<sup>5,8</sup> Diese Kanülen werden zur Rechtsherzunterstützung mit dem rechten Vorhof und den Pulmonalarterien anastomosiert.<sup>9</sup> Um die Linksherzfunktion aufrecht zu erhalten, erfolgt die Implantation der zuführenden Kanüle in den Apex des linken Ventrikels bzw. seltener in den linken Vorhof und die abführende Kanüle in die Aorta ascendens.<sup>9</sup> Dank des hierfür vorhandenen Dacron® (DuPont, Wilmington, Delaware, Vereinigte Staaten) Velour-beschichteten Nahtringes sowie der Velour-Ummantelung im Mittelbereich der Kanülen sind sichere und schnelle Anastomosen sowie ein gutes Einwachsen der Kanülen an den Hautdurchtrittsstellen möglich.<sup>5</sup> Der Verbund mit dem Unterhautfettgewebe ist zur Senkung des Infektionsrisikos als biologische Barriere für aufsteigende Erreger unabdingbar.<sup>9,12</sup>

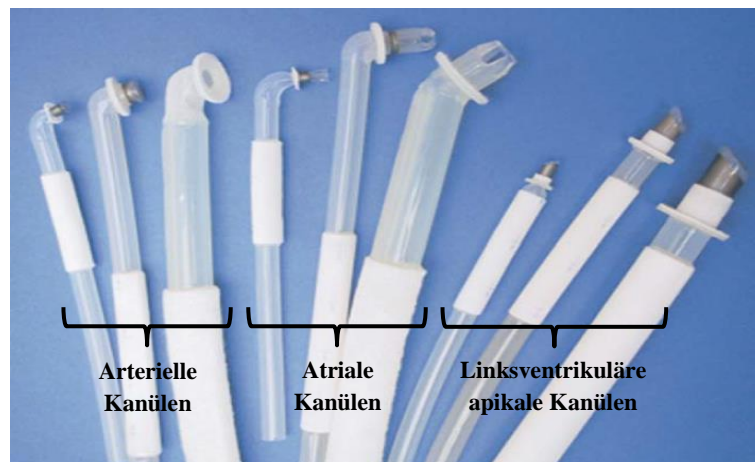


Abbildung 3: Spektrum von Berlin Heart EXCOR® Kanülen differenziert nach arteriell, atrial und linksventrikulär<sup>4</sup>

Zur Inbetriebnahme der Berlin Heart EXCOR® Blutpumpen wird eine pneumatische Antriebseinheit benötigt, die über einen Schlauch abwechselnd Luft in die Luftkammer der Blutpumpe zu- sowie abführt und damit eine pulsierende Bewegung der Membran erzeugt.<sup>14</sup> Hierfür gibt es im stationären Bereich den Antrieb IkuS 2000 (Berlin Heart AG, Berlin, Deutschland) und für größere Pumpen ab einem Pumpenvolumen von 50 ml sowie treibenden Drücken von unter 250 mmHg steht der mobile Antrieb EXCOR® (Berlin Heart AG, Berlin, Deutschland) zur Verfügung (siehe Abbildung 4).<sup>15</sup> Letzteres offeriert durch das geringe Gewicht und den mehrstündigen Akkubetrieb ein höheres Maß an Mobilität und in einigen Fällen auch die Möglichkeit der stationären Entlassung in die Häuslichkeit.<sup>5,16</sup>



Abbildung 4: Antriebseinheiten des Berlin Heart EXCOR® VAD: (A) Ikus 2000 und (B) EXCOR® mobil<sup>5</sup>

Im Falle eines Stromausfalles oder eines hausinternen Transportes besitzt auch die Antriebseinheit Ikus einen integrierten Akku, der eine 30-minütige Überbrückung ermöglicht.<sup>5</sup> Mit einer zur Sicherheit angebrachten Handkurbel kann manuell die Blutkammer betrieben werden.<sup>12</sup> Die Systeme geben bei Störungen akustischen und optischen Alarm, was eine schnelle Reaktion zur Behebung der jeweiligen Fehlfunktion ermöglicht.<sup>5</sup> Eine einzelne Antriebseinheit kann univentrikulär (linksventrikulär oder rechtsventrikulär) oder biventrikulär (linksventrikulär und rechtsventrikulär), synchron (simultan zur Herzaktion) oder asynchron (alternierend bzw. unabhängig von der Herzaktion) betrieben werden.<sup>4,9,12</sup> Die Justierungen der Pumprate können von 30 bis 150 Schläge pro Minute und die der relativen systolischen Dauer von 20 % bis 70 % variiert werden.<sup>11</sup> Zur Überwindung der bei pädiatrischen Kanüliendiameter vorhandenen hohen intraluminalen Widerstände sind positive systolische Drücke von bis zu 350 mmHg und negative diastolische Flussdrücke von minus 100 mmHg bei Pumpraten von 140 Schlägen pro Minute nötig.<sup>6,11</sup> Drei separate Kompressoren und damit verbundene Druck- und Vakuumregler zum Betreiben einer linken und einer rechten Blutpumpe sowie zur Reserve sind Bestandteil des Ikus 2000.<sup>11,17</sup> Bei einer Fehlfunktion einer Einheit übernimmt automatisch und ohne Verzögerung der Reservekompressor die weitere Pumpleistung.<sup>4</sup> Selbst im biventrikulären Betriebsmodus können bei gleichzeitigem Ausfall des links- und rechtsventrikulären Apparates noch akzeptable Pumpleistungen von 90 Schlägen pro Minute durch den dritten Kompressor erbracht werden.<sup>11</sup>

Zwei interne Computer regulieren die Aktionen der Kompressoren, wobei über einen Laptop die Pumpenprogrammierungen benutzerabhängig variiert werden können.<sup>11,12</sup> Die Möglichkeit getrennter Raten für die linke und rechte Pumpe in Bezug auf Pumpfrequenz, systolischen und diastolischen Pumpendruck sowie Länge der Systole ist besonders wichtig zur Wiederherstellung der Rechtsherzfunktion bei biventrikulärer Herzunterstützung.<sup>4</sup> Hierbei muss die Leistung der rechten Pumpe reduziert werden, um ein Lungenödem zu verhindern.<sup>17</sup>

### 1.1.2 Indikation

Die Implantationskriterien des Berlin Heart EXCOR® Herzunterstützungssystems veränderten sich mit der Zeit zunehmend.<sup>13</sup> Früher waren nur die Kinder, die sich im kardiogenen Schock befanden oder eine kritisch beeinträchtigte Organperfusion aufwiesen, Kandidaten für eine mechanische Unterstützung, da es bei einigen dieser Patienten zu einer plötzlichen Verschlechterung der hämodynamischen Funktion kommen konnte.<sup>9</sup> Die Tendenz entwickelte sich zunehmend zur früheren Implantation, ergo noch vor Auftreten eines signifikanten Multiorganversagens bzw. eine frühere Umstellung der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) auf Berlin Heart EXCOR®, um Gerinnungsstörungen und Infektionen zu vermeiden.<sup>13</sup> Zunächst sollten jedoch alle medizinischen Behandlungsmöglichkeiten, wie z. B. Katecholamintherapie, Diuretika, Phosphodiesterase-III-Inhibitoren, Volumen- und Transfusionsmanagement sowie mechanische Beatmung ausgeschöpft und erst nach Versagen dieser Therapieoptionen ein mechanisches Unterstützungssystem implantiert werden.<sup>9</sup> Die Situation des Patienten sollte stündlich evaluiert und die Entscheidung zur VAD-Implantation unverzüglich getroffen werden.<sup>11</sup>

Die Indikation zur VAD-Implantation wird aktuell bei Patienten mit folgenden Kriterien gestellt:

- persistierend niedriges Herzminutenvolumen verbunden mit metabolischer Azidose,
- schnelle Verschlechterung der Zirkulation mit einem Herzindex  $< 2,0$  l/min/m<sup>2</sup> bei Anwendung inotropisch wirkender Medikamente (insbesondere von Adrenalin),
- gemischte Venensättigung  $< 40$  %,
- Oligurie ( $< 1$  ml/kg/min),
- kritische periphere Perfusion und

- echokardiographisch bestätigte, massive Beeinträchtigung der Herzfunktion trotz maximaler pharmakologischer Behandlung, Zeichen eines beginnenden Nieren-, Leber- und Lungenversagens sowie eines hohen bzw. fortschreitenden Anstieges des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) oder des N-terminalen pro-BNP-Spiegels (NT-proBNP).<sup>15</sup>

Die wichtigste Rolle spielt hierbei das Erkennen kontinuierlicher Verschlechterungen, da es keine definierten Cut-Off-Werte gibt, die zur Entscheidungsfindung helfen.<sup>11,13</sup>

Die jeweilige Indikation kann bereits vor der Operation den Einsatz eines bzw. zweier Berlin Heart EXCOR® Herzunterstützungssysteme bestimmen, wobei die Wahl außer im Falle des sehr seltenen isolierten Rechtsherzversagens zwischen links- oder biventrikulärem System getroffen wird.<sup>12</sup> Die Entscheidung zur LVAD- oder BVAD-Implantation ist von der Funktion des rechten Ventrikels abhängig. Dabei gilt, dass eine alleinige linksventrikuläre Versorgung mit Berlin Heart EXCOR® bei adäquater Rechtsherzfunktion bzw. eine biventrikuläre Unterstützung bei schwerer rechtsventrikulärer Dysfunktion benötigt wird.<sup>18</sup> Da diese Differenzierung präoperativ in einigen Fällen schwierig festzustellen ist, kann ein Wechsel von alleiniger LVAD- zur BVAD-Anlage auch im Operationssaal bei persistierend hohem zentralvenösen Druck (ZVD) stattfinden.<sup>12</sup> Hierfür wird zuerst ein linksventrikuläres Unterstützungssystem an das pädiatrische Herz angebracht und die Entlastung des linken Ventrikels bewertet.<sup>18</sup> Im Folgenden erfolgt je nach Linksherzdekompression die Reduktion der Nachlast der rechten Herzkammer um 20 bis 25 mmHg und zusammen mit einer geeigneten medikamentösen Therapie (z. B. Diuretika, Inotropika und inhalatives Stickstoffmonoxid) kann die Notwendigkeit einer Implantation eines zusätzlichen RVAD vermieden werden.<sup>9,12</sup> Um dies zu entscheiden, wird bei allen Patienten, bei denen möglicherweise ein zusätzliches Herzunterstützungssystem erforderlich ist, eine transösophageale Echokardiographie (TEE) im Operationssaal durchgeführt und der Fülldruck im rechten Herzen überwacht.<sup>9</sup> Dieser Algorithmus zur Entscheidungsfindung ist in der Abbildung 5 dargestellt.

Bei einer alleinigen LVAD-Implantation wird die Rechtsherzfunktion innerhalb der ersten Woche täglich mittels echokardiographischer Kontrollen evaluiert und der Patient gegebenenfalls mit Digoxin, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren (ACE-Inhibitoren) und Diuretika behandelt.<sup>18,19</sup> Eine spätere Umwandlung in ein biventrikuläres System kann bei therapieresistenten Pleuraergüssen und Aszites notwendig werden.<sup>12</sup>



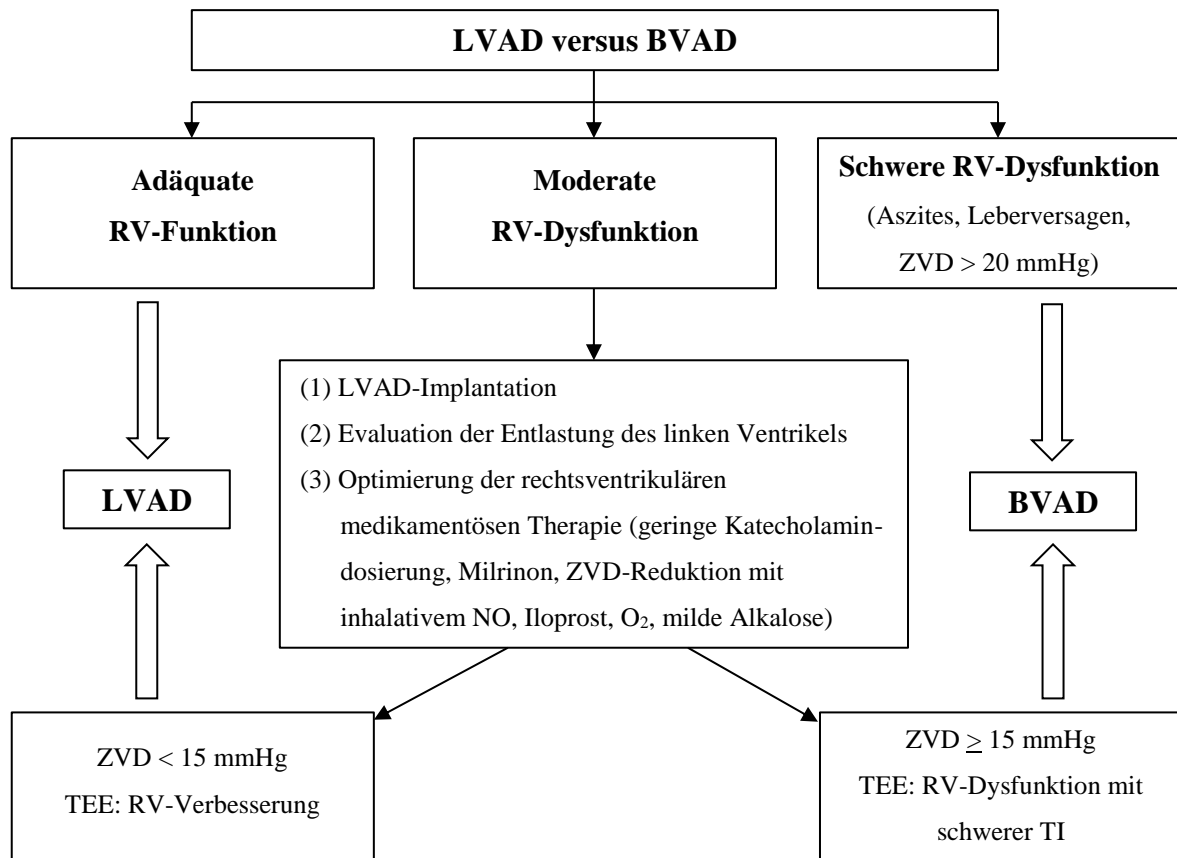


Abbildung 5: Algorithmus zur Entscheidungsfindung prä- und perioperativ – LVAD- versus BVAD-Implantation in Anlehnung an Moreno et al.<sup>18</sup>  
 NO - Stickstoffmonoxid, O<sub>2</sub> - Sauerstoff, RV - rechter Ventrikel, TEE - transösophageale Echokardiographie, TI - Trikuspidalklappeninsuffizienz, ZVD - zentralvenöser Druck

### 1.1.3 Implantationstechnik

Zu Beginn der Operation wird das Kind in Intubationsnarkose auf dem Rücken gelagert, die Haut des Operationsgebietes desinfiziert und dessen Umgebung steril abgedeckt. Im Anschluss wird nach einer medianen Sternotomie das Perikard eröffnet und unter Heparinisierung das Herz an die Herzlungenmaschine angeschlossen.<sup>8</sup> Hierbei wird die Funktion des Herzens sowie der Lunge durch die Umleitung des Blutes aus dem rechten Vorhof in die Maschine zur Oxygenierung inklusive Elimination von Kohlenstoffdioxid und Blutzuführung in den Aortenbogen übernommen.<sup>20</sup> Ein kardiochirurgischer Eingriff am offenen, blutleeren Herzen und den herznahen Gefäßen sowie unter Kühlung des Patienten durch den enthaltenen Thermoregulator ist somit durchführbar.<sup>21</sup>

Für die LVAD-Implantation wird die zuführende Kanüle in den Apex des linken Ventrikels und die abführende Kanüle in die Aorta ascendens implantiert.<sup>11</sup> Dabei wird der proximale Anteil der

aufsteigenden Aorta gewählt, um eine ausreichende Länge der distalen Aorta für eine spätere Herztransplantation zu schaffen und die Bildung von Thromben in den drei Sinus aortae zu reduzieren.<sup>22</sup> Eine zusätzliche Kanülierung des rechten Vorhofes und der Pulmonalarterien findet simultan im Falle eines BVAD bzw. ohne vorherigen Einsatzes eines linksseitigen Unterstützungssystems bei alleiniger RVAD-Implantation statt.<sup>10</sup> Die Verbindungsstellen der Kanülen mit dem Herzen und den herznahen Gefäßen sowie der Einsatz eines bzw. zweier Berlin Heart EXCOR® Herzunterstützungssysteme als links- bzw. biventrikuläres System sind in der Abbildung 6 veranschaulicht.

Die Berlin Heart Kanülen werden nach Anastomosierung an die entsprechenden Stellen über eng anliegende Hautschnitte durch die Haut des Oberbauches getunnelt und mit der bzw. den VAD-Pumpen, die mit physiologischer Kochsalzlösung befüllt sind, konnektiert.<sup>8</sup> Das jeweilige System wird über den an der Blutkammer befindlichen Stutzen entlüftet, anschließend erfolgt der Beginn der Zirkulation über das Herzunterstützungssystem und das Stoppen der Herzlungenmaschine.<sup>6</sup> Besonderes Augenmerk wird auf eine ausreichende Versorgung der Pumpe mit Blutvolumen gelegt, da eine Erhöhung des diastolischen Saugdrucks allein nicht zu einer ausreichenden Füllung der Pumpe führt.<sup>8</sup> Bei insuffizientem Pumpenvolumen kann die Berlin Heart EXCOR® Pumpe zügig im Operationssaal oder später am Patientenbett ausgetauscht werden.<sup>8</sup>

Zum Operationsende erfolgt die ausgiebige Blutstillung des Operationsgebietes unter Protamingabe und die Adaptation des Sternums. Das Kind wird zur Überwachung auf die Kinderintensivstation verlegt.

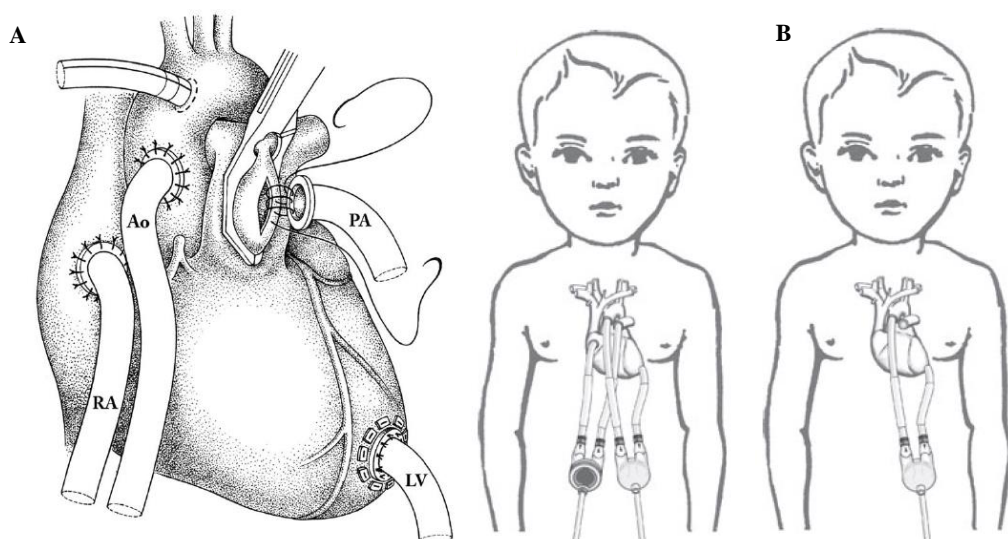


Abbildung 6: Berlin Heart EXCOR® VAD-Implantation: (A) biventrikulär und (B) linksventrikulär  
Ao - Aorta ascendens, LV - linker Ventrikel, PA - Pulmonalarterien, RA - rechtes Atrium<sup>8,12</sup>

#### 1.1.4 Management und Komplikationen

Von besonderer Bedeutung ist die engmaschige Beobachtung des pädiatrischen VAD-Patienten aufgrund der zahlreichen Komplikationen, die erfahrungsgemäß ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen. Im frühen postoperativen Verlauf sind es in erster Linie Blutungen und ein verzögertes Rechtsherzversagen bei alleiniger LVAD-Implantation.<sup>23</sup> In Bezug auf Blutungen werden je nach Blutungsquelle eine Revision des Operationsgebietes sowie ein geeignetes Transfusions- und Volumenmanagement erforderlich.<sup>12</sup> Zur Begutachtung des hämodynamischen Zustandes ist zu beachten, dass dieser nach VAD-Implantation von den Interaktionen zwischen Berlin Heart EXCOR®, nativer Herzfunktion und zentralvenösem Druck abhängig ist, deren Anpassungen durch geeignete maschinelle und medikamentöse Behandlung erfolgen.<sup>12,19</sup> Die Einstellungen des Herzunterstützungssystems werden mithilfe des in die Antriebseinheit integrierten Laptops individuell konfiguriert.<sup>5</sup> Besonderes Augenmerk gilt dabei der Membranbewegung innerhalb der Berlin Heart EXCOR® Pumpe, die bei harmonischer und vollständiger Kammerfüllung und -entleerung ordnungsgemäß verläuft.<sup>19</sup> Die Membran nimmt bei einer zu hohen Nachlast eine konvexe Positionierung ein, was sich mittels Milrinon, ACE-Inhibitoren und den Zusatz von  $\beta$ -Blockern therapieren lässt und einen Schutz des Myokards mit der Option zur myozytären Erholung bietet.<sup>18,24</sup> Bei insuffizienter Befüllung, welche durch eine faltige Membran zu Beginn des Auswurfs ersichtlich wird, liegt meist eine sekundäre Ursache im Sinne einer Hypovolämie, Blutung oder rechtsventrikulären Dysfunktion vor, die durch entsprechende Volumengabe, Blutstillung und Transfusion bzw. Stärkung der Rechtsherzfunktion mittels Inotropika bei einem alleinigen linksventrikulären Herzunterstützungssystem behandelt wird.<sup>12,18</sup> Im Gegensatz dazu kommen Diuretika und Vasodilatoren bei unvollständiger Entleerung zum Einsatz.<sup>19</sup> Vasokonstriktoren wie Noradrenalin oder Vasopressin werden bei relevanter Reduktion des systemischen vaskulären Widerstandes (SVR), z. B. im Rahmen einer Anästhesie oder einer Sepsis, notwendig.<sup>12</sup>

Eine über längere Zeit vorbestehende, schwere Herzinsuffizienz birgt weitere Risiken, die unter anderem in einer besonderen Anfälligkeit für respiratorische Insuffizienz, pulmonale Infektionen, perioperatives Nieren- oder Leberversagen sowie in einigen Fällen in ein Multiorganversagen resultieren.<sup>23</sup> Bei Auftreten einer schweren Nierenfunktionsstörung wird eine Hämofiltration oder Peritonealdialyse durchgeführt.<sup>8</sup> Weitere kinderintensivmedizinische Maßnahmen sind von großer Wichtigkeit bezogen auf das Überleben und die Lebensqualität des Patienten. Eine frühestmögliche Extubation, bereits am Folgetag beginnende enterale Ernährung sowie Mobilisierung haben ihren Beitrag zur Verbesserung der Kinder am VAD geleistet.<sup>11</sup>

Die synchronisierte, intermittierende mandatorische Ventilation mit Druckunterstützung stellt den bevorzugten Beatmungsmodus dar, dessen zeitnahe Beenden sich vorteilhaft auf das Herzzeitvolumen auswirkt.<sup>12,19</sup> Dies wird durch die Reduktion der negativen Effekte auf das nicht-maschinell unterstützte rechte Herz bewirkt, weshalb eine Extubation, sollte der Zustand des Patienten es erlauben, unverzüglich durchzuführen ist.<sup>12,18</sup> Die Fortführung der Beatmungstherapie erfolgt bei pulmonaler Insuffizienz bis zur Normalisierung der klinischen und radiologischen Parameter sowie der Werte in der Blutgas- und laborchemischen Untersuchung.<sup>8</sup>

Die Wiederherstellung einer adäquaten Herzleistung führt oft zu einer erheblichen Verbesserung der allgemeinen Gesundheit des Berlin Heart Empfängers und der gegebenenfalls bestehenden dysfunktionalen Organe, sodass diese Kinder in Begleitung innerhalb und sogar außerhalb des Krankenhauses mobil sowie spielerisch aktiv sein können.<sup>8,12</sup> Für eine erfolgreiche Mobilisierung muss jedoch der chirurgische Verschluss des Sternums zur Thoraxstabilisierung erfolgt sein, welcher gleichzeitig partiell vor Infektionen schützt.<sup>24</sup>

Kontaminierungen, Thromboembolien sowie Blutungskomplikationen stehen im Langzeitverlauf der VAD-Behandlung im Vordergrund.<sup>23</sup> Dabei muss beachtet werden, dass jegliche Arten von Infektionen, sogar virale fieberhafte Infekte, aufgrund der erhöhten Gerinnungsaktivität gefährlich sind und vermieden werden sollten.<sup>11</sup> Vor, während und nach der VAD-Implantation ist daher eine standardmäßige, antibakterielle Prophylaxe beispielsweise aufgrund der medianen Sternotomie erforderlich, die eine Abdeckung gegen Staphylokokken gewährleisten sollte.<sup>8,12</sup> Die Austrittsstellen der Silikonkanülen stellen Eintrittspforten für Erreger dar, weshalb ein sachgemäßes, standardisiert-antiseptisches Wundmanagement zur Vermeidung von mediastinalen Infektionen von speziell ausgebildetem Krankenpflegepersonal umgesetzt wird.<sup>18</sup> Dabei dient der Verband nicht nur einem sterilen Verschluss und somit der Reduktion von Wundheilungsstörungen, sondern auch zur Unterstützung der Wundheilung durch Immobilisierung und Zugentlastung der Kanülen im Austrittsbereich.<sup>5</sup> Je nach klinischem Zustand des Patienten wird die Häufigkeit des Verbandwechsels bestimmt. In den ersten zehn bis vierzehn Tagen nach VAD-Implantation wird bei trockenen und nicht-infizierten Wunden der Verbandwechsel täglich und nachfolgend jeden zweiten Tag mit dem Ziel einer Erweiterung des Intervalls bei unauffälligen Heilungsverläufen auf wöchentlich durchgeführt.<sup>19</sup> Sobald die Austrittsstellen infiziert erscheinen, können zweimal täglich Verbandwechsel vorgenommen und die entsprechende Wundpflege situationsabhängig angepasst werden.<sup>5,18</sup>

Kommt es trotz aller Vorsichtsmaßnahmen zu einer Infizierung des Patienten muss

Lisa Marie Fietze: Einfluss verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer Behandlungsstrategien bei Kindern am Berlin Heart EXCOR® Ventricular Assist Device: Einleitung

mit einem erhöhten Thromboserisiko gerechnet werden, weshalb die Überprüfung der Gerinnungsparameter und Pumpeninspektionen auf Gerinnsel häufiger erfolgen sollten.<sup>11</sup> Näheres zur Hämostase, zum antikoagulatorischen sowie antithrombotischen Management und zu den gerinnungsspezifischen Komplikationen wird gesondert im Abschnitt 1.2 beschrieben.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Komplikationen sind nach zahlreichen Optimierungen technische Malfunktionen des VAD-Systems weitestgehend in den Hintergrund getreten.<sup>23</sup>

Die Versorgung mit Berlin Heart EXCOR® dient dem Ziel der überbrückenden Versorgung bis zur Herztransplantation (*bridge to transplantation*), Entwöhnung bei Regeneration des Herzmuskels (*bridge to recovery*) oder der permanenten Lösung (*permanent support* oder *destination therapy*).<sup>23</sup> Bezüglich der Kinder, bei denen eine Transplantation geplant ist, muss ein transplantationsfähiger Zustand erreicht werden, welcher einen Patienten frei von schweren neurologischen Defiziten, Infektionen und vorzugsweise wach sowie extubiert beinhaltet.<sup>6</sup> Nach Registrierung und Zuweisung eines Transplantationsstatus durch Eurotransplant (Leiden, Niederlande) erfolgt nach Vergabe und Akzeptanz eines Organangebotes die Transplantation.<sup>6,25</sup>

Bei echokardiographischen Zeichen einer kontinuierlichen Verbesserung der Herzfunktion kann ohne erfolgte Herztransplantation eine Entwöhnung vom Berlin Heart erwogen werden.<sup>15</sup> Hierfür wird die Pumpfrequenz reduziert und der Blutdruck sowie die ventrikuläre Füllung überwacht.<sup>13</sup> Nach Gabe von zusätzlichem Heparin (50 IE/kg Körpergewicht) wird das VAD für einige Minuten gestoppt und das Herz echokardiographisch hinsichtlich Ejektionsfraktion (EF), linksventrikulärem enddiastolischen Durchmesser und Mitralklappeninsuffizienz untersucht.<sup>11,13</sup> Klinische Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und Unruhe des Kindes werden protokolliert.<sup>26</sup> Um unter dieser Prozedur eine Thrombenbildung zu vermeiden, erfolgt alle dreißig Sekunden das ein- bis zweimalige, manuelle Betätigen des Herzunterstützungssystems mittels Handpumpe.<sup>19</sup> Sollten bei wiederholten Pumpenstopps ohne Verwendung von inotropisch wirkender Medikation die  $EF \geq 45\%$ , die gemessenen enddiastolischen Durchmesser der linken Herzkammer unterhalb der 98. Perzentile sowie dessen Drücke  $< 12$  mmHg, Laktat  $< 3$  mmol/l, die Ruhe-Herzindizes  $> 2,8$  l/min/m<sup>2</sup> liegen und altersabhängige Normotension bestehen, kann die Explantation des Herzunterstützungssystems in Erwägung gezogen werden.<sup>13,15</sup> Darüber hinaus werden eine stabile zentralvenöse Sättigung und ein niedriger, mittels Echokardiographie abgeschätzter, pulmonalarterieller Druck während der Pumpenstopps, ebenso wie die Normalisierung des BNP- oder NT-proBNP-Spiegels während der gesamten Entwöhnungsphase als gute prognostische Parameter angesehen.<sup>13,15</sup>

Beide Überbrückungsmethoden haben schlussendlich den Ausbau des Berlin Heart EXCOR® mit Aufnahme der vollständigen Herzleistung durch das native bzw. transplantierte Herz zum Ziel.

Die Etablierung eines geeigneten überbrückenden Managements führte im Verlauf der letzten Jahrzehnte zu einer stetig fortschreitenden Reduktion der Mortalitäts- und Komplikationsrate.<sup>15</sup>

### 1.1.5 Fortschritt

Seit den frühen Anfängen der Unterstützung des Herzens mit Berlin Heart EXCOR® wurden diverse Neuerungen bezogen auf die Kanülen, Verbindungsstücke, Heparin-Beschichtung von blutkontaktierenden Oberflächen, das antikoagulatorische Management und am essentiellsten eine frühere Entscheidungsfindung zugunsten der Pumpenimplantation vor dem Auftreten eines irreversiblen, kardiogenen Schocks eingeführt.<sup>4</sup> Früher erfolgten die Implantationen dieser Herzunterstützungssysteme meistens nur als letzter Ausweg bei extrem kranken Patienten, die eine Reanimation benötigten und deren Prognose schlecht war.<sup>9</sup> In der heutigen Zeit haben sich diese Systeme als technisch sicher und zuverlässig erwiesen, sodass eine frühere Implantation, die zu einer bemerkenswerten Verbesserung des klinischen Verlaufs geführt hat, vorteilhaft ist.<sup>9,11</sup>

2016 stellten Hetzer et al. in der Übersichtsarbeit zum Thema der 23-jährigen Erfahrung mit Berlin Heart EXCOR® am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) die Einführung von apikalen Kanülen zur Drainage des linken Ventrikels als größten Meilenstein dieser Zeit hervor.<sup>15</sup> Vor dieser Entwicklung befand sich die zuführende Kanüle des LVAD im linken Atrium bzw. vom linken Vorhof ausgehend über die Mitralklappe direkt im linken Ventrikel.<sup>24</sup> Da dieses Verfahren meist einem insuffizienten, linksventrikulären Drainieren entsprach, war in fast allen Fällen eine beidseitige Versorgung mit zwei Herzunterstützungssystemen obligatorisch.<sup>15</sup> Des Weiteren stellt eine BVAD-Implantation vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern aufgrund des geringen perikardialen Raumes und der komplexen Positionierung von vier Kanülen nach vorhergehender operativer Rekonstruktion eine Herausforderung dar.<sup>8</sup> Die 1998 eingeführte Kanülierung des linken Apex bewährte sich als eine bessere Möglichkeit zur Entlastung des linken Ventrikels, was wiederum in einer verringerten Wandspannung und -dehnung sowie einer besseren Erholung des Myokards resultierte.<sup>11,24</sup> Darüber hinaus bedingt diese Modifizierung nicht nur die geeignetere linksseitige Entleerung, sondern auch die Nachlastsenkung des rechten Ventrikels, was eine signifikante biventrikuläre Entlastung bewirkt und somit häufig eine zusätzliche rechtsventrikuläre VAD-Implantation überflüssig macht.<sup>8,15</sup> Stiller et al. gaben in dem 2006 veröffentlichten Artikel Aufschluss über die einschneidende Veränderung durch Einführung der apikalen Kanülierung. Im DHZB konnte im Vergleich der Zeiträume von 1990 bis 1998 und 1999

bis 2006 eine Frequenzreduktion der BVAD- zugunsten der reinen LVAD-Anlage von 75 % auf 33 % verzeichnet werden, wobei die Nutzung eines univentrikulären Systems die Steigerung der Überlebenschancen und die Reduktion der Komplikationsrate bewirkte.<sup>19</sup> Das primäre Ziel ist somit der Gebrauch eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems, wengleich der Entschluss zum finalen Prozedere erst im Operationsaal getroffen wird.<sup>15</sup>

Zeitgleich zu der Einführung der neuen apikalen Kanülen konnte auch der Einsatz von Konnektoren reduziert werden, was in einer verminderten Hämolyse und Gerinnungsaktivierung resultierte.<sup>24</sup> Sollte dennoch die Notwendigkeit dieser Verbindungsstücke bestehen, gewährleisten Titan-Anschlüsse einen nahtlosen Übergang von Pumpe zu Kanüle, die wie die 1994 implementierte Heparin-Beschichtung von blutkontaktierenden Oberflächen (Carmeda AB, Upplands Väsby, Schweden) innerhalb der Berlin Heart EXCOR® Pumpe einen gewissen Schutz vor Thrombenbildung bieten.<sup>4,24</sup>

Das antikoagulatorische Management, welches weiterhin notwendig bleibt, durchlief auch zahlreiche Änderungen, die im Rahmen dieser Arbeit in ihrer Effektivität beurteilt werden.

## 1.2 Hämostase

### 1.2.1 Gerinnungskaskade

Das Gerinnungssystem des Menschen stellt eines der fundamentalen, homöostatischen Mechanismen dar, welches durch die Balance der pro- und antikoagulatorisch wirkenden Faktoren vor Komplikationen beider Extreme (Thrombosen bzw. Blutungen) schützt.<sup>27</sup> Die Hämostase beinhaltet die Wechselwirkungen der Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten zur Bildung eines hämostatischen Fibrinpfropfens.<sup>28</sup> Sie besteht aus zwei Phasen: Erstere beinhaltet die Aktivierung und Agglutination der Thrombozyten mit Freisetzung von Aggregations- und Gerinnungsfaktoren, wie Plättchenfaktor 4 (*platelet factor 4*, PF4),  $\beta$ -Thromboglobulin ( $\beta$ -TG), Thrombin (Faktor IIa), Thromboxan A2 und weitere; der zweite Abschnitt besteht in der kaskadenartigen, proteolytischen Aktivierung der freigesetzten inaktiven Gerinnungsfaktoren.<sup>29</sup>

Die sekundäre Hämostase wird in einen intrinsischen und einen extrinsischen Signalweg mit gemeinsamer Endstrecke eingeteilt.<sup>29,30</sup> Der extrinsische Weg beginnt mit der Aktivierung von Faktor VII durch Interaktion mit extrazellulärem Gewebsthromboplastin (*Tissue Factor*, TF) und aktiviert mithilfe von Kalzium den Faktor X.<sup>30</sup> Der intrinsische Weg startet durch

das an verletzten Oberflächen freigesetzte Kollagen inklusive zellulärer Blutbestandteile mit der Umwandlung des inaktiven Faktors XII zum aktiven Faktor XIIa.<sup>29</sup> Faktor XI wird durch Faktor XIIa sowie positiver Rückkopplung mit Thrombin (Faktor IIa) aktiviert und führt zur Umwandlung des Gerinnungsfaktors IX, der mithilfe des von ihm aktivierten Faktors VIII einen Tenasekomplex zur Aktivierung von Faktor X bildet.<sup>30</sup> An dieser Stelle münden der intrinsische und extrinsische Signalweg in die gemeinsame Endstrecke, in der ein Prothrombinasekomplex, gebildet aus Faktor X und Faktor V, die Umwandlung von Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa) fördert.<sup>30</sup> Thrombin katalysiert die Umwandlung von Fibrinogen (Faktor I) zu Fibrin (Faktor Ia) und aktiviert gleichzeitig den Faktor XIII, der für die Quervernetzung der Fibrinmonomere zu Polymeren verantwortlich ist.<sup>29-31</sup> Des Weiteren transferiert Thrombin das Blut durch die Synthese eines stabilen Thrombus aus den aggregierten Thrombozyten von einem flüssigen in einen gallertartigen Zustand.<sup>29,31</sup> Weitere Faktoren, die durch Thrombin aktiviert werden, sind die Faktoren V und VIII im Sinne einer positiven Rückkopplung, Thrombozyten über deren Thrombinrezeptor sowie das Protein C durch Mitwirken des Thrombomodulins, was den Gerinnungsprozess reguliert.<sup>31</sup>

Die Kaskade wird durch spezifische inhibitorische Mechanismen, einschließlich Tissue Factor Pathway Inhibitor, Protein C und S, Antithrombin III, Thrombin aktivierbarer Fibrinolyse Inhibitor, gewebspezifischer Plasminogenaktivator, Plasmin und Thrombomodulin, reguliert.<sup>28</sup>

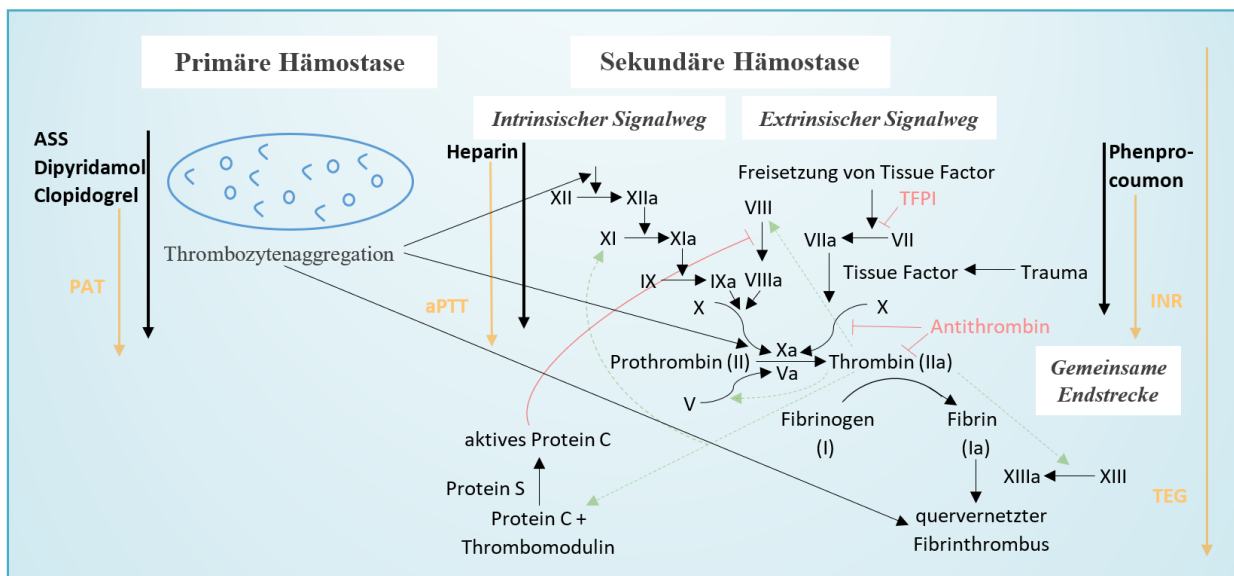


Abbildung 7: Phasen der Hämostase, deren Beeinflussung durch gerinnungshemmende Medikamente und Nachweismethoden; modifizierte Abbildung in Anlehnung an Drews et al.<sup>29</sup> und DocCheck Flexikon<sup>30</sup>  
aPTT - aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR - International Normalized Ratio,  
PAT - Plättchen-/Thrombozytenaggregationstest, TEG - Thrombelastographie,  
TFPI - Tissue Factor Pathway Inhibitor



Die Abbildung 7 veranschaulicht die beiden Phasen der Hämostase, zeigt deren Beeinflussung durch Antikoagulantien sowie deren Nachweismethoden. Genaueres zu den Gerinnungshemmern und den jeweiligen Laborparametern wird in den folgenden beiden Abschnitten thematisiert.

### 1.2.2 Prä- und perioperatives antikoagulatorisches Management

Während der Verwendung eines Herzunterstützungssystems ist eine gerinnungshemmende Therapie unerlässlich, da das mit der Fremdoberfläche in Kontakt tretende Blut grundsätzlich gerinnen würde.<sup>23</sup> Problematisch ist hierbei eine balancierte, medikamentöse Einstellung der Hämostase, sodass es weder zur Bildung von thrombotischen Ablagerungen im VAD, noch zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen beim Patienten kommt.<sup>5</sup> Hierfür haben sich zahlreiche Gerinnungsmanagements herausgebildet, die jeweils klinikintern modifiziert wurden.<sup>18,23</sup>

Vor VAD-Implantation bietet eine umfassende Laboruntersuchung Einblicke in die individuelle hämostatische Konstellation. Folgende Tests sollten dabei in Betracht gezogen werden: vollständiges Blutbild (insbesondere Thrombozytenanzahl), aktivierte partielle Prothrombin-/Thromboplastinzeit (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), Prothrombinzeit, Quick-Wert, International Normalized Ratio (INR), Thrombinzeit, Fibrinogen, Faktor V, Antithrombin III (AT III) und Thrombozytenfunktionstests zur Etablierung von Ausgangswerten sowie die Ermittlung des von-Willebrand-Faktors, Protein C, Protein S, der Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-G20210A-Mutation zur Untersuchung von etwaigen Thrombophilien.<sup>7,18</sup>

Das Messen der Thrombozytenanzahl und Thrombozytenfunktion erlaubt die Überwachung der ersten Phase; die INR, die aPTT und das Fibrinogen dienen dem Monitoring der zweiten Phase der Hämostase (siehe Abbildung 7).<sup>29</sup> Aus der Prothrombinzeit berechnet sich der Quick-Wert bzw. die INR, die jeweils durch die Funktion und Menge der Faktoren I, II, V, VII und X (extrinsische Aktivierung) beeinflusst werden, wohingegen die aPTT von der Funktion und Menge der Faktoren I, II, V, VIII, IX, X, XI und XII (intrinsische Aktivierung) abhängt.<sup>32</sup> Erstere dienen somit insbesondere dem Monitoring von VKA, die die Vitamin-K-abhängige  $\gamma$ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der antikoagulatorischen Proteine C und S in der Leber hemmen.<sup>32,33</sup> Zur Überwachung einer Heparintherapie, welche durch Komplexbildung mit Antithrombin die aktivierten Gerinnungsfaktoren IIa, IXa, Xa, XIa und XIIa bindet und inaktiviert, wird die aPTT angewendet.<sup>32,34</sup> Die Thrombinzeit, ein Gerinnungstest zur Messung der Umwandlung von Fibrinogen (Faktor I) zu Fibrin (Faktor Ia) durch Zugabe von Thrombin (Faktor IIa), gibt Aufschluss über die gemeinsame Endstrecke der intrinsischen und extrinsischen Aktivierung (Faktor I, II, V und X) der Hämostase.<sup>32,35</sup>

Während der Implantation des Herzunterstützungssystems wird unter Einsatz der Herzlungenmaschine unfraktioniertes Heparin (UFH) gemäß des Klinikstandards genutzt.<sup>7,18</sup> Nach Abgang von der Herzlungenmaschine wird unter ausgiebiger Protaminisierung das Heparin vollständig antagonisiert, sodass normale Koagulationsparameter für die INR, die aPTT, das Fibrinogen und die Thrombozytenanzahl erreicht werden.<sup>7</sup>

### 1.2.3 Postoperatives antikoagulatorisches und antithrombotisches Management

Nach wie vor stellt die postoperative, antikoagulatorische Therapie bei VAD-Patienten eine große Herausforderung dar.<sup>5</sup> Wurde das erste Kind noch nach Anbringen eines Berlin Heart EXCOR® Herzunterstützungssystems nur heparinisiert und die Blutgerinnung nach aktivierter partieller Thromboplastinzeit und aktivierter Gerinnungszeit (*activated clotting time*, ACT) auf etwa 150 % der Norm eingestellt, so gab es vergleichend dazu in den letzten drei Jahrzehnten zahlreiche Modifizierungen.<sup>2</sup> In Anlehnung an die Population dieser Dissertation werden diese Veränderungen des antikoagulatorischen bzw. antithrombotischen Managements am DHZB ab dem 21. Jahrhundert betrachtet.

Zu Beginn des neuen Jahrtausends trat die antikoagulatorische Einstellung nach ACT immer mehr in den Hintergrund.<sup>29</sup> Unterschiedliche Ergebnisse erforderten häufige Dosisanpassungen des Heparins, welche in Gerinnungsstörungen und Blutungen resultierten und in einigen Fällen sogar zu Rethorakotomien führten.<sup>11</sup> Vielmehr wurde nun nach einem 24- bis 48-stündigen, postoperativem Pausieren der Antikoagulation eine kontinuierliche Infusion mit UFH, titriert nach einer aPTT zwischen 60 und 80 Sekunden, eingeführt.<sup>8,19</sup> In den ersten Tagen nach VAD-Implantation wird dieser Laborwert alle vier bis sechs Stunden, nach Stabilisierung der koagulatorischen Verhältnisse zweimal täglich, kontrolliert.<sup>24</sup>

In der nicht-medikamentösen, antikoagulierten Phase dient die Heparin-Beschichtung des Herzunterstützungssystems in den ersten Stunden nach VAD-Anlage dem Schutz einer Thrombenbildung im System.<sup>18</sup> Der jeweilige Start der Gerinnungshemmung mit UFH kann bei folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden: Thrombozytenanzahl > 20.000/ $\mu$ l, normale Koagulation und Thrombozytenfunktion sowie, in Abhängigkeit vom Patientenalter, keine (unter zwölf Monate) bzw. geringe Drainagemenge von < 5 ml/h (über zwölf Monate).<sup>7</sup>

Des Weiteren erfolgt die Überwachung des AT III, eines der wichtigsten natürlichen Hemmstoffe der Blutgerinnung, welches bei einem Mangel eine Unwirksamkeit des Heparins bzw. einen hohen Heparinbedarf zur Folge hat und somit

Lisa Marie Fietze: Einfluss verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer Behandlungsstrategien bei Kindern am Berlin Heart EXCOR® Ventricular Assist Device: Einleitung

bei einem Anteil von unter 70 % des Normbereiches substituiert wird.<sup>4,36</sup>

Eine zweimal wöchentliche Durchführung einer Thrombelastographie (TEG) wird nach einer Woche post implantationem eingeleitet.<sup>8</sup> Zusätzlich zur Analyse des Gerinnungsstatus inklusive der Wirkung des Heparins bewertet sie eine etwaige Hypo- oder Hyperkoagulation und dient der Zielwerteeinstellung der aPTT.<sup>15</sup>

Bei Abfall der Thrombozytenanzahl unter 20.000/ $\mu$ l sollte Heparin abgesetzt und eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) abgeklärt werden.<sup>7</sup> Die HIT Typ II ist eine schwere immunvermittelte Erkrankung, die häufig mit thromboembolischen Komplikationen, aber auch mit Blutungen durch die bestehende Thrombozytopenie einhergeht.<sup>34,37</sup> Sie entwickelt sich meist zwischen dem fünften und zehnten Tag einer Heparintherapie, vor allem bei Gebrauch von unfraktioniertem Heparin.<sup>37</sup> Neben der Dauer und Art der Heparintherapie (unfraktioniertes Heparin > niedermolekulares Heparin) sind der Umstand der Heparingabe (postoperative > medizinische > geburtshilfliche/pädiatrische Indikation) sowie das Geschlecht des Patienten (weiblich > männlich) weitere Risikofaktoren.<sup>38</sup>

Pathophysiologisch geht sie auf eine Antikörperbildung gegen den Komplex aus Heparin und PF4 zurück.<sup>37,38</sup> Dieser Antigen-Antikörper-Komplex aus Immunglobulin G (IgG), Heparin und PF4 bindet mit dem IgG-Anteil an die Fc-Rezeptoren der Thrombozyten und führt zu deren Aktivierung mit prokoagulatorischem Ergebnis (Thromboembolien mit eventuell tödlichem Ausgang) sowie deren Verbrauch mit nachfolgender Thrombozytopenie (Blutungen).<sup>37,39</sup>

Die initiale Diagnostik auf HIT-Antikörper erfolgt mit dem Partikelgel-Immunoassay (PaGIA) (DiaMed AG, Cressier sur Morat, Schweiz), welches innerhalb von zwanzig Minuten zuverlässige Ergebnisse liefert und eine Alternative zum enzymgekoppelten Immunosorbent-Assay (ELISA) darstellt.<sup>37</sup> Da die PF4-Heparin-Antikörper an der Entstehung einer HIT beteiligt, allerdings nicht alle Antikörper pathogen, das heißt Plättchen-aktivierend sind, sollte zur Diagnostik einer HIT ein positiver Immunoassay (PaGIA oder ELISA) gegebenenfalls durch funktionelle Tests abgesichert werden.<sup>40</sup> Ein hierfür vorhandener Bestätigungstest ist der Heparin-induzierte Plättchen-Aktivierungs-Test (HIPA-Test).<sup>37</sup>

Bei klinischem Auftreten oder laborchemischer Bestätigung einer HIT sollte die Heparintherapie durch eine geeignete antikoagulatorische Alternative mit direkten Thrombininhibitoren wie L-Hirudin oder Argatroban ersetzt werden, was nicht nur die Thrombosefreiheit im extrakorporalen Kreislauf unterstützt, sondern gleichzeitig die Therapie der Heparin-induzierten

Lisa Marie Fietze: Einfluss verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer Behandlungsstrategien bei Kindern am Berlin Heart EXCOR® Ventricular Assist Device: Einleitung

Thrombozytopenie darstellt.<sup>13,34,41</sup> Die Dosis wird nach aPTT auf das anderthalb- bis zweieinhalbfache des Normalwertes eingestellt und durch Anti-Faktor-IIa-Assays zusätzlich überwacht.<sup>34</sup>

Nach oraler Nahrungsaufnahme sowie Entfernung der externen Schrittmacherkabel kann etwa eine Woche nach der VAD-Implantation die antithrombotische Therapie, respektive die Inhibition der Thrombozytenaktivierung, mit Acetylsalicylsäure (ASS) in Kombination mit Dipyridamol in einer gewichtsadjustierten Dosis begonnen werden.<sup>15</sup> Die Wirkung des ASS basiert auf einer Hemmung der Thromboxan-Synthese durch irreversible Inhibition der Cyclooxygenasen (COX).<sup>42</sup> Der Effekt des Dipyridamols wird durch eine Inhibition der Adenosin-Wiederaufnahme hervorgerufen.<sup>42</sup> Der PF4 und das  $\beta$ -TG sind zwei thrombozytenspezifische Proteine, die in den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten gespeichert und bei deren Aktivierung freigesetzt werden.<sup>43</sup> Sie dienen somit als Marker der Blutplättchenaktivierung und finden, neben der Thrombozytenanzahl, zur Dosistitration des Dipyridamols Verwendung.<sup>29,43</sup>

Gegen Ende des Jahres 2006 zeichnete sich im DHZB ein Wandel von der empfohlenen antithrombotischen Therapie mit ASS und Dipyridamol hin zur Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel, einem Inhibitor des Adenosindiphosphat-Rezeptors P2Y<sub>12</sub>, ab. Diese Form der Plättchenhemmung wird jeweils durch zweiwöchentlich durchgeführte Thrombozytenaggregationstests (*platelet aggregation test*, PAT) überwacht, deren Zielaktivierungen < 30 % betragen sollten.<sup>44</sup> Diese Ergebnisse bedeuten folglich eine über 70%ige Plättchenhemmung durch Arachidonsäure (ARA) und Adenosindiphosphat (ADP).<sup>18</sup>

Seit 2007 erhalten Kinder mit Berlin Heart EXCOR® niedermolekulares Heparin (NMH) zur Langzeitantikoagulation unter Kontrolle der Anti-Faktor-Xa-Aktivität, deren Zielbereich sich zwischen 0,8 und 1,2 IE/ml befindet.<sup>13</sup>

Bei Stabilisierung des hämodynamischen Zustandes des Patienten sollte eine Umstellung der Antikoagulation von Heparin auf eine orale Form mit Phenprocoumon, einem Vitamin-K-Antagonisten, erfolgen.<sup>7</sup> Diese Therapieform erhielten bis circa 2011 ausschließlich ältere Kinder und Jugendliche.<sup>4,11</sup> Laut aktuellen Empfehlungen wird diese Langzeitantikoagulation ab einem Alter von über zwölf Monaten und bei vollständiger oraler Nahrungsaufnahme durchgeführt.<sup>7</sup> Neuerdings wird im DHZB die VKA-Therapie bereits bei Säuglingen ab sechs Monaten eingeleitet.

Die Dosierung des Phenprocoumons richtet sich nach der International Normalized Ratio, deren Ziel-INR-Einstellung sich zwischen 3 und 3,5 befindet und täglich kontrolliert wird.<sup>4,11</sup>

Sollte die INR auf Werte unterhalb des Zielbereiches abfallen, sind zusätzliche Gaben von NMH notwendig.<sup>7</sup>

Zusammenfassend erfolgt ein kombiniertes Management aus einer antikoagulatorischen Therapie mit UFH, NMH oder einem VKA und einer antithrombotischen Therapie mit ASS und Dipyridamol bzw. ASS und Clopidogrel. Die beschriebenen Medikamente und Tests sowie die jeweiligen Applikationsformen und Dosierungen sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Konzept der antikoagulatorischen und antithrombotischen Medikation<sup>7,29</sup>

Medikament	Applikationsform	Dosierung	Labormethode & Zielwert
<b>Antikoagulation</b>			
<b>Heparin</b>	intravenös, subkutan	3 - 20 IE/kg/h	aPTT 60 - 80 s, TEG
<b>Phenprocoumon</b>	per os	0,1 - 1,5 mg/kg/d	INR 3,0 - 3,5
<b>Antiaggregation</b>			
<b>Acetylsalicylsäure</b>	per os	0,5 - 5 mg/kg/d (max. 300 mg/d)	PAT mit ARA < 30 %
<b>Clopidogrel</b>	per os	0,2 - 1 mg/kg/d	PAT mit ADP < 30 %
<b>Antiadhäsion</b>			
<b>Dipyridamol</b>	per os	2 - 15 mg/kg/d (max. 1200 mg/d)	β-TG, PF4, Thrombozytenanzahl, PAT mit ADP < 50 %
<i>Legende: ADP - Adenosindiphosphat, aPTT - aktivierte partielle Thromboplastinzeit, ARA - Arachidonsäure, β-TG - β-Thromboglobulin, INR - International Normalized Ratio, PAT - Plättchen-/ Thrombozytenaggregationstest, PF4 - Plättchenfaktor 4, TEG - Thrombelastographie</i>			

Die aktuelle gerinnungshemmende Strategie bei pädiatrischen Patienten am DHZB beinhaltet einen frühen Wechsel von der Heparintherapie zur oralen Gabe von Phenprocoumon sowie die duale Antiplättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel (siehe Abbildung 8).

Bei Auftreten einer HIT Typ II erfolgt die frühe Umstellung von Heparin auf Argatroban. Die Auswahl und Dosierung der verabreichten Medikamente findet unter engmaschigem Monitoring aPTT- bzw. INR-gesteuert statt.<sup>5</sup> Mit diesem modifizierten Konzept erhofft man sich die Frequenzreduktion thromboembolischer und hämorrhagischer Komplikationen.

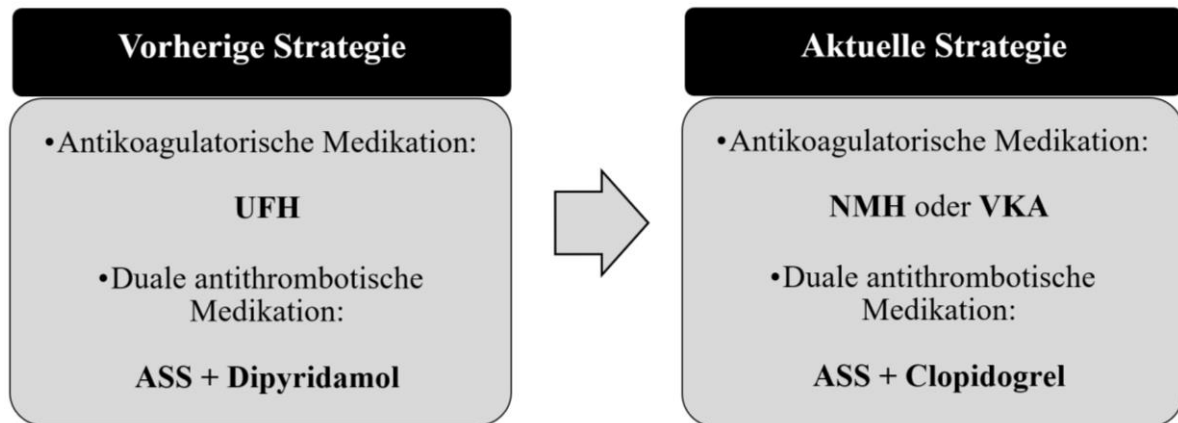


Abbildung 8: Medikamentenkombinationen der gerinnungshemmenden Strategien – vorherige versus aktuelle

#### 1.2.4 Komplikationen

Trotz sorgfältiger Einstellung und Überprüfung der Gerinnung existiert ein Balanceakt zwischen einem erhöhten thromboembolischen Risiko durch die Anwendung des Herzunterstützungssystems und einem erhöhten Blutungsrisiko durch die Antikoagulation.<sup>23</sup> Insbesondere das individuelle Ansprechen des Patienten auf die gerinnungshemmende Medikation erschwert das optimale Einstellen jener und führt zu Unter- bzw. Überdosierungen.<sup>7</sup>

In der frühen postoperativen Phase besteht vor allem ein höheres Risiko für Blutungen, welche adäquat überwacht und mit entsprechenden blutstillenden und den Blutkreislauf-stabilisierenden Maßnahmen wie Reoperationen, Volumen- und Transfusionstherapien versorgt werden.<sup>7,12</sup>

Schlaganfälle sind die gefürchtetsten Komplikationen im Langzeitverlauf der Herzunterstützung, da sie in schwerwiegenden Fällen eine zukünftige Herztransplantation verhindern können.<sup>12</sup> Aus diesem Grund sind mehrmals tägliche Pumpeninspektionen aller transparenten Anteile der Berlin Heart EXCOR® Pumpen und Kanülen zur Früherkennung von Thrombusformationen obligatorisch.<sup>5</sup> Kleine Thromben können meist durch Anpassung der Antikoagulation aufgelöst werden, bei größeren Thromben sind Pumpenwechsel unter sterilen Bedingungen im Operationssaal erforderlich.<sup>5,15</sup>

Die aktuellen Kriterien zum Pumpenaustausch am DHZB sind:

- bei linksseitiger Blutpumpe oder Kanülen: Thromben jeglicher Größe sowie
- bei rechtsseitiger Blutpumpe oder Kanülen: mehrere Millimeter große oder frei flottierende Thromben.<sup>15</sup>

### 1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Die antikoagulatorische und antithrombotische Therapie von Kindern am VAD differiert aktuell im Vergleich verschiedener Zentren, jedoch mit der Tendenz zu einer immer aggressiveren, medikamentösen Einstellung.<sup>45</sup> Trotz der Veränderungen ist die Rate an neurologischen Ereignissen weiterhin zu hoch und wird in der Literatur mit 29 % angegeben.<sup>46</sup> Somit ist es Gegenstand aktueller Forschung verschiedene Gerinnungsmanagements und entsprechende Diagnostik des Gerinnungssystems zur Verbesserung der klinischen Langzeitprognose der Kinder zu evaluieren.

Der bisherige Standard des antikoagulatorischen und antithrombotischen Managements am DHZB ist in seiner medikamentösen Zusammensetzung inklusive Vorgehensweise über die Jahre als neuartig zu betrachten und wurde bisher noch nicht mit dem früheren Standard dieser Klinik verglichen.

Ziel dieser Dissertation ist es daher, anhand einer statistischen Analyse retrospektiver Patientendaten die jeweilige antikoagulatorische und antithrombotische Strategie und deren Risikoprofil verschiedener VAD-relevanter Komplikationen bei Kindern mit Berlin Heart EXCOR® Herzunterstützung zu erfassen. Die Gegenüberstellung des aktuellen und vorherigen Standardverfahrens soll explorieren, welche positiven bzw. negativen Auswirkungen die Managementänderung zur Folge hatte und welchem Stellenwert die neuartige Zusammensetzung der medikamentösen Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung beigemessen werden kann.

Diesbezüglich ist die primäre Fragestellung, inwiefern die neue antikoagulatorische und antithrombotische Strategie, bestehend aus niedermolekularem Heparin bzw. Vitamin-K-Antagonist als Antikoagulation sowie ASS und Clopidogrel als duale antithrombotische Therapie, sich überlegen, gleichwertig oder unterlegen zu der vorherigen Therapie mit unfraktioniertem Heparin als Antikoagulation sowie ASS und Dipyridamol als duale Plättchenhemmung verhält.

Die hierfür betrachteten primären Parameter sind das Überleben am VAD mit Differenzierung nach Mortalität, Entwöhnung vom Berlin Heart EXCOR® sowie Herztransplantation. Sekundäre Parameter beziehen die neurologischen Komplikationen mit Schlaganfalls- und Hirnblutungsraten sowie die Pumpenwechselraten aufgrund von Thrombosen im System mit ein. Weiterhin wird untersucht, inwiefern die neuartige Strategie sich auf die Höhe und Anzahl der Blutproduktegaben auswirkt.

## 2 Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv und Datenrecherche

Zur Bearbeitung der Zielsetzung wurden der Zeitraum und das Patientenkollektiv der retrospektiven Datenanalyse festgelegt. Hierfür wurde definiert, dass alle Patienten des Deutschen Herzzentrum Berlin, die jünger als achtzehn Jahre sowie ein Langzeitherzunterstützungssystem zwischen Januar 2000 bis Ende Juli 2017 implantiert bekamen, in diese Studie miteingeschlossen wurden. 119 Patienten erfüllten diese vier Kriterien, wobei ein Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> VAD bei 98 und ein HeartWare-System (Framingham, USA) bei 21 Kindern implantiert wurde. Die klinischen Verläufe wurden detaillierter betrachtet.

Für die Datenaufnahme erfolgte die Erstellung einer Tabelle mithilfe von Microsoft<sup>®</sup> Office Excel 2013 für Windows (Redmond, USA). Folgende Charakteristika galt es zu recherchieren:

- Name des Patienten, Patientenidentifikations- (PID) und Fallnummer, Geburtsdatum und Implantationszeitpunkt des Langzeitunterstützungssystems sowie Geschlecht,
- Gewicht in Kilogramm [kg], Länge in Zentimetern [cm] und Körperoberfläche (*body surface area*, BSA) in Quadratmetern [m<sup>2</sup>] jeweils zum Zeitpunkt der Implantation,
- Gewicht in Kilogramm [kg] zum Zeitpunkt der Explantation bei Kindern mit einem Implantationsgewicht von weniger als 10 kg und einer VAD-Unterstützungszeit von mehr als 14 Tagen,
- Indikation für VAD: Unterscheidung in nicht-voroperierte Kohorte (Kardiomyopathie und Myokarditis) sowie voroperierte-Gruppe (angeborene Herzfehler und Patienten nach Operationen an der Herzlungenmaschine),
- mechanische Kreislaufunterstützung (*mechanical circulatory support*, MCS) vor Langzeitunterstützung mit Dauer der Therapiemaßnahme: kein MCS, intraaortale Ballonpumpe (IABP), Zentrifugalpumpe, extrakorporale Membranoxygenierung,
- VAD-Typ: Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> LVAD, BVAD, RVAD und HeartWare,
- Zeit der Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Kanülenimplantation vor Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> Pumpenimplantation in Tagen,



- sekundäres Rechtsherzversagen nach VAD-Implantation und Konsequenz für weitere Therapie: keine, zusätzliches Kurzzeit- oder weiteres Langzeitunterstützungssystem,
- Explantationsdatum des VAD,
- INR-Wert bei Explantation,
- klinischer Verlauf am VAD: Tod, Entwöhnung vom VAD, Herztransplantation oder zum Zeitpunkt des Studienendes noch am VAD verbleibend,
- gerinnungshemmende Strategie am Langzeitunterstützungssystem: Identifizierung von Antikoagulantien (unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin, Vitamin-K-Antagonist, Argatroban) und Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Clopidogrel) sowie des Zeitraums der jeweiligen Medikamentengabe,
- Zusammenzählung von gegebenen Transfusionen (Erythrozytenkonzentrat (EK), Babybeutel-Erythrozytenkonzentrat (BB), gefrorenes Frischplasma (*fresh frozen plasma*, FFP), Thrombozytenkonzentrat (TK), Babybeutel-Thrombozytenkonzentrat (THKB), gepooltes Thrombozytenkonzentrat (TKP)) und Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Prothrombinkomplex, Faktor VII, Faktor VIII, Faktor XIII und Desmopressin) zu fünf verschiedenen Zeiträumen:
  - a. bei VAD-Implantation und 24 Stunden danach,
  - b. während VAD-Unterstützungszeit,
  - c. bei VAD-Explantation und 24 Stunden danach,
  - d. 2. bis 7. und
  - e. 8. bis 30. Tag nach VAD-Explantation),
- Registrierung von Gerinnungskomplikationen, unterteilt nach cerebral und peripher: Blutungen und Thromboembolien sowie
- Pumpenthromben, Pumpenwechsel mit Anzahl und Datumsangabe.

Die Sichtung der Patientendaten fand erstmalig von Mai bis November 2017 statt. Verschiedene Datenbanken kamen hierfür zum Einsatz: Zuerst wurde mithilfe von *Medfolio/Nexus* ein Überblick über die verschiedenen Diagnosen der Patienten geschaffen, um im nächsten Schritt dokumentierte

Entlassungsbriefe und Operationsberichte zu analysieren. Über die Weiterleitungsfunktion „Altdaten-Information“ konnten weitere Dokumente zum Behandlungsverlauf sowie eine Liste der durchgeführten Transfusionen in die Datenrecherche aufgenommen werden. Da diese Datenbank jedoch nur bis 2009 die Transfusionen listete, kam weiterhin das Programm *Lauris Client* zum Einsatz. Eine andere Weiterleitungsmöglichkeit von *Medfolio*, „Emtek-Info“, diente zur Erhebung der Medikamentengaben sowie der kompletten Fallakte des Patienten. Nach Umstellung des kompletten Systems am 18.12.2012 erfolgte die gesamte Dokumentation dieser Patientendaten über *m.Life*.

Die gesichteten Berichte wurden auf Relevanz geprüft und als PDF-Dateien gespeichert. Aus den Arztbriefen zur Vorgeschichte, den Dokumenten zum Zeitpunkt der VAD-Unterstützung sowie aus den dazugehörigen Operationsberichten wurden die definierten Charakteristika extrahiert und in die Excel-Tabelle überführt. Die verabreichten Transfusionen wurden mithilfe der zwei verschiedenen Auflistungsdateien identifiziert und nach den fünf zuvor definierten Zeiträumen geordnet. Die restlichen Informationen konnten aus der digitalen Fallakte eines jeden Patienten unter Zuhilfenahme der Suchfunktion und jeweils denselben Suchbegriffen bei Adobe Acrobat Reader DC (San José, USA) entnommen werden. Dabei galt es innerhalb verschiedener Kategorien durch Verwendung von Wortstämmen, wie zum Beispiel „parin“, „fraxi“, „arga“, „plex“, „blut“, „thromb“, zu recherchieren:

- Suche nach antikoagulatorisch und antithrombotisch wirksamen Medikamenten: Heparin, Liquemin, Nadroparin, Fraxiparin, Enoxaparin, Clexane, Lovenox, Xaparin, Inhixa, Thorinane, Dalteparin, Fragmin, Argatroban, Phenprocoumon, Marcumar, Falithrom, Warfarin, Coumadin, Acetylsalicylsäure, ASS, Aspirin, Dipyridamol, Curantyl, Aggrenox, Clopidogrel, Plavix, Isocover, Clogombix, DuoPlavin, DuoCover,
- Gerinnungsfaktoren: Faktor, Fibrinogen, Haemocomplettan P, PPSB, Prothrombinkomplex-Konzentrat, Cofact, Beriplex, Prothromplex, Octaplex, NovoSeven, Proconvertin, NovoEight, Turoctocog alfa (und weitere „-cog alfa“), Fibrogammin, Catridecagog, NovoThirteen, Desmopressin, Minirin, Desmogalen,
- INR-Wert bei Explantation: INR, International Normalized Ratio,
- gerinnungsspezifischer klinischer Verlauf: Blut, Blutung, hämorrhagisch, Hämorrhagie, Hämatom, Epistaxis, Thrombose, Embolie, thromboembolisch, Schlaganfall, Infarkt, transiente ischämische Attacke, TIA, CT, Pumpe, Wechsel, Tausch, Belag, Auflagerung.

Lisa Marie Fietze: Einfluss verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer Behandlungsstrategien bei Kindern am Berlin Heart EXCOR® Ventricular Assist Device: Methodik

Bei nicht nachvollziehbaren oder sich widersprechenden Angaben aus Entlassungs- und Operationsberichten erfolgte ein explizites Nachlesen in der Fallakte. Hierfür wurden die Abschnitte „Verlaufsnotizen“ und „ärztliche Verlaufsnotizen“ der *Emtek-Datei* bzw. „Arztnotizen“ innerhalb der *m.Life-Datei* zum jeweiligen Zeitpunkt untersucht.

## 2.2 Zeitdifferenzberechnungen und Integration der Transfusionen

Nach Vervollständigung der Excel-Tabelle erfolgten Berechnungen zu den folgenden Zeitdifferenzen: Alter bei VAD-Implantation (in Jahre), VAD-Unterstützungszeit, Auftreten neurologischer Ereignisse nach Implantation sowie Anzahl von Pumpenwechsel nach Implantation (jeweils in Tage am VAD).

Die verabreichten Transfusionen wurden in Erythrozyten-, Plasma- und Thrombozytenkonzentrate zusammengefasst. Hierfür wurden pro Patient die EK und BB (entspricht einem Drittel EK) und die TK, THKB (entspricht einem halben TK) und TKP summiert. Zur Schaffung der Vergleichbarkeit zwischen den Patienten wurden diese Summen dividiert durch das jeweilige Körpergewicht des Patienten bei Implantation [Konzentrate pro Kilogramm Körpergewicht]. Ausnahmen bildeten Transfusionen ab dem Zeitpunkt der Explantation des Herzunterstützungssystems: Hierfür wurde bei Patienten mit einem Körpergewicht von unter 10 kg und einer VAD-Unterstützungszeit von mehr als 14 Tagen das Explantationsgewicht als Divisor verwendet. Zur besseren Veranschaulichung erfolgte die Umrechnung der gegebenen Konzentrate pro Kilogramm Körpergewicht in Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht durch Heranziehen folgender Volumina: ein EK sowie ein FFP entsprechen jeweils 220 ml und ein TK 200 ml.

## 2.3 Datenüberprüfung, weiteres Ausschlussprozedere und Gruppeneinteilung

Im Anschluss wurden in einem zweiten Durchlauf bis Februar 2018 alle Patientendaten auf Korrektheit überprüft und ein Patient ausgeschlossen, da die Implantation seines Berlin Heart EXCOR® BVAD nicht im DHZB stattfand und somit die Standards dieses Zentrums nicht erfüllt sowie die Dokumentation des dortigen Aufenthaltes unvollständig waren.

Um Aussagen zu den Fragestellungen treffen zu können, erfolgte der Ausschluss der

Lisa Marie Fietze: Einfluss verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer Behandlungsstrategien bei Kindern am Berlin Heart EXCOR® Ventricular Assist Device: Methodik

21 HeartWare-Patienten sowie eine Einteilung der in der Studie verbliebenen Patienten in drei Gruppen. Diese Unterteilung wurde anhand der antikoagulatorischen und antithrombotischen Behandlungsstrategie zum Zeitpunkt der Explantation vorgenommen, wobei ein Vergleich des früheren und aktuellen Standardverfahrens des DHZB geschaffen wurde.

Gruppe A stellt hierbei das vorherige Verfahren dar, bei dem unfraktioniertes Heparin kombiniert mit einer dualen Thrombozyteninhibition aus Dipyridamol und ASS verabreicht wurde. Zur Vermeidung, dass einige Patienten aufgrund ihres vorzeitigen Sterbens oder ihres kritisch kranken Zustandes am VAD sowie einer frühen Entwöhnung oder Herztransplantation den Zeitpunkt der Kombination mit dualer Plättchenhemmung nicht erreichen konnten, erfolgte eine Zuordnung weiterer Varianten wie z. B. UFH und ASS sowie Monotherapie mit UFH (Ausnahme: UFH kombiniert mit Clopidogrel und ASS).

Die Einordnung von Patienten in die Gruppe B repräsentiert das aktuelle DHZB-Verfahren. Folgende Voraussetzungen mussten hierfür erfüllt sein:

1. Antikoagulation zum Zeitpunkt der VAD-Explantation mit niedermolekularem Heparin oder einem Vitamin-K-Antagonisten sowie
2. duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und ASS bzw., entsprechend der Begründung bei Gruppe A, eine Kombination der antikoagulatorischen Medikation mit ASS oder keine Plättchenhemmung (Ausnahme: NMH oder VKA kombiniert mit Dipyridamol und ASS).

In die Gruppe C wurden Patienten mit einer von den zuvor beschriebenen Gruppen divergierenden, antikoagulatorischen Strategie eingeordnet (Argatroban oder keine Antikoagulation sowie jegliche Kombinationen mit Thrombozytenhemmern). Des Weiteren wurden die oben beschriebenen Ausnahmen zur Vermeidung von Überschneidungen der antithrombotischen Therapie zwischen Gruppe A und Gruppe B integriert.

Das Einschlussprozedere mit insgesamt 97 in der Studie verbliebenen Berlin Heart EXCOR® VAD Patienten sowie die Patientenzahlen der gebildeten Gruppen sind in der Abbildung 9 aufgezeigt.

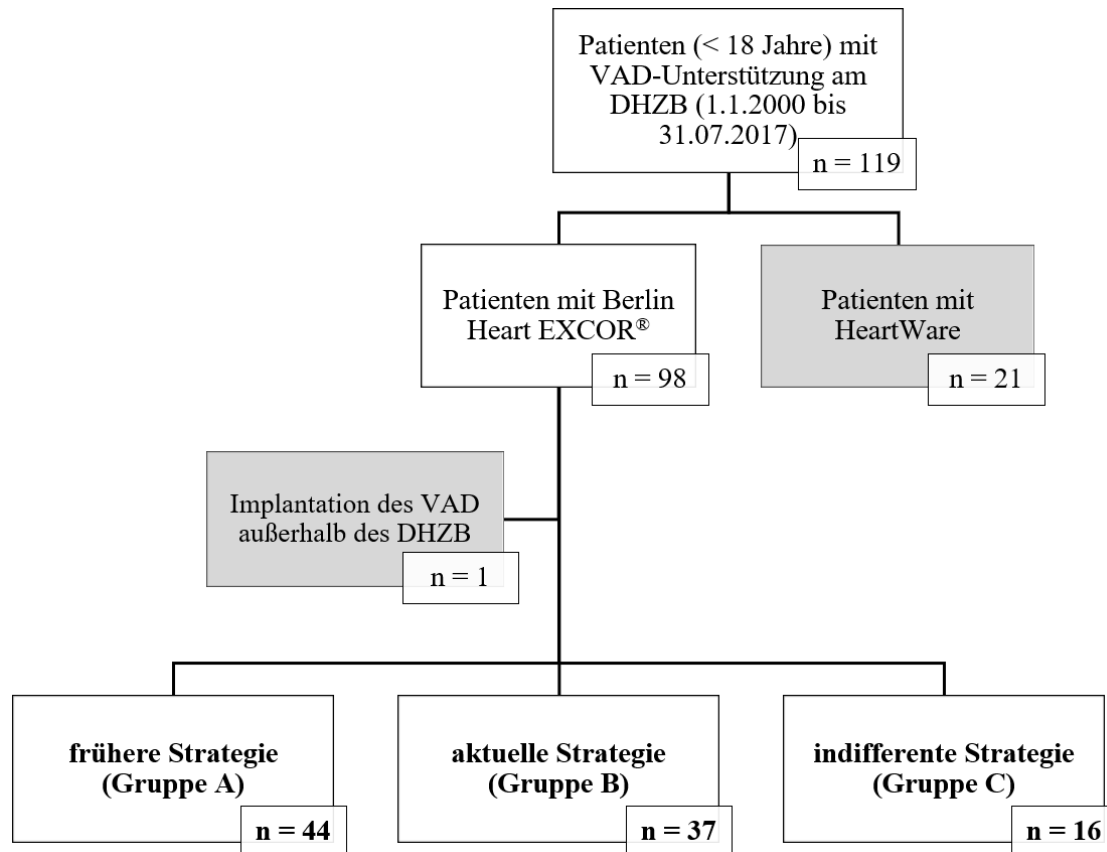


Abbildung 9: Flussdiagramm zum Studiendesign  
grau hinterlegt - exkludierte Patienten

## 2. 1 Berechnungen der Ereignis- und Pumpenwechselraten

Die Raten für neurologische Ereignisse, extrahiert nach ZNS-Thromboembolien, ZNS-Blutungen sowie der Kombination aus beiden exklusive sekundärer Blutungen, und die Raten der Pumpenwechsel wurden auf die Patientenjahre am VAD bezogen berechnet. Des Weiteren erfolgte eine Unterscheidung nach frühen und späten Ereignis- und Pumpenwechselraten, wobei 90 Patiententage als Grenzwert für die frühen Vorkommnisse festgelegt wurde.

## 2. 2 Statistische Analyse

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurden im Folgenden nur die Patienten mit Berlin Heart EXCOR® Unterstützungssystem statistisch ausgewertet. Hierfür fand das Statistikprogramm SPSS Statistics der Firma IBM (Armonk, USA) Verwendung. Es wurden Häufigkeits- und Kreuztabellen sowie Box-Plots, eine Kaplan-Meier-Kurve und kumulierte Inzidenzfunktionen erstellt. Die betrachteten Variablen wurden in Medianen sowie Interquartilabständen (*interquartile*

Lisa Marie Fietze: Einfluss verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer Behandlungsstrategien bei Kindern am Berlin Heart EXCOR® Ventricular Assist Device: Methodik

*range*, IQR) mit unterem (0,25-Quartil) und oberem Quartil (0,75-Quartil) angegeben. P-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Tests, Mann-Whitney-U-Tests, Kruskal-Wallis-Tests sowie Testung von drei Proportionen auf Gleichheit ermittelt. Während Gruppenunterschiede mit p-Werten unterhalb von 0,05 als statistisch signifikant definiert wurden, galten Irrtumswahrscheinlichkeiten unter 1 % ( $p < 0,01$ ) als sehr signifikant bzw. unter 0,1 % ( $p < 0,001$ ) als hoch signifikant.

Die Tabellen sowie Fluss-, Säulen- und Kreisdiagramme wurden mit Hilfe des Programms Microsoft® Excel Professional Plus 2019 (Redmond, USA) für Windows erstellt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienkohorte

Innerhalb des retrospektiv betrachteten Studienzeitraums von 17,5 Jahren erhielten ab der Jahrtausendwende 97 Kinder am DHZB ein uni- bzw. biventrikuläres Herzunterstützungssystem vom Typ Berlin Heart EXCOR®. Aus dieser Gesamtkohorte konnten entsprechend den festgelegten Kriterien (siehe Methodik) drei Gruppen gebildet werden, wobei die Gruppe A (n = 44) dem früheren Antikoagulationsschema und die Gruppe B (n = 37) dem aktuell angewandten Management des DHZB entsprechen. All diejenigen Patienten, deren antikoagulatorische und antithrombotische Medikation weder dem Einen noch dem Anderen zugeordnet werden konnten, wurden in die Gruppe C (n = 16) zusammengefasst, die im weiteren Verlauf dieser Arbeit als indifferente Behandlungsstrategie bezeichnet wird. Die genaue Zusammensetzung der einzelnen Gruppen wird in der Abbildung 10 verdeutlicht.

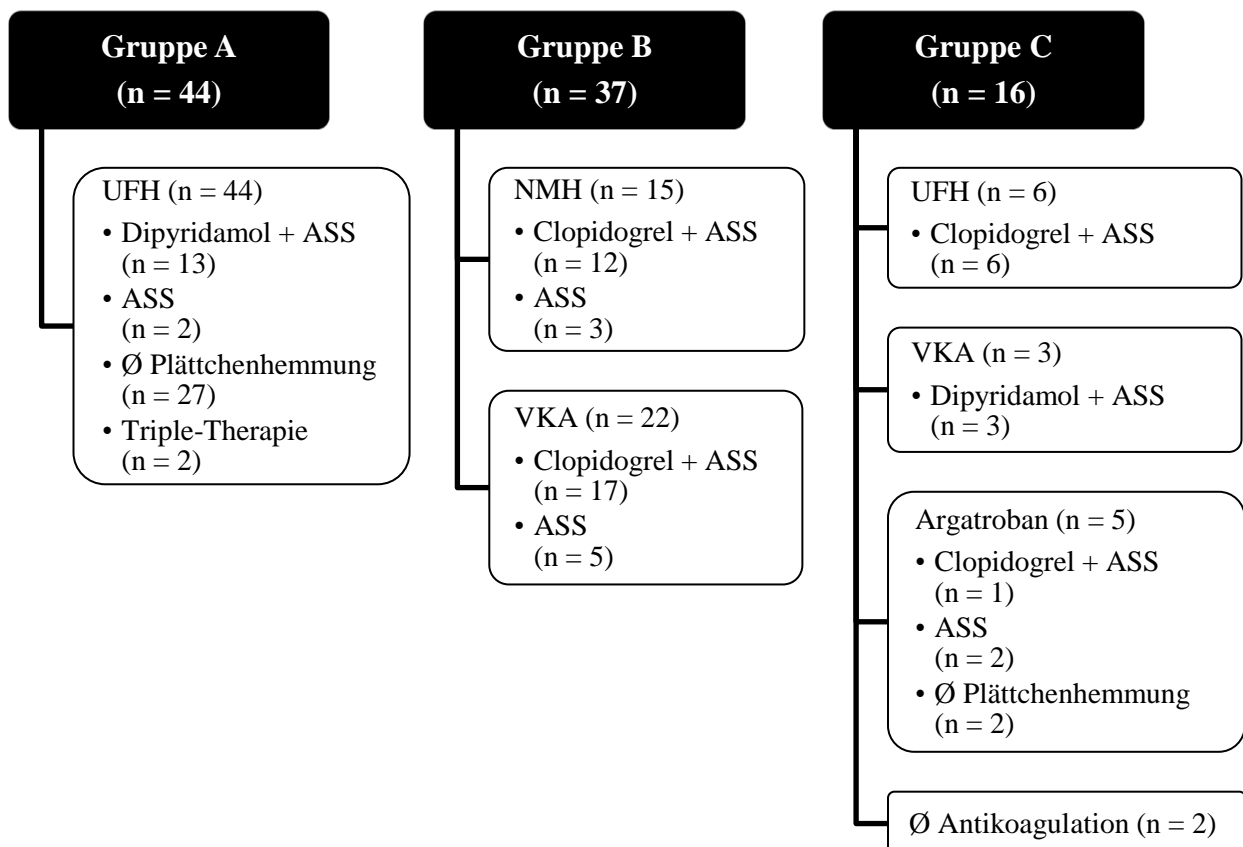


Abbildung 10: Gruppenzusammensetzung

Ø - keine, Triple-Therapie - Kombinationstherapie aus ASS + Dipyridamol + Clopidogrel

Bei der Unterteilung der Gesamtkohorte nach diesem Prinzip zeigte sich, dass vom Studienbeginn bis Anfang 2005 die behandelten Patienten der Gruppe A zugeordnet werden konnten. Ab Frühjahr 2005 zeichnete sich dann eine Umstellung der Therapiestrategie am DHZB ab. In der ungefähr vierjährig andauernden Übergangsphase, welche Patienten aller drei Subpopulationen enthält, lässt sich der Großteil der Gruppe C zuordnen. Das modifizierte, aktuelle Management zeigt seine Zugehörigen vor allem ab Herbst 2008 bis zum Beobachtungsende dieser Studie. Demzufolge unterliegt der Gruppeneinteilung zusätzlich zur Behandlungsstrategie ein zeitliches Kriterium.

Die demografischen, präoperativen Patientendaten, extrahiert nach Gesamtkohorte und Gruppeneinteilung, sind in der Tabelle 2 ersichtlich. Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede ( $p > 0,05$ ), sodass von einer normalverteilten Patientenkohorte auszugehen ist. Die Subpopulation der Gruppe B ist in der Gesamtheit bei VAD-Implantation jünger und weist eine geringere Körperoberfläche (BSA) auf (siehe Abbildung 11), was sich jedoch als nicht-signifikant herausstellte.

Tabelle 2: Demografische, präoperative Patientencharakteristika – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen

	<b>Gesamtkohorte</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gruppe C</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patientenanzahl</b>	97	44	37	16	-
<b>Alter, Median (IQR) [Jahre]</b>	1,63 (0,4 - 9,5)	4,31 (0,7 - 12,4)	1,38 (0,3 - 4,6)	1,09 (0,3 - 11,6)	0,072
<b>Geschlecht (M / W)</b>	52 / 45	19 / 25	23 / 14	10 / 6	0,172
<b>Gewicht, Median (IQR) [kg]</b>	9,5 (6,1 - 25,4)	13,3 (6,8 - 37)	9,0 (6,1 - 14,8)	8,6 (4,5 - 25,5)	0,113
<b>Größe, Median (IQR) [cm]</b>	83 (64 - 128,5)	100,5 (70 - 150)	77 (64 - 100)	74,5 (60 - 135)	0,078
<b>BSA, Median (IQR) [m<sup>2</sup>]</b>	0,47 (0,32 - 0,97)	0,6 (0,36 - 1,23)	0,42 (0,32 - 0,64)	0,42 (0,28 - 0,98)	0,082
<i>Legende: IQR - Interquartilabstand (unteres und oberes Quartil), M - männlich, W - weiblich</i>					

Die VAD-spezifischen Patientendaten sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Dabei zeigten sich ähnliche Verteilungen bezüglich der Indikation für die VAD-Implantation mit einem mehrheitlichen Anteil von Kardiomyopathien und Myokarditiden (nicht-voroperierte Kohorte) im Vergleich zu angeborenen Herzfehlern und Patienten nach Voroperationen an der Herzlungenmaschine (voroperiertes Patientenkollektiv).



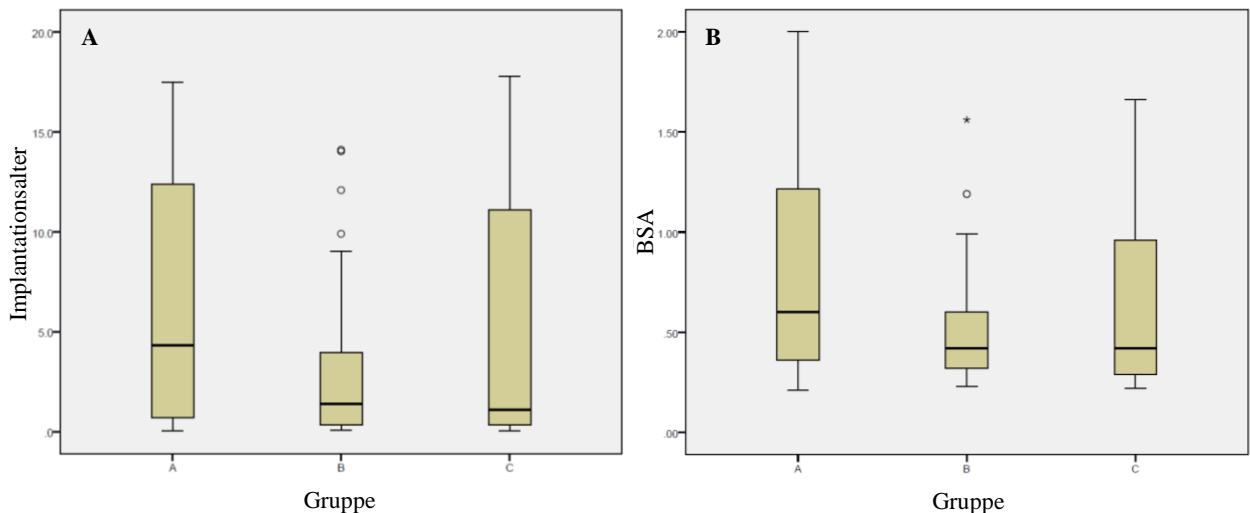


Abbildung 11: Box-Plots: (A) zum Alter bei Implantation in Jahren und (B) zur Körperoberfläche in Quadratmetern – Vergleich der Gruppen

Aufbau des Box-Plots von unten nach oben mit:

unterem Whisker (entspricht dem Minimum), unteres Quartil, Median, oberes Quartil, oberer Whisker, ° - Ausreißer zwischen anderthalb bis dreimaligem Interquartilabstand und

\* - extremer Ausreißer ab dreimaligem Interquartilabstand (der am weitesten entfernte Punkt entspricht dem Maximum)

Vor Implantation eines Berlin Heart EXCOR® Systems wurde in ca. 20 % bis 30 % der Fälle eine anderweitige, kurzfristige mechanische Kreislaufunterstützung notwendig. In der Gruppe B ergab sich eine signifikant längere Unterstützungsdauer ( $p = 0,007$ ). Die Gesamt-MCS-Dauer betrug 163 Tage (Median 5 Tage), wobei die ECMO mit 15-maliger Verwendung sowie insgesamt 94 Anwendungstagen (Median 4 Tage) das häufigste, genutzte System war. Die Zentrifugalpumpe wurde neun Mal für 81 Tage (Median 8 Tage) verwendet und die IABP kam in zwei Fällen über insgesamt 3 Tage (Median 1,5 Tage) zum Einsatz. Fünf Patienten wurden mit zwei MCS-Systemen versorgt, die zum Teil überschneidend unterstützend wirkten. Unterdessen war vor allem die Kombination aus ECMO und IABP vertreten. Der gruppenvergleichende Unterschied innerhalb der Anwendung eines vorherigen mechanischen Kreislaufunterstützungssystems war nicht-signifikant.

Der Einsatz des Berlin Heart EXCOR® fand vor allem als linksventrikuläres System statt, wobei innerhalb von Gruppe A und B ein ungefähres Verhältnis von zwei LVADs zu einem BVAD angegeben werden kann. In der Gruppe C zeigte sich eine deutlich höhere Anwendungshäufigkeit von sieben zu eins. Eine Besonderheit der Berlin Heart EXCOR® Implantation ergab sich bei einer Patientin der Gruppe A, die ein rechtsventrikuläres System aufgrund eines progressiven Rechtsherzversagens mit Zustand nach orthotoper Herztransplantation erhielt.

Tabelle 3: Patientendaten und Unterstützungszeiten – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen

	<b>Gesamt- kohorte</b>	<b>Gruppe A (n = 44)</b>	<b>Gruppe B (n = 37)</b>	<b>Gruppe C (n = 16)</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Indikation (nicht-voroperiert / voroperiert)</b>	75 / 22 (77,3 % / 22,7 %)	33 / 11 (75 % / 25 %)	31 / 6 (83,8 % / 16,2 %)	11 / 5 (68,8 % / 31,3 %)	0,430
<b>MCS vor VAD MCS-Dauer, Median (IQR) [Tage]</b>	21 (21,6 %) 5 (2 - 11,5)	8 (18,2 %) 4 (1,3 - 5)	8 (21,6 %) 11,5 (8 - 22,3)	5 (31,3 %) 2 (1 - 8,5)	0,007
<b>VAD-Implantation (LVAD / BVAD / RVAD)</b>	68 / 28 / 1 (70 % / 29 % / 1 %)	28 / 15 / 1 (64% / 34 % / 2 %)	26 / 11 / 0 (70 % / 30 % / 0 %)	14 / 2 / 0 (88 % / 13 % / 0 %)	0,397
<b>Unterstützungsdauer, Median (IQR) [Tage]</b>	49 (24 - 126)	26 (10,3 - 53,5)	128 (64 - 370)	41,5 (26,3 - 70,3)	-
<i>Legende: IQR - Interquartilabstand (unteres und oberes Quartil)</i>					
<i>Beachte: Angabe von gerundeten Werten, weshalb die Addition dieser nicht stets 100 % ergibt</i>					

Im gesamten Beobachtungszeitraum wurde eine kumulative Unterstützungszeit von 11.093 Tagen (30,4 Jahre) erreicht, unterdessen insbesondere innerhalb der Gruppe B eine längere kumulative sowie auf den Median bezogene Unterstützungszeit registriert werden konnte (siehe Abbildung 12 und Tabelle 3).

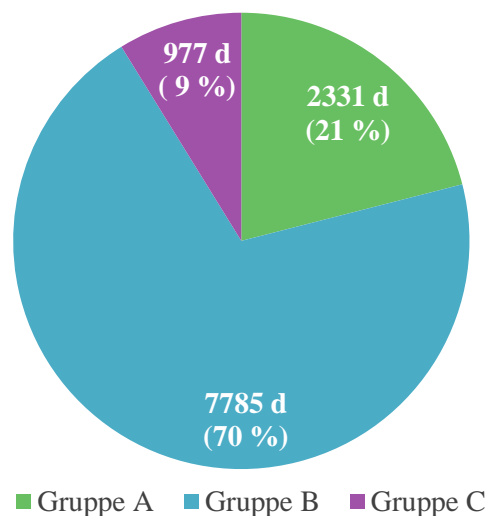


Abbildung 12: Kreisdiagramm zur kumulativen Unterstützungszeit in Tagen – Vergleich der Gruppen

### 3.2 Klinischer Verlauf am Berlin Heart EXCOR®

#### 3.2.1 Überleben, Herztransplantation, Entwöhnung und Mortalität

Beim Betrachten des klinischen Verlaufs am Berlin Heart EXCOR® zeichnete sich ein Rückgang des Anteils an Verstorbenen bei der aktuell angewandten Antikoagulationsstrategie im Vergleich zum früheren Verfahren ab (siehe Abbildung 13). Das indifferente Schema wiederum zeigte in seinen anteiligen Raten Ähnlichkeiten zum früheren Verfahren. Konträr zur Mortalität verhalten sich die prozentualen Ausmaße der Entwöhnungen und Transplantationen: Während in der Gruppe A bzw. C ungefähr nur sechs von zehn Berlin Heart EXCOR® Patienten einem positiven Beenden der VAD-Therapie (Entwöhnung vom System bzw. Herztransplantation) zugeführt werden konnten, waren es in der Gruppe B sogar neun von zehn Kindern. Dabei zeigte sich beim aktuell angewandten Management ein Anstieg der herztransplantierten Kinder.

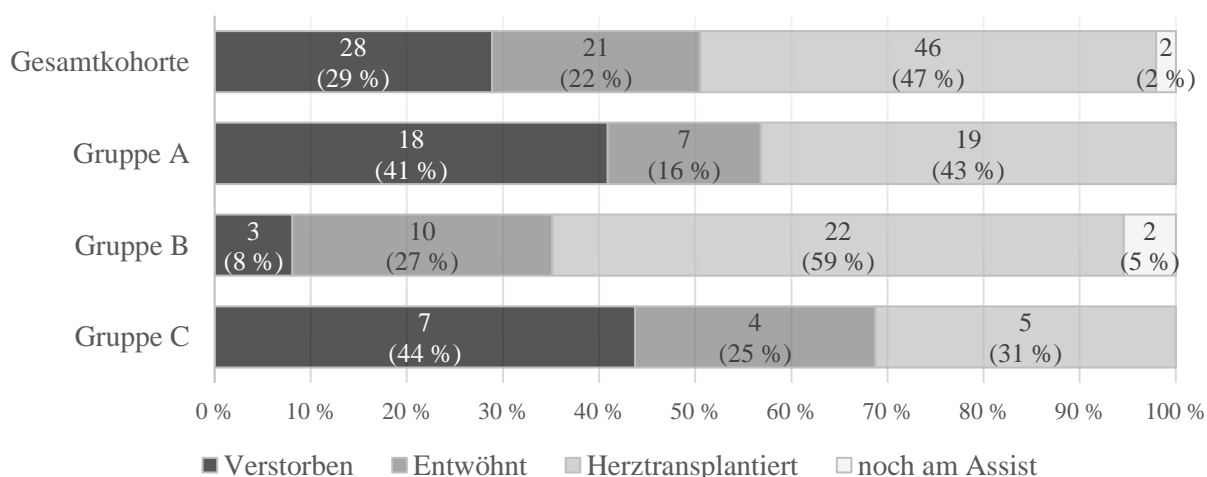


Abbildung 13: Balkendiagramm zum primären klinischen Verlauf am Berlin Heart EXCOR® VAD – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen noch am Assist - zum Ende des Beobachtungszeitraums (31.07.2017) noch am VAD verblieben  
Beachte: Angabe von gerundeten Werten, weshalb die Addition dieser nicht stets 100 % ergibt

Diese Entwicklung wird auch mittels der Kaplan-Meier-Kurve, die hoch signifikante Ergebnisse ( $p < 0,001$ ) anzeigt, in der Abbildung 14 illustriert. Sie veranschaulicht die prozentuale Überlebenswahrscheinlichkeit und das dazugehörige 95%ige Konfidenzintervall (95 % KI) im Verlauf der Berlin Heart EXCOR® Behandlung.

Nach 30 Tagen am Assist betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe C 80 % (95 % KI: 62,1 % - 100 %) und in der Gruppe A 67,4 % (95 % KI: 53,5 % - 84,9 %).

Die Gruppe B verzeichnete sogar Werte von 100 % nach einem Monat am Berlin Heart VAD. Nach 60 Tagen sank die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 63 % (95 % KI: 41,4 % - 95,8 %) in der Gruppe C bzw. 50,8 % (95 % KI: 35,3 % - 73,1 %) in der Gruppe A im Vergleich zur 96,8%igen Erfolgsaussicht (95 % KI: 90,8 % - 100 %) bei Anwendung der aktuellen Behandlungsstrategie.

Des Weiteren lassen sich aus der Kaplan-Meier-Kurve die medianen Überlebenszeiten bei Anwendung des vorherigen und indifferenten Schemas ablesen, die bei ca. 65 bis 70 Tagen lagen. Nach 90 Tagen waren die Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Gruppe A bei 45,2 % (95 % KI: 29,4 % - 69,5 %), in der Gruppe C bei 47,3 % (95 % KI: 23,4 % - 95,5 %) und die der Gruppe B unverändert bei 96,8 %. Nach ungefähr einem halben Jahr fielen diese beim aktuellen Management auf 90,7 % (95 % KI: 78,7 % - 100 %) und nach einem Jahr auf 82,5 % (95 % KI: 65,2 % - 100 %).

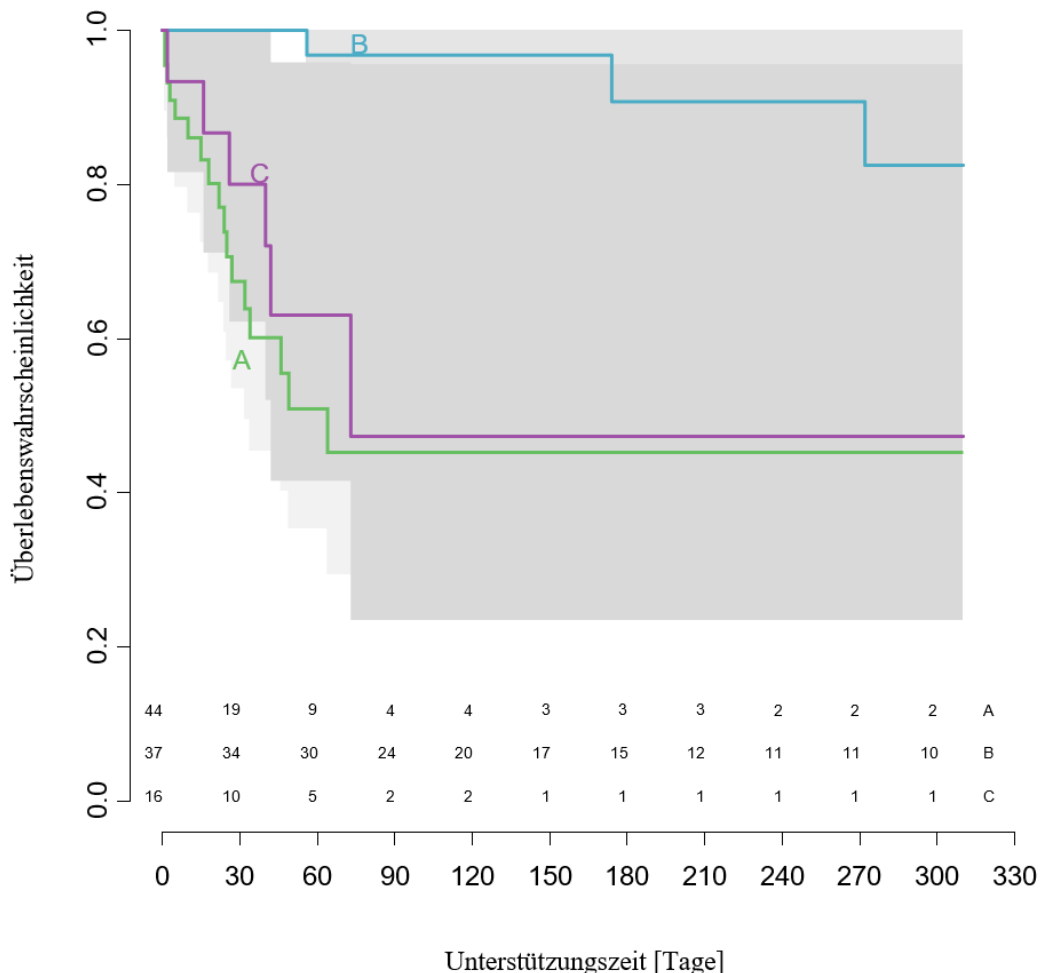


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Patientenüberlebenswahrscheinlichkeit am Berlin Heart EXCOR® VAD mit Angabe der Patienten unter Risiko („patients at risk“) – Vergleich der Gruppen (Gruppe A - grün, Gruppe B - blau, Gruppe C - lila)  
Zensurierung von Patienten mit Durchführung einer Herztransplantation, Entwöhnung vom VAD sowie von Patienten, die zum Ende des Beobachtungszeitraums noch am Assist verblieben sind

### 3.2.2 Komplikationen – neurologische Ereignisse

In der Tabelle 4 sind die neurologischen Ereignisse nach der Anzahl von betroffenen Patienten sowie des Gesamtauftritts dargestellt. Die neurologischen Ereignisse sind des Weiteren unterteilt nach cerebralen Thromboembolien sowie cerebralen Blutungen. Neurologische Ereignisse traten gruppenübergreifend bei etwa 30 % bis 50 % der Patienten auf, wobei die geringste Anzahl an Betroffenen in der Gruppe B mit neuem Behandlungsschema zu verzeichnen war.

Insgesamt traten drei sekundäre Blutungen nach ZNS-Thromboembolien auf, wovon ein Patient der Gruppe B und zwei der Gruppe C betroffen waren. Diese Nachblutungen wurden aus den Anzahlen der Gesamt Ereignisse exkludiert, sind jedoch in den Anzahlen der ZNS-Blutungen enthalten.

Cerebrale Thromboembolien und Blutungen traten bezogen auf ihre Gesamtanzahlen genauso häufig in der Gruppe A (10 vs. 10) bzw. Gruppe B (8 vs. 8) auf, wohingegen bei Exklusion der sekundären Blutung innerhalb des modifizierten Schemas ein Überwiegen der thromboembolischen Ereignisse zu verzeichnen waren (53,3 %). Beim indifferenten Management waren zwölf der dreizehn Ereignisse (92,3 %) bedingt durch ZNS-Thromboembolien.

Tabelle 4: Neurologische Ereignisse: Anzahl der betroffenen Patienten sowie Anzahl der neurologischen Ereignisse – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen

	<b>Gesamtkohorte</b> <b>(n = 97)</b>	<b>Gruppe A</b> <b>(n = 44)</b>	<b>Gruppe B</b> <b>(n = 37)</b>	<b>Gruppe C</b> <b>(n = 16)</b>
<b>Pat. mit neurol. Ereignissen</b>	35 (36,1 %)	16 (36 %)	11 (30 %)	8 (50 %)
- Anz. neurol. Ereignisse	48	20	15	13
<b>Pat. mit cerebralen TE</b>	24 (24,7 %)	9 (20,5 %)	7 (18,9 %)	8 (50 %)
- Anz. cerebraler TE	30	10	8	12
<b>Pat. mit cerebralen HE</b>	17 (17,5 %)	8 (18,2 %)	6 (16,2 %)	3 (18,8 %)
- Anz. cerebraler HE	21	10	8	3
<i>Legende: Anz. - Anzahl, HE - hämorrhagisches Ereignis, neurol. - neurologisch, Pat. - Patient, TE - thromboembolisches Ereignis</i>				

Bei den cerebralen Thromboembolien hatte von den neun Patienten aus der Gruppe A und von den sieben Kindern der Gruppe B jeweils ein Patient zwei Ereignisse. Innerhalb der Gruppe C wurden bei zwei der acht Patienten zwei Thromboembolien und bei einem Patienten sogar drei

thromboembolische Ereignisse verzeichnet (vergleiche Tabelle 4). Ein Patient mit aktueller Behandlungsstrategie erlitt einen Schlaganfall aufgrund eines technischen Defekts der Berlin Heart EXCOR® Pumpe, weshalb dieses Ereignis exkludiert wurde. Drei cerebrale Blutungen konnten bei jeweils einem Patienten des früheren und des aktuellen Schemas registriert werden.

Die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens eines ersten neurologischen Ereignisses am Berlin Heart sind im Vergleich zu den Explantationswahrscheinlichkeiten in der Abbildungen 15 für die Gesamtpopulation und in der Abbildung 16 für die einzelnen Gruppen veranschaulicht. Die kumulierte Inzidenzfunktion für die Gesamtkohorte zeigte für die ersten zwei Monate ähnlich hohe Wahrscheinlichkeiten für ein Ereignis wie für eine etwaige VAD-Explantation an. Erst nach 60 Tagen am Assist stieg die Chance auf Explantation im höheren Maße als die Ereigniswahrscheinlichkeit (Tag 90: 43 % vs. 35 %). Nach einem halben Jahr hatte sich diese Divergenz weiter vergrößert mit ungefähr 50%iger Wahrscheinlichkeit explantiert zu werden im Vergleich zu weiterhin etwa 35%igem Auftreten eines Ereignisses. Ein Anstieg von zwei Prozentpunkten auf 37 % Ereigniswahrscheinlichkeit ließ sich zugunsten einer Explantationswahrscheinlichkeit von ca. 57 % nach einem Jahr am Assist verzeichnen.

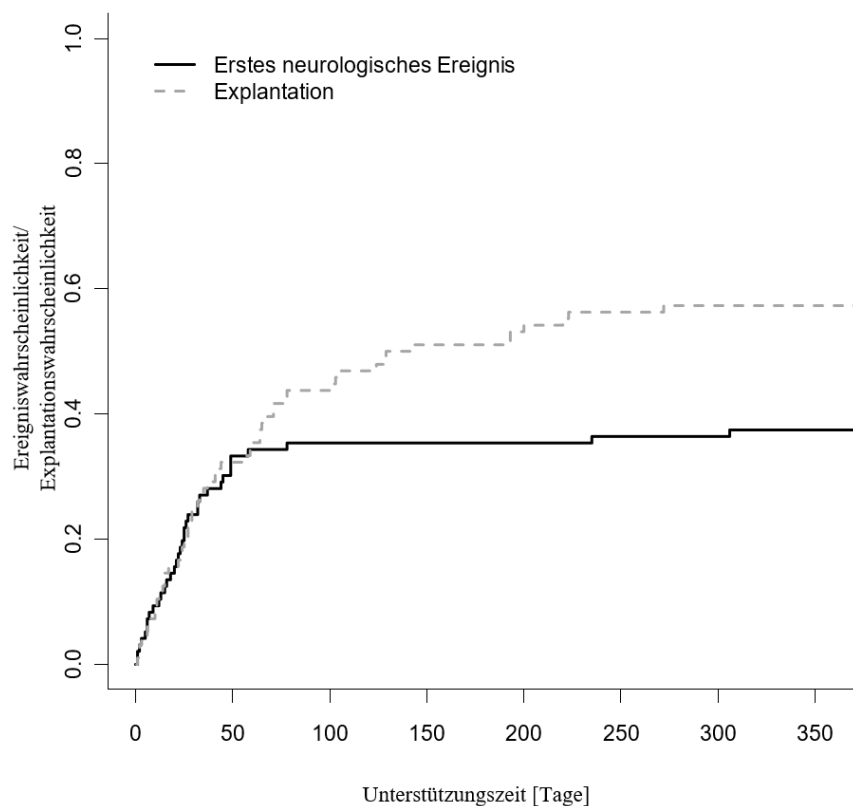


Abbildung 15: Kumulierte Inzidenzfunktion zur Wahrscheinlichkeit eines ersten neurologischen Ereignisses am Berlin Heart EXCOR® VAD (schwarz durchgezogene Linie) im Vergleich zur Explantationswahrscheinlichkeit (grau gestrichelte Linie) der Gesamtkohorte  
Zensierung von Patienten, die durch Versterben oder VAD-Explantation nicht mehr am Assist waren

Bei Betrachtung der kumulierten Inzidenzfunktionen der Subpopulationen konnte für die Gruppe A über den gesamten Unterstützungszeitraum eine höhere Wahrscheinlichkeit der VAD-Explantation im Vergleich zu einem ersten neurologischen Ereignis gesehen werden (30 Tage: 41 % vs. 23 %, 60 Tage: 50 % vs. 34 %, 90 Tage: 57 % vs. 36 %). Gegensätzlich hierzu stehen die Wahrscheinlichkeitsverhältnisse der indifferenten Praktik (30 Tage: 19 % vs. 50 %, 60 Tage 38 % vs. 56 %). Beim aktuellen Schema ist eine zweiteilige Wahrscheinlichkeitsrelation zu erkennen mit einem Umkehrpunkt bei ca. 70 Tagen Unterstützungszeit. Während es nach 30 Tagen (8 % vs. 14 %) und 60 Tagen (17 % vs. 25 %) noch wahrscheinlicher war ein erstes neurologisches Ereignis am Berlin Heart EXCOR® Unterstützungssystem zu erleiden, kehrte sich dies nach 90 Tagen (28 % vs. 25 %) um. Bei nun etwa gleichbleibendem Risiko für ein Ereignis wurde die Chance auf Explantation mit der Zeit immer größer, sodass diese Patienten nach einem Jahr am Assist mit 58%iger Wahrscheinlichkeit explantiert werden konnten im Vergleich zu 31%iger Ereigniswahrscheinlichkeit.

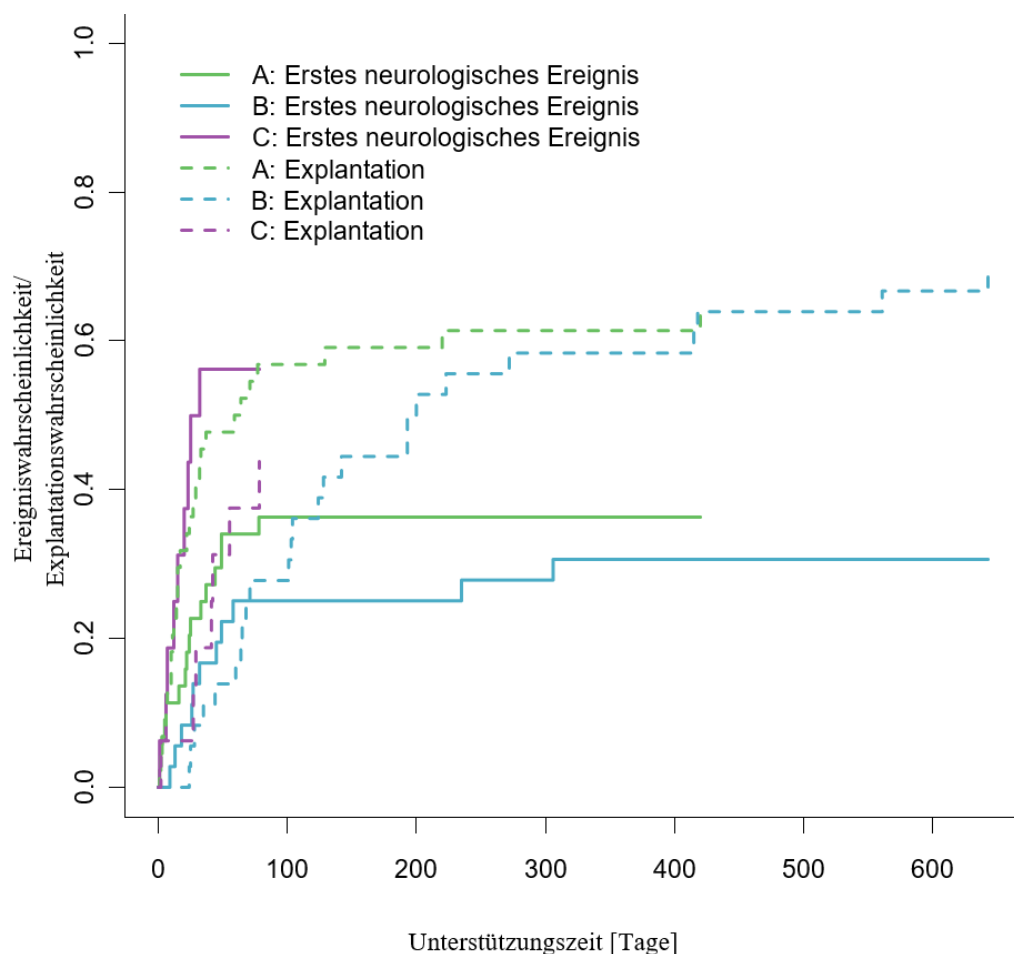


Abbildung 16: Kumulierte Inzidenzfunktion zur Wahrscheinlichkeit eines ersten neurologischen Ereignisses am Berlin Heart EXCOR® VAD (durchgezogene Linie) im Vergleich zur Explantationswahrscheinlichkeit (gestrichelte Linie) - Vergleich der Gruppen (Gruppe A - grün, Gruppe B - blau, Gruppe C - lila) Zensurierung von Patienten, die durch Versterben oder VAD-Explantation nicht mehr am Assist waren

Bei gruppenübergreifendem Vergleichen fielen die höchsten Ereigniswahrscheinlichkeiten beim indifferenten Management und die höchsten Chancen auf Explantation im ersten Unterstützungsjahr beim früheren Prozedere auf. Die aktuelle Behandlungsstrategie zeigte jeweils die niedrigsten Wahrscheinlichkeiten. Zu beachten ist, dass die Gruppenunterschiede mit den jeweiligen p-Werten für die neurologische Ereigniswahrscheinlichkeit ( $p = 0,07$ ) und für die Explantationswahrscheinlichkeit ( $p = 0,68$ ) als nicht-signifikant einzustufen sind.

In den Abbildungen 17 bis 19 sind die neurologischen Ereignisse, ZNS-Thromboembolien und ZNS-Blutungen pro Patientenjahr am VAD in ihrem Gesamtaufreten sowie nach frühem (Tag 1 - Tag 90) und spätem (ab Tag 91) Vorkommen ersichtlich.

Die Patienten mit neuem antikoagulatorischen und antithrombotischen Konzept hatten hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) weniger neurologische und gesondert thromboembolische Gesamt- und Frühereignisse sowie ein sehr signifikant ( $p < 0,01$ ) geringeres Auftreten von Gesamtblutungen.

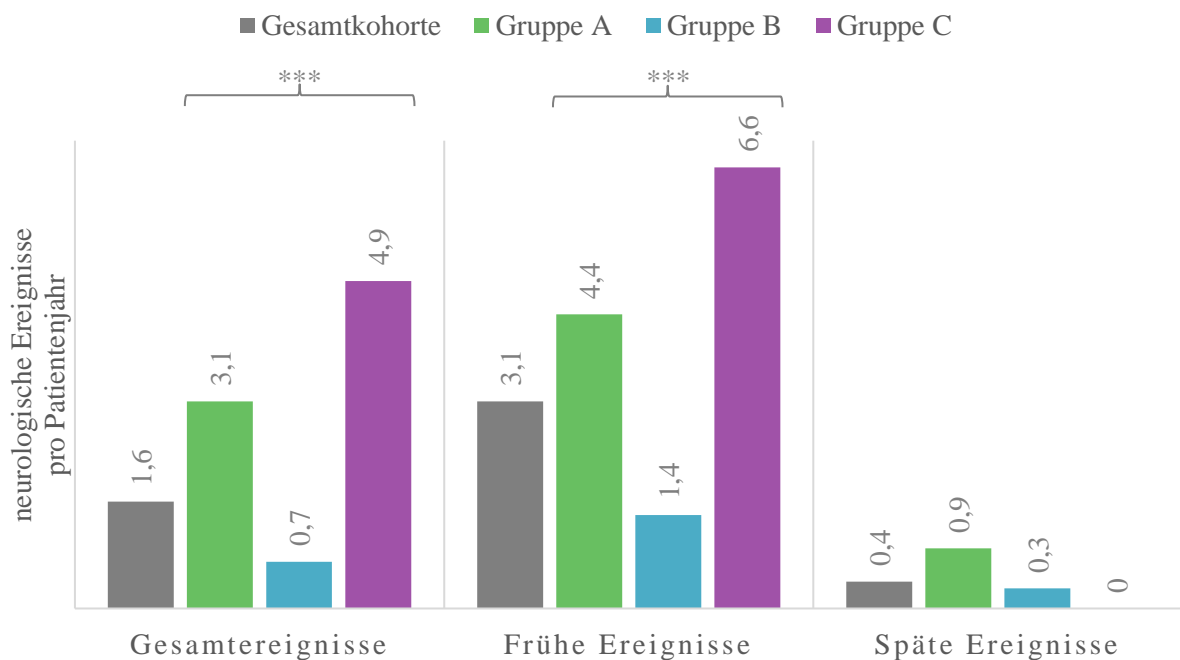


Abbildung 17: Säulendiagramm zu den neurologischen Ereignissen pro Patientenjahr unterteilt nach Gesamt- sowie frühem (Tag 1 - 90) und spätem (ab Tag 91) Auftreten – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen  
\* - signifikant ( $p < 0,05$ ), \*\* - sehr signifikant ( $p < 0,01$ ), \*\*\* - hoch signifikant ( $p < 0,001$ )

Ereignisse traten unabhängig von ihrer thromboembolischen oder hämorrhagischen Genese gruppenübergreifend häufiger in den ersten drei Monaten auf. Die Patienten mit einer indifferenten Behandlungsstrategie hatten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen mit 6,6 neurologischen



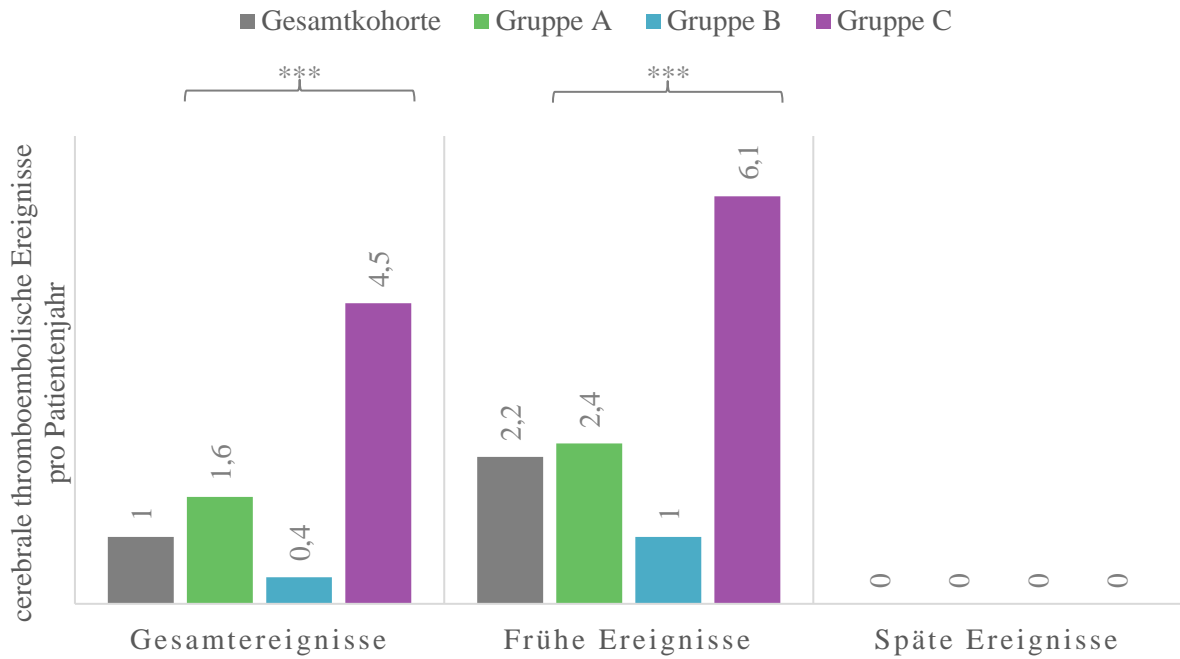


Abbildung 18: Säulendiagramm zu den cerebralen Thromboembolien pro Patientenjahr unterteilt nach Gesamt- und frühem (Tag 1 - 90) sowie spätem (ab Tag 91) Auftreten

– Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen

\* - signifikant ( $p < 0,05$ ), \*\* - sehr signifikant ( $p < 0,01$ ), \*\*\* - hoch signifikant ( $p < 0,001$ )

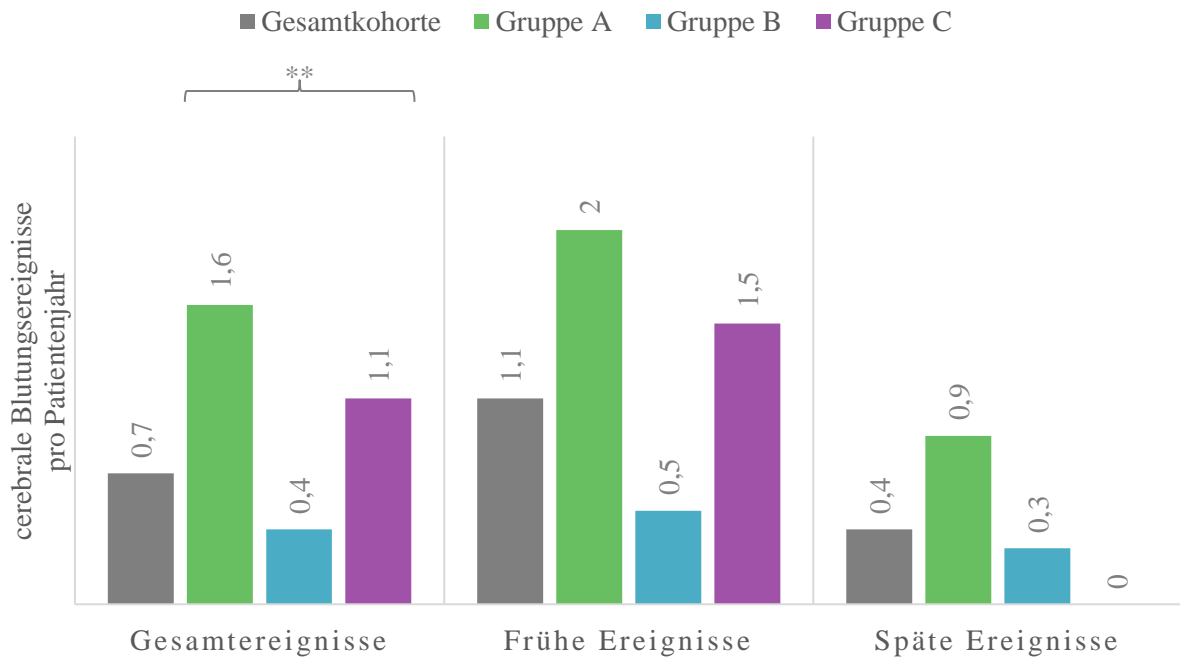


Abbildung 19: Säulendiagramm zu den cerebralen Blutungen pro Patientenjahr unterteilt nach Gesamt- und frühem (Tag 1 - 90) sowie spätem (ab Tag 91) Auftreten – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen

\* - signifikant ( $p < 0,05$ ), \*\* - sehr signifikant ( $p < 0,01$ ), \*\*\* - hoch signifikant ( $p < 0,001$ )

Ereignissen pro Patientenjahr und 6,1 cerebralen Thromboembolien pro Patientenjahr gehäufte frühe Ereignisse zu verzeichnen. Das frühe Blutungsrisiko war in der Gruppe A mit zwei cerebralen Blutungen viermal häufiger als beim modifizierten Behandlungsschema. Des Weiteren ist zu erkennen, dass keine späten Thromboembolien während des Beobachtungszeitraums registriert wurden.

### 3.2.3 Pumpenwechsel

In der Subpopulation mit aktueller Behandlungsstrategie wurden bezogen auf die absoluten Werte die meisten Pumpenwechsel (n = 90) und im Median frühere erste (nach 8 Tagen) und zweite Austausche (nach 15 Tagen) durchgeführt (siehe Tabelle 5).

Pumpenwechsel wurden bei ca. der Hälfte der Patienten der Gesamtkohorte (49,5 %) vorgenommen. Dabei war bei diesen Patienten der erste Wechsel im Median nach 12,5 Tagen notwendig. Rund zwei Drittel erhielten zwei Pumpenwechsel nach 22 Tagen im Median und ca. ein Fünftel der Gesamtpopulation auch einen Dritten nach im Median 37 Tagen. Bei einer Patientin der Gruppe B mit 411 Tagen Unterstützungszeit wurde nach sechszehnmalem Austausch ein positives Beenden der Assist-Therapie mit Durchführung einer Herztransplantation erzielt.

Tabelle 5: Anzahl der Pumpenwechsel – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen

	<b>Gesamtkohorte</b> <b>(n = 97)</b>	<b>Gruppe A</b> <b>(n = 44)</b>	<b>Gruppe B</b> <b>(n = 37)</b>	<b>Gruppe C</b> <b>(n = 16)</b>
<b>Pat. mit Pumpenwechsel</b>	48 (49,5 %)	14 (31,8 %)	23 (62,2 %)	11 (68,8 %)
- Anz. Pumpenwechsel ges.	164	32	90	42
- max. Pumpenwechsel-Anz.	16	5	16	12
<b>Erster Pumpenwechsel,</b> <b>Median (IQR) [Tage]</b>	12,5 (6,3 - 21,8)	18 (10,8 - 25,8)	8 (5 - 17)	11 (9 - 21)
<b>Pat. mit 2. Pumpenwechsel</b>	31 (32 %)	9 (20,4 %)	14 (37,8 %)	8 (50 %)
<b>Zweiter Pumpenwechsel,</b> <b>Median (IQR) [Tage]</b>	22 (14 - 36)	32 (21 - 40,5)	15 (9,5 - 26,5)	34 (14,5 - 40,5)
<b>Pat. mit 3. Pumpenwechsel</b>	21 (21,6 %)	5 (11,4 %)	11 (29,7 %)	5 (31,3 %)
<b>Dritter Pumpenwechsel,</b> <b>Median (IQR) [Tage]</b>	37 (21 - 68,5)	54 (34 - 79,5)	28 (19 - 145)	44 (23,5 - 47)
<i>Legende: Anz. - Anzahl, ges. - gesamt, IQR - Interquartilabstand, max. - maximal, Pat. - Patient</i>				

Die Pumpenwechselraten pro Patientenjahr am Assist sind in der Abbildung 20 veranschaulicht. Die Gruppenunterschiede ergaben dabei hoch signifikante Werte ( $p < 0,001$ ) und zeigten einen höheren Anteil in der Gruppe C an. Der Austausch einer Pumpe war hierbei im Vergleich zur Gruppe A und B in den ersten drei Monaten mehr als doppelt so häufig nötig. Nach 90 Tagen wurde ein Austausch viermal häufiger als bei Kindern, die mit aktuellem Management behandelt wurden, durchgeführt. Das frühere und das neuere Konzept zeigten ähnliche Maße an gesamten und frühen Pumpenwechseln, wobei späte Austausche in einem Verhältnis von 1 zu 2 vollzogen wurden.

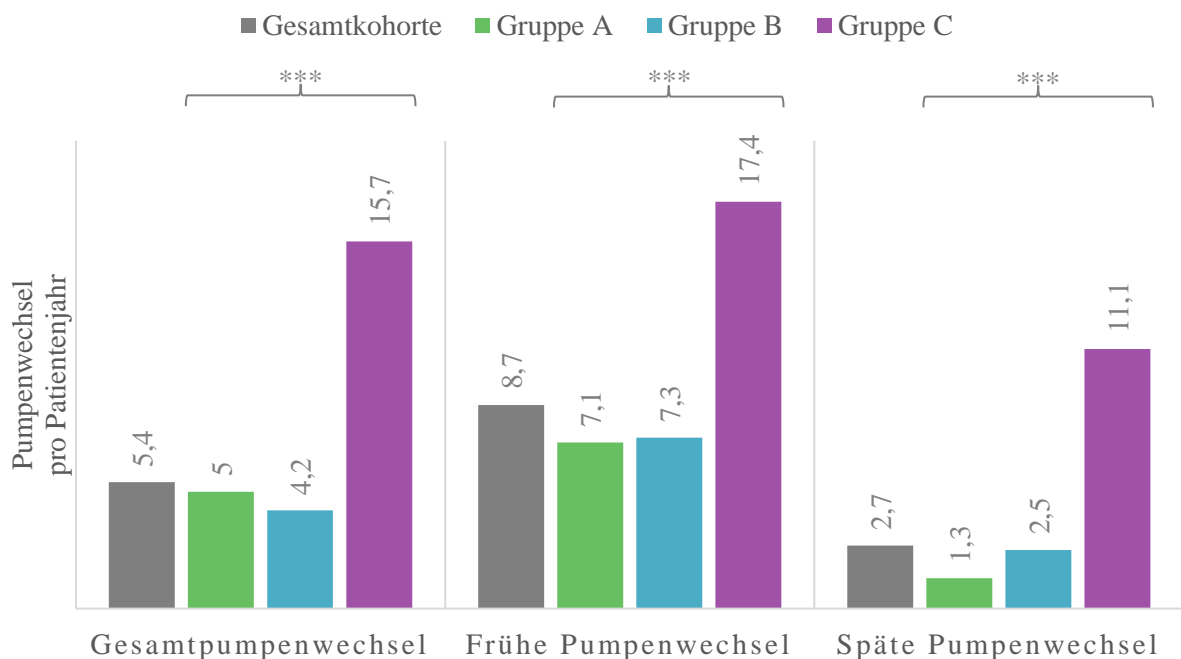


Abbildung 20: Säulendiagramm zu den Pumpenwechseln pro Patientenjahr unterteilt nach Gesamt- sowie frühem (Tag 1 - 90) und spätem (ab Tag 91) Wechsel – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen  
\* - signifikant ( $p < 0,05$ ), \*\* - sehr signifikant ( $p < 0,01$ ), \*\*\* - hoch signifikant ( $p < 0,001$ )

### 3.2.4 Transfusionen

Der Transfusionsverbrauch der Gesamtkohorte sowie die gruppenvergleichenden Gaben sind in der Tabelle 6 aufgeführt. Es ergaben sich ein signifikanter Unterschied für den FFP-Transfusionsverbrauch vom zweiten bis siebten Tag nach Explantation ( $p = 0,015$ ) und ein sehr signifikantes Ergebnis für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei Explantation ( $p = 0,004$ ). Innerhalb der Gruppe mit modifizierter, aktueller Behandlungsstrategie wurden tendenziell höhere Transfusionsraten registriert.

Tabelle 6: Transfusionsverbrauch nach Zeiträumen – Gesamtkohorte und Vergleich der Gruppen

	Gesamtkohorte	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	p
<b>EK [ml/kg KG]</b>					
- Zeitraum a.	36,7 (18 - 78)	37,6 (14 - 90)	36,7 (25 - 62)	29,7 (23 - 101)	0,983
- Zeitraum b.	96,5 (36 - 261)	105,9 (31 - 276)	83,0 (44 - 221)	53,7 (35 - 448)	0,924
- Zeitraum c.	42,3 (28 - 65)	38,0 (26 - 67)	49,4 (35 - 68)	36,7 (26 - 42)	0,237
- Zeitraum d.	9,2 (0 - 24)	6,4 (0 - 19)	14,0 (0 - 32)	0 (0 - 20)	0,239
- Zeitraum e.	0 (0 - 12)	0 (0 - 21)	0 (0 - 15)	0 (0 - 11)	0,756
<b>FFP [ml/kg KG]</b>					
- Zeitraum a.	48,4 (27 - 91)	52,4 (22 - 109)	45,8 (32 - 71)	44,9 (28 - 122)	0,756
- Zeitraum b.	0 (0 - 86)	6,7 (0 - 92)	0 (0 - 54)	0 (0 - 189)	0,786
- Zeitraum c.	46,3 (31 - 74)	47,2 (35 - 70)	56,4 (28 - 76)	40,7 (15 - 59)	0,582
- Zeitraum d.	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 15)	0 (0 - 0)	<b>0,015</b>
- Zeitraum e.	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,184
<b>TK [ml/kg KG]</b>					
- Zeitraum a.	5 (0 - 31)	5,2 (0 - 28)	7,5 (0 - 29)	0 (0 - 49)	0,992
- Zeitraum b.	3,6 (0 - 55)	4,5 (0 - 55)	3,6 (0 - 45)	0 (0 - 111)	0,920
- Zeitraum c.	6,5 (0 - 19)	3,8 (0 - 9)	15,2 (2 - 23)	0 (0 - 3)	<b>0,004</b>
- Zeitraum d.	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,289
- Zeitraum e.	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,329
<p>Legende: Angaben beziehen sich auf den Median mit zusätzlich gerundetem Interquartilabstand (unteres Quartil - oberes Quartil) in Klammern, signifikante Werte (<math>p &lt; 0,05</math>) sind fett gedruckt; EK - Erythrozytenkonzentrat, FFP - Fresh Frozen Plasma (gefrorenes Frischplasma), ml/kg KG - Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht, p - p-Wert, TK - Thrombozytenkonzentrat; Zeiträume: a. bei VAD-Implantation und 24 Stunden danach, b. während VAD-Unterstützungszeit, c. bei VAD-Explantation und 24 Stunden danach, d. 2. bis 7. Tag nach VAD-Explantation e. 8. bis 30. Tag nach VAD-Explantation</p>					

Differenzierter betrachtet konnte beim Verbrauch des Fresh Frozen Plasmas der signifikante Unterschied nur zwischen den Gruppen mit früherem und aktuellem ( $p = 0,007$ ), nicht jedoch zwischen indifferentem und aktuellem Behandlungskonzept ( $p = 0,170$ ) mittels des Mann-Whitney-Tests nachgewiesen werden. Innerhalb der Gaben von Thrombozytenkonzentraten erwiesen sich beide gruppenvergleichenden Signifikanztestungen als positiv ( $p = 0,010$  und  $p = 0,012$ ). In der Abbildung 21 sind die signifikanten Ergebnisse als Box-Plots dargestellt.

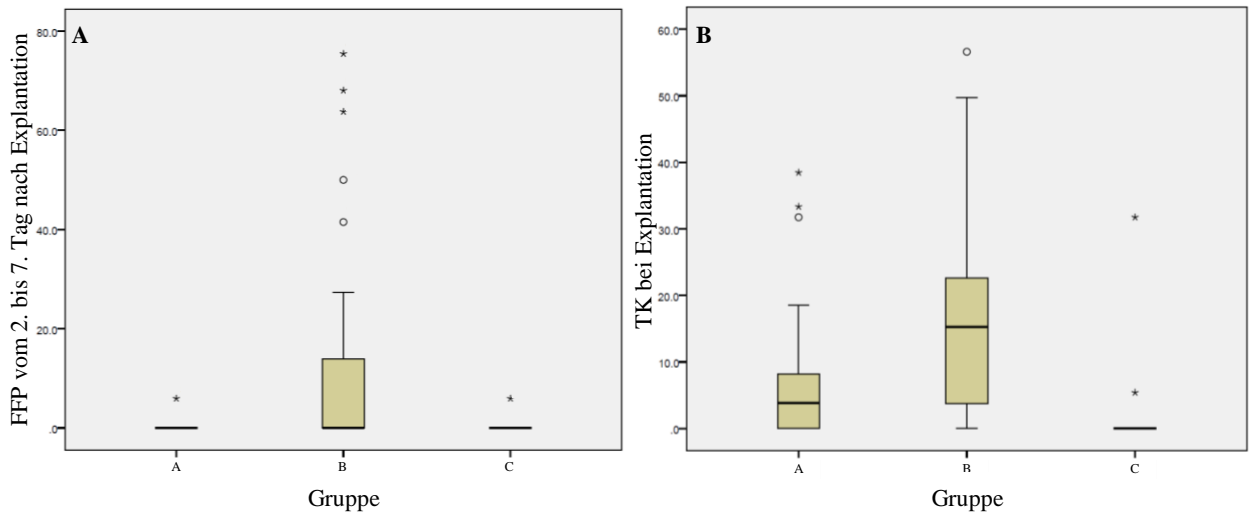


Abbildung 21: Box-Plots: (A) zum FFP-Verbrauch in Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht von Tag zwei bis sieben nach Explantation und

(B) zum TK-Verbrauch in Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht bei Explantation

– Vergleich der Gruppen

Aufbau des Box-Plots von unten nach oben mit:

unterem Whisker (entspricht dem Minimum), unteres Quartil, Median, oberes Quartil, oberer

Whisker, ° - Ausreißer zwischen anderthalb bis dreimaligem Interquartilabstand und

\* - extremer Ausreißer ab dreimaligem Interquartilabstand

(der am weitesten entfernte Punkt entspricht dem Maximum)

## 4 Diskussion

### 4.1 Erläuterung der Ergebnisse und Literaturvergleich

Das Berlin Heart EXCOR® ist eine der wichtigsten Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Kindern mit akutem Herzversagen.<sup>47</sup> Es ist das derzeit in der Kinderkardiologie des DHZB am häufigsten verwendete Unterstützungssystem und dient der Zeitüberbrückung bis zur Erholung des geschädigten Herzens oder bis zur Verfügbarkeit eines passenden Spenderorgans. Durch diese Bedeutsamkeit steigt das Interesse am VAD zur Verbesserung des allgemeinen und neurologischen klinischen Verlaufs der pädiatrischen VAD-Patienten weiterhin an.<sup>48</sup> Zur Verbesserung des überbrückenden klinischen Verlaufs am VAD sind Modifizierungen im antikoagulatorischen und antithrombotischen Management Gegenstand der aktuellen Forschung.

#### 4.1.1 Allgemeiner klinischer Verlauf

Das neue Antikoagulationsverfahren des DHZB bietet mit 27 % entwöhnten Kindern vom VAD und 59 % herztransplantierten pädiatrischen Patienten einen höheren Anteil an Überlebenden im Behandlungsverlauf als das vorherige (16 % Entwöhnte und 43 % Herztransplantierte) und das indifferente Therapieschema (25 % Entwöhnte und 31 % Herztransplantierte). Die beiden letztgenannten Managements wiesen mit 56 % bis 59 % Gesamtüberleben eine vergleichbare Erfolgsrate für Kinder am VAD auf. Damit ergab sich mit 86 % Überleben in der aktuellen Kohorte eine im Vergleich zur früheren Methode 27%ige Steigerung des positiven Beendens (Entwöhnung vom VAD oder Herztransplantation) der Berlin Heart EXCOR® Unterstützung. Dabei ist zu beachten, dass unter Berücksichtigung der zwei Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenaufnahme nach 384 Unterstützungstagen bzw. nach 356 Tagen noch am VAD verblieben waren, eine Überlebensrate von 92 % resultieren würde. Dieser Wert liegt deutlich über dem der publizierten Studien und kann im deutlich modifizierten und aggressiveren Ansatz der antikoagulatorischen und antithrombotischen Therapie begründet liegen.

Rohde et al. stellten 2019 in ihrer systematischen Übersichtsarbeit ein Resümee von 13 Studien zusammen, bei denen eine Gesamtherztransplantationsrate von 62,9 % (37 % - 72,5 %) und ein erfolgreiches Entwöhnen von 8,3 % (0 % - 20,7 %) publiziert wurden.<sup>49</sup> Zusammenfassend ergab sich daraus eine Transplantations-/Entwöhnungsrate von 50 % bis 89,3 %. Die 8%ige Mortalitätsrate der aktuellen DHZB-Strategie liegt im Vergleich zur 40%igen des früheren Schemas im unteren Bereich des von Rohde et al. proklamierten Bereichs der

Gesamttodesrate von 6,3 % bis 38,9 % (siehe Abbildung 22).<sup>49</sup>

Nur eine der aufgeführten Studien konnte einen vergleichbaren klinischen Verlauf zum aktuellen Therapieschema des DHZB verzeichnen. 2015 erschien die Studie von Sandica et al. aus Bad Oeynhausen, die unter Verwendung von Warfarin als Antikoagulans und ASS und Dipyridamol zur dualen Plättchenhemmung bei 29 Patienten am Berlin Heart EXCOR® eine Mortalitätsrate von 10,3 % veröffentlichten.<sup>50</sup>

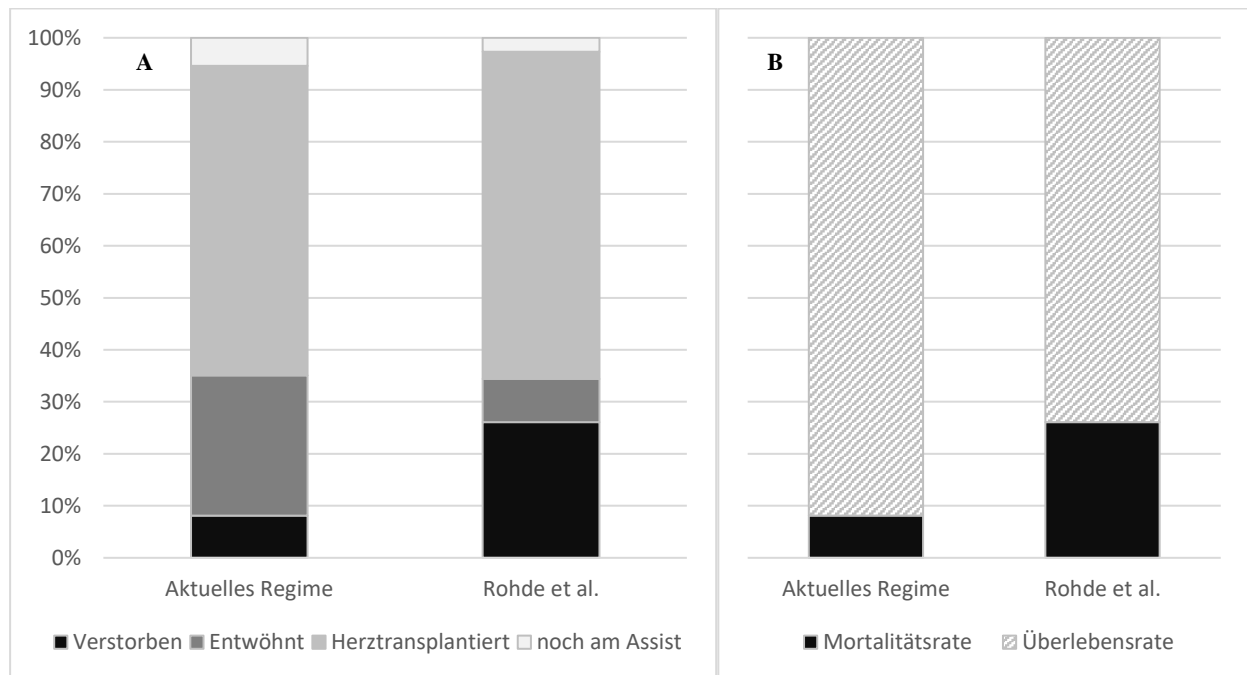


Abbildung 22: Säulendiagramme zum Vergleich des primären klinischen Verlaufs der aktuellen Behandlungsstrategie am DHZB und des von Rohde et al.<sup>49</sup> publizierten Reviews:  
 (A) Visualisierung von Mortalitätsrate und differenziert betrachteter Überlebensrate,  
 (B) Visualisierung von Mortalitätsrate und zusammengefasster Überlebensrate

Unter modifizierter Antikoagulation konnte ein gruppenvergleichender Anstieg der Unterstützungsdauer festgestellt werden (26 Tage vs. 128 Tage vs. 41,5 Tage). Eine längere Zeit am VAD, z. B. aufgrund einer stabileren Gerinnungshemmung durch zentrumsspezifische Expertise, gibt dem Herzen eine zunehmende Chance auf Regeneration bzw. auf ein Organangebot, wodurch die Überlebensrate am Berlin Heart EXCOR® Unterstützungssystem steigt. Diese erhebliche Expansion der zeitlich überbrückenden Maßnahme könnte durch die wachsende Erfahrung der einzelnen Zentren sowie den damit einhergehenden, stabileren Behandlungsmaßnahmen, wie den Konzepten in der antikoagulatorischen und antithrombotischen Behandlungsweise, zustande gekommen sein.

Nicht nur in der vorliegenden Studie zeigt sich die Tendenz zur verlängerten Therapiezeit, sondern auch in der kürzlich publizierten Studie von Rosenthal et al. Sie verzeichneten unter antithrombotischer Strategieänderung eine nicht-signifikante Steigerung der Unterstützungsdauer von im Median 63 Tagen auf 121 Tagen mit Zunahme der Überlebensrate.<sup>51</sup> Van der Meulen et al. identifizierten in ihrer retrospektiven Single-Center-Studie eine größere, mediane Therapiezeit bis zur Herztransplantation (66 Tage) im Vergleich zum Versterben am Assist (18 Tage).<sup>10</sup> Auch dieses Ergebnis zeigt, wie prägend ein erweitert andauerndes Unterstützungsverfahren auf den allgemeinen klinischen Verlauf sein kann.

Die verlängerte, erfolgreiche Unterstützungszeit spiegelte sich auch in den Überlebenswahrscheinlichkeiten innerhalb der Kaplan-Meier-Kurve wider. Dabei wurde die steilste Abnahme der Chance auf ein positives Beenden der VAD-Therapie vor allem innerhalb der Gruppe mit früherer Strategie aufgezeichnet (siehe Abbildung 14). Interessanterweise zeigte sich beim indifferenten Schema insbesondere innerhalb der ersten zwei Monate ein vergleichbares Absinken der Erfolgsaussichten (nach 60 Tagen: 50,8 % vs. 96,8 % vs. 63 %). Dies lässt vermuten, dass die modifizierte Behandlungsstrategie geringfügigere Komplikationen verursacht und damit weniger Gründe für ein vorzeitiges Versterben liefert. Hierdurch errechnet sich eine im Vergleich zur früheren Behandlungsstrategie fünffach verlängerte Überbrückungsdauer.

#### 4.1.2 Neurologische Ereignisse

Aus den Ergebnissen zu den cerebralen Komplikationen ließ sich schlussfolgern, dass über die Hälfte der Berlin Heart EXCOR® Patienten kein neurologisches Ereignis während der Zeit am VAD erfuhr. Dabei konnte ein Rückgang von 6 % zum früheren und 20 % zum indifferenten Management identifiziert werden (siehe Tabelle 4). Nichtsdestotrotz ist die Auftretenshäufigkeit mit 30 % weiterhin hoch, sodass die aktuellen Strategien zur Vermeidung dieser Komplikationen auch zukünftig weiter optimiert werden sollten. Differenzierter betrachtet waren insbesondere die Patienten mit indifferenter Antikoagulation von cerebralen Thromboembolien betroffen. Dies ist vermutlich bedingt durch den allgemein komplikationsreicheren Verlauf, der keine standardisierte Behandlungsstrategie möglich machte. Das cerebrale Blutungsrisiko schien eher bei Patienten mit früherem Therapieverfahren erhöht zu sein. Das aktuelle antikoagulatorische und antithrombotische Management zeigte jeweils die niedrigsten Wahrscheinlichkeiten, was den vergleichbar komplikationsloseren Langzeitverlauf innerhalb der Gruppe B erklärt.

Rohde et al. analysierten nach Zusammenfassung von zwölf Studien eine Schlaganfallsrate von 5 % bis 47 %. Dabei unterschieden sechs dieser Studien sogar zwischen ischämischen



(5 % - 33,3 %) und hämorrhagischen Schlaganfällen (0 % - 11,2 %).<sup>49</sup> Wie deren Angabe der Mortalitätsrate variiert auch die Schlaganfallsrate enorm, was sie durch die unterschiedlichen Definitionen sowie das unterschiedliche Berichten von entweder nur ischämischen Ereignissen oder den neurologischen Gesamtereignissen erklärten.<sup>49</sup> Dies führte entweder zur Unter- oder Überrepräsentation von neurologischen Ereignissen und lässt somit einen Vergleich mit den eigenen Ergebnissen nur eingeschränkt zu. Identisch zeigte sich jedoch ein geringerer Anteil an cerebralen Blutungs- im Vergleich zu thromboembolischen Ereignissen mit jedoch nur geringfügigem Unterschied innerhalb der eigenen Ergebnisse (thromboembolisch 18,9 % vs. hämorrhagisch 16,2 %) im Vergleich zur publizierten Literatur (siehe Tabelle 4).

Die Tabelle 7 bietet einen Überblick zur Studienlage der neurologischen Ereignisraten von Kindern am Berlin Heart EXCOR®. Den Werten unterliegen, wie oben beschrieben, unterschiedliche Definitionen. Mehrere der aufgeführten Studien nutzen hierbei vollständig oder teilweise die Datenbank des *Investigational Device Exemption Trials* (IDE-Studie) zum Berlin Heart EXCOR® und demnach die Definition für neurologische Dysfunktionen nach INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*).<sup>46,51-56</sup> Hierbei wird zwischen einer vorübergehenden ischämischen Attacke (TIA), die per definitionem nach maximal 24 Stunden reversibel ist, und zwischen ischämischen oder hämorrhagischen zentralvenösen Ereignissen unterschieden.<sup>52</sup> Diese neuen, vorübergehenden oder dauerhaften, fokalen oder globalen neurologischen Defizite werden durch neurologische Standarduntersuchungen und/oder infarkttypischer Bildmorphologie identifiziert.<sup>57</sup> Bei Säuglingen unter einem halben Jahr werden des Weiteren jedwede Veränderungen innerhalb der cerebralen Sonographie sowie anfallstypische Veränderungen in der Elektroenzephalographie dokumentiert.<sup>52,57</sup>

Den europäischen und australischen Forschungsergebnissen (vergleiche Tabelle 7), mit Ausnahme der Studie von van der Meulen et al. aus den Niederlanden, welche auch nach INTERMACS klassifizieren, unterliegen überwiegend keine genauen Definitionen für neurologische Ereignisse.<sup>10</sup> Diese Studien benennen derartige, unerwünschte Komplikationen zum Teil als:

- „neurologische Komplikation“,<sup>50,58</sup>
- „fatale neurologische Komplikation mit Todesfolge“,<sup>47</sup>
- „thromboembolischer Schlaganfall und intrakranielle Blutung“ sowie<sup>59</sup>
- „thromboembolisches oder hämorrhagisches zentralvenöses Ereignis, welches

computertomographisch bestätigt wurde“.<sup>22,60,61</sup>

Die Studie von Cassidy et al. nutzte die Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO), in der ein Schlaganfall als eine sich schnell entwickelnde, klinisch fokale (oder globale) Störung der Gehirnfunktion definiert wurde, die länger als 24 Stunden andauerte oder zum Tod führte.<sup>62,63</sup> Somit umfasst diese Definition Subarachnoidalblutungen, intrakranielle Blutungen und Hirninfarkte, jedoch keine transienten ischämischen Attacken (TIA).<sup>62</sup>

Des Weiteren liefert das Review von Rohde et al. als Begründung für die variierenden Werte die zugrundeliegenden, differierenden antikoagulatorischen und antithrombotischen Strategien.<sup>49</sup> Die Tabelle 7 veranschaulicht die innerhalb der jeweiligen Studien beschriebenen Therapieschemata zur Gerinnungshemmung, wobei die Durchführung des letztendlich genau angewandten Verfahrens pro Patient in keiner dieser Publikationen aufgeführt war.

Hetzer et al. hoben 2016 in ihrem Review zur 23-jährigen Erfahrung mit Berlin Heart EXCOR® am DHZB das antikoagulatorische Management als den wichtigsten Kausalitätsfaktor für die Senkung der hohen Rate an Assist-abhängigen Komplikationen bei Kindern hervor. Sie verzeichneten unter Wechsel der Langzeitantikoagulation von UFH auf NMH eine stabilere Einstellung der Gerinnungsparameter, was die Abnahme von thromboembolischen Ereignissen zur Folge hatte.<sup>15</sup>

Dieses Ergebnis, welches sich auch unter Fortführung von Strategieänderungen am DHZB reproduzieren ließ (siehe Tabelle 4), zeigt die Relevanz der Erforschung von modifizierten, antikoagulatorischen und antithrombotischen Therapieverfahren in Zusammenhang mit thromboembolischen und hämorrhagischen Ereignissen. Die aktuelle Studienlage zum Vergleich unterschiedlicher Therapiepraktiken ist bislang jedoch nur unzureichend analysiert. Der Appell bezüglich der Evaluation neuerer Methoden zur Senkung der Komplikationsrate zeichnete sich zunehmend auch innerhalb der publizierten Ergebnisse ab.

Huang et al. stellten 2019 fest, dass die meisten hämorrhagischen und thromboembolischen Ereignisse in der frühen postoperativen Phase bei alleiniger Heparin-Therapie sowie in der Umstellungsphase von UFH auf VKA auftraten.<sup>59</sup> Jordan et al. definierte die ersten 28 Tage nach VAD-Implantation als den Zeitraum für das höchste Risiko bezüglich neurologischer Ereignisse. Sie verzeichneten die Hälfte ihrer unerwünschten cerebralen Komplikationen nach zwei Wochen am VAD und Dreiviertel nach vier Wochen post implantationem.<sup>64</sup>

Tabelle 7: Zusammenfassung der Studien zu neurologischen Ereignisraten

Studienautoren (Jahr) Beobachtungszeit/-raum	Population (Studiendesign)	Antikoag. Strategie	Neurologische Ereignisraten	Cerebrale TE/HE-Raten
Byrnes et al. <sup>53</sup> (2013) 2005 - 2012, Arkansas (USA)	n = 39 aus Little Rock (retrospektiv, monozentrisch)	IDE-Studie -> EP	30,8 % (16 Events / 12 Pat.)	- TE: 30,8 % (12 Events / 2 Pat.) - HE: 5,1 % (2 Events / 2 Pat.) - 2 Subduralblutungen / 2 Pat. nach vorherigem TE
Eghtesady et al. <sup>54</sup> (2013) 2007 - 2011, Nordamerika	n = 106 (prospektiv, multizentrisch)	IDE-Studie -> EP	21,7 % (bei 23 Pat.)	-
Weinstein et al. <sup>56</sup> (2014) 2007 - 2011, Nordamerika	BH-Kohorte: n = 255 UH-Kohorte: n = 26 (prospektiv, multizentrisch)	IDE-Studie -> EP	BH: 17,3 % (49 Events / 44 Pat.; 0,29 Ep100PT) UH: 15,4 % (4 Events / 4 Pat.; 0,24 Ep100PT)	-
Jaquiss et al. <sup>55</sup> (2017) 2011 - 2015, Nordamerika	IDE-Kohorte: n = 48 SG-Kohorte: n = 39 (prospektiv, multizentrisch)	IDE-Studie -> EP	IDE: 29,2 % (14 Events) SG: 33,3 % (13 Events)	IDE: - TE: 29,2 % (14 Events) - HE: 4,2 % (2 Events) SG: - TE: 15,4 % (6 Events) - HE: 12,8 % (5 Events)
Malaisrie et al. <sup>22</sup> (2008) 2004 - 2006, Kalifornien (USA)	n = 8 aus Stanford (retrospektiv, monozentrisch)	Heparin / Coumadin ± ASS / Dipy. / Clop.)	63 % (5 Events / 5 Pat.)	- TE: 25 % (2 Events / 2 Pat.) - HE: 25 % (2 Events / 2 Pat.) - unklar: 13 % (1 Event / 1 Pat.)
<p>Legende: Antikoag. Strategie - antikoagulatorische und antithrombotische Behandlungsstrategie, BH - biventrikuläres Herz, Clop. - Clopidogrel, Dipy. - Dipyridamol,                  EP - Edmonton-Protokoll, Ep100PT - Events pro 100 Patienten-Tage, HE - hämorrhagisches Ereignis, IDE - Investigational Device Exemption,                  Pat. - Patienten, SG - unselektierte Gruppe, TE - thromboembolisches Ereignis, UH - univentrikuläres Herz</p>				

Studienautoren (Jahr) Beobachtungszeit/-raum	Population (Studiendesign)	Antikoag. Strategie	Neurologische Ereignisraten	Cerebrale TE/HE-Raten
<b>Almond et al.</b> <sup>52</sup> (2013) + <b>Jordan et al.</b> <sup>46</sup> (2015) 2007 - 2010, Nordamerika	n = 204 (prospektiv, multizentrisch)	Nicht beschrieben	29 % (74 Events / 59 Pat., 0,5 Ep100PT)	- TE: 21 % (47 Events / 43 Pat.; 0,3 Ep100PT) - HE: 2 % (5 Events / 4 Pat.; 0,0 Ep100PT)
<b>Rosenthal et al.</b> <sup>51</sup> (2017) 2009 - 2014, Kalifornien (USA)	EP-Kohorte: n = 16 SP-Kohorte: n = 11 aus Stanford (retrospektiv, monozentrisch)	Vergleich von EP und SP (Triple- Therapie)	EP: 37,5 % (6 Events) SP: 9,1 % (1 Event)	EP: - TE: 37,5 % (6 Events) - HE: 0 SP: - TE: 9,1 % (1 Event) - HE: 0
<b>Iyengar et al.</b> <sup>60</sup> (2017) 2010 - 2015, Kalifornien (USA)	n = 9 aus Los Angeles (retrospektiv, monozentrisch)	Med. wie bei EP ± Dipy. oder Clop.	56 % (5 Events / 5 Pat.)	- TE: 22 % (2 Events / 2 Pat.) - HE: 33 % (3 Events / 3 Pat.)
<b>van der Meulen et al.</b> <sup>10</sup> (2015) 2006 - 2014, Niederlande	n = 18 aus Rotterdam (retrospektiv, monozentrisch)	EP	39 % (7 Events / 7 Pat.)	- TE: 33 % (6 Events / 6 Pat.) - HE: 6 % (1 Event / 1 Pat.)
<b>Amodeo et al.</b> <sup>58</sup> (2010) 2002 - 2010, Italien	n = 17 aus Rom (retrospektiv, monozentrisch)	Med. wie bei EP	23 % (4 Events / 4 Pat.)	- TE: 12 % (2 Events / 2 Pat.) - HE: 12 % (2 Events / 2 Pat.)
<b>Di Molfetta et al.</b> <sup>47</sup> (2016) 2002 - 2016, Italien	n = 30 aus Rom (retrospektiv, monozentrisch)	Med. wie bei EP	23 % (7 Events / 7 Pat.)	-
<i>Legende: Antikoag. Strategie - antikoagulatorische und antithrombotische Behandlungsstrategie, Clop. - Clopidogrel, Dipy. - Dipyridamol, EP - Edmonton-Protokoll, Ep100PT - Events pro 100 Patienten-Tage, HE - hämorrhagisches Ereignis, Med. - Medikament, Pat. - Patienten, SP - Stanford-Protokoll, TE - thromboembolisches Ereignis, Triple-Therapie - Plättchenhemmung bestehend aus ASS, Dipyridamol und Clopidogrel</i>				

Studienautoren (Jahr) Beobachtungszeit/-raum	Population (Studiendesign)	Antikoag. Strategie	Neurologische Ereignisraten	Cerebrale TE/HE-Raten
<b>Cassidy et al.</b> <sup>63</sup> (2013) 2004 - 2011, Großbritannien	n = 102 aus London, Newcastle (retrospektiv, bizenstrisch)	Nicht beschrieben	25,4 % (26 Events / 26 Pat.)	- TE: 22,5 % (23 Events / 23 Pat.) - HE: 2,9 % (3 Events / 3 Pat.)
<b>Sandica et al.</b> <sup>50</sup> (2016) 2008 - 2014, Deutschland	n = 29 aus Bad Oeynhausen (retrospektiv, monozentrisch)	Med. wie bei EP	10,3 % (3 Events / 3 Pat.)	- TE: 6,9 % (2 Events / 2 Pat.) - HE: 3,4 % (1 Event / 1 Pat.)
<b>Pawlak et al.</b> <sup>61</sup> (2018) 2009 - 2015, Polen	n = 27 (10 Pat. ≤ 1 Jahr, 17 Pat. > 1 Jahr) aus Krakau, Warschau, Zabrze (retrospektiv, trizentrisch)	Med. wie bei EP (VKA- Med. unklar)	< 1 Jahr: 70 % (7 schwere Events / 7 Pat.) > 1 Jahr: 0 %	- TE: 33 % (9 Events / 9 Pat. mit neurologischer Dysfunktion)
<b>Huang et al.</b> <sup>59</sup> (2019) 2009 - 2017, Victoria (Australien)	n = 34 aus Melbourne (retrospektiv, monozentrisch)	Med. wie bei EP ± Dipy. oder Clop. oder Tirofiban	11 Events	TE: 21 % (9 Events / 7 Pat.; 10 Ep100PM) HE: 6 % (2 Events / 2 Pat.; 2,2 Ep100PM)
<p><i>Legende: Antikoag. Strategie - antikoagulatorische und antithrombotische Behandlungsstrategie, Clop. - Clopidogrel, Dipy. - Dipyridamol, EP - Edmonton-Protokoll, Ep100PM - Events pro 100 Patienten-Monate, HE - hämorrhagisches Ereignis, Med. - Medikament, Pat. - Patienten, TE - thromboembolisches Ereignis, VKA - Vitamin-K-Antagonist</i></p>				

Das Ergebnis von Jordan et al. zur Freiheit eines ersten neurologischen Ereignisses nach 90 Tagen ist mit dem der Gesamtkohorte des DHZB vergleichbar (64 % vs. 65 %, siehe Abbildung 15). Beim Betrachten der aktuellen Behandlungsstrategie erfolgte im Vergleich zur gesamten Population eine 10%ige Chancensteigerung auf 75%ige Ereignisfreiheit innerhalb der ersten drei Monate. Diese Ergebnisse suggerieren eine Anpassung des antikoagulatorischen und antithrombotischen Managements vor allem in der Zeit direkt nach VAD-Implantation.<sup>59</sup>

Miera et al. evaluierten 2018 in ihrer multizentrischen Studie die Behandlungsstrategien von 18 teilnehmenden, europäischen Kliniken mit Verwendung von Berlin Heart EXCOR® bei Kindern.<sup>45</sup> Dabei konnten signifikante Abweichungen vom, in Nordamerika standardmäßig durchgeführten, Edmonton-Protokoll registriert werden. Dieses Therapieverfahren besteht aus der Durchführung einer dualen Plättchenhemmung mit ASS und Dipyridamol sowie einem Wechsel von UFH auf NMH bei Kindern unter zwölf Monaten bzw. auf Warfarin, einem VKA, bei Patienten über einem Jahr.<sup>65</sup> Das Edmonton-Protokoll, welches früher gehäuft auch in Europa angewandt wurde, wird aktuell nur noch innerhalb eines der von Miera et al. untersuchten, europäischen Zentren exakt befolgt. Derartige Abweichungen spiegelten sich unter anderem in einem vergleichbar früheren Beginn der Heparin-Therapie (1 - 2 Tage postoperativ vs. 6 - 12 Stunden postoperativ) sowie der Verabreichung von VKA auch bei Kindern unter einem Jahr wieder.<sup>45</sup> Des Weiteren zeichneten sich bei 39 % der befragten Zentren eine höhere Zielwerteinstellung der INR (INR beim Edmonton-Protokoll: 2,7 - 3,5) sowie in 56 % der Fälle ein Wechsel der Thrombozytenhemmung von Dipyridamol auf Clopidogrel ab.<sup>45</sup> Die insgesamt höheren Raten an thromboembolischen im Vergleich zu hämorrhagischen Ereignissen resultierten in der Tendenz zu einer immer aggressiveren Einstellung der Antikoagulation.<sup>45</sup>

Im Hinblick auf das Edmonton-Protokoll, ergab sich für die teilnehmenden Zentren die Frage, ob die Adaptation ihres individuellen, antikoagulatorischen und antithrombotischen Managements zur Senkung der Mortalitäts- und Ereignisrate führen könnte.<sup>45,66</sup> Burki et al. erfasste 2017 unter dem Edmonton-Protokoll eine Entwöhnungs- und Herztransplantationsrate von 90 % und Jordan et al. publizierte 2015 in dem prospektiv durchgeführten "Berlin Heart EXCOR® Pediatric Investigational Device Exemption Trial" eine neurologische Ereignisrate von 29 %.<sup>46,67</sup> Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen des modifizierten Therapieprotokolls am DHZB, jedoch scheint die erhoffte Verbesserung des klinischen Verlaufs unter weiterer Modifizierung ausbleiben. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass in der 30%igen neurologischen Ereignisrate aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie alle auftretenden cerebralen Blutungen sowie

Thromboembolien unabhängig ihres Effekts auf den neurologischen Status registriert wurden. Somit sind auch die beispielsweise in der Bildgebung zufällig auffallenden, kleinen, cerebralen Komplikationen abgebildet, die zu einer Erhöhung der Gesamtereignisrate geführt haben. In der oben erwähnten Single-Center-Studie von Rosenthal et al. wurde 2017 das vor 2012 angewandte Edmonton-Protokoll mit dem nun modifizierten Stanford-Protokoll, welches eine Triple-Thrombozytenaggregationshemmung aus ASS, Dipyridamol und Clopidogrel beinhaltet, verglichen. Sie schlussfolgerten eine Verbesserung des klinischen Verlaufs unter reformierten Therapiemaßnahmen mit der Abnahme der Schlaganfallsrate ohne Zunahme des Blutungsrisikos.<sup>51</sup>

Zum Vergleich der verschiedenen Therapiestrategien im Hinblick auf ihre Ereignisraten sind einheitliche Definitionen und eine differenziertere Betrachtung im Sinne einer prospektiven, multizentrischen Studie notwendig.

#### 4.1.3 Weitere Einflussfaktoren auf den klinischen Verlauf und Komplikationen

Wie in den zuvor erschienenen Forschungsergebnissen zum Berlin Heart EXCOR® bereits publiziert wurde, haben nicht nur das antikoagulatorische und antithrombotische Management und die damit scheinbar einhergehende Expansion der Unterstützungszeit, sondern auch andere Faktoren einen Einfluss auf das Patientenüberleben sowie das Auftreten von Komplikationen.

Als möglicher Ansatz dieser Verbesserung des klinischen Verlaufs wurden in Studien des DHZB aus den Jahren 2006 und 2007 die immer bessere und frühzeitigere Indikationsstellung der VAD-Implantation sowie die zunehmend univentrikuläre VAD-Anwendung angeführt.<sup>9,11,19</sup> Der Gebrauch eines BVAD wurde in der Publikation von Morales et al. als stärkster Risikofaktor für Sterblichkeit am Assist, vermutlich aufgrund des erhöhten thromboembolischen Potentials zweier Systeme, erklärt.<sup>64,68</sup> In der hier vorliegenden Studie ergab sich kein wesentlicher Einfluss der VAD-Anwendung (LVAD versus BVAD) auf das Patientenüberleben. Die frühere und die aktuelle Behandlungsstrategie zeigten ähnliche Verhältnisse mit zwei LVADs zu einem BVAD bei Abnahme der Mortalitätsrate um 33 % (siehe Abbildung 13). Das frühere und das indifferente Schema sind bezogen auf ihre Sterblichkeitsraten vergleichbar, obwohl innerhalb des indifferentsen Verfahrens ein deutlich höherer Einsatz von linksventrikulärer Positionierung des VAD mit sieben zu eins registriert wurde.

Auch das Patientenalter hat laut Studienlage einen Einfluss auf den klinischen Verlauf.<sup>64</sup> Jüngere und kleinere pädiatrische Patienten sind demnach am VAD von einem höheren Sterbe-

und Thromboembolierisiko betroffen.<sup>60,64</sup> Miera et al. beschrieben 2014 den Zusammenhang von Pumpengrößen im Vergleich zur Körperoberfläche des Patienten. Sie proklamierten die Erhöhung des thromboembolischen Ereignisrisikos bei Verwendung von zu großer Pumpengröße im Bezug auf die Körperoberfläche (BSA).<sup>69</sup> Innerhalb der hier beschriebenen Publikation des DHZB zeichnete sich eine nicht-signifikante Erniedrigung des medianen Patientenalters sowie der Körperoberfläche innerhalb der Gruppe mit aktueller Behandlungsstrategie ab. Die hierbei registrierte Verbesserung des allgemeinen klinischen Verlaufs und die Abnahme der neurologischen Ereignisrate im aktuell verwendeten Therapieprotokoll sollten in einer weiteren Studie differenzierter nach Patientenalter und BSA sowie hinsichtlich der angewandten VAD-Größe untersucht werden.

Durch Veränderungen innerhalb des antikoagulatorischen und antithrombotischen Managements haben sich auch die Pumpenwechselraten verändert. Mehrmals tägliche Pumpeninspektionen aller transparenten Anteile der Berlin Heart EXCOR® Pumpen und Kanülen sind zur Früherkennung etwaiger Thrombusformationen notwendig, da diese unter anderem eine Grundlage für thromboembolische Ereignisse bieten.<sup>5</sup> Die verschiedenen Zentren versuchen durch aggressivere Antikoagulation und sorgfältige Inspektion der Pumpenkammer, Ventile und Kanülen Schlaganfälle zu reduzieren.<sup>45,70</sup> Somit zeichneten sich innerhalb der hier durchgeführten Studie bezogen auf die absoluten Werte die meisten (32 vs. 90 vs. 42) und die im Median frühesten ersten Pumpenwechsel (18 Tage vs. 8 Tage vs. 11 Tage) innerhalb der aktuellen Behandlungsstrategie ab (siehe Tabelle 5). Die Tendenz zur erhöhten Anzahl von Pumpenwechseln sowie die frühere Indikationsstellung durch häufigere Kontrollen könnte somit auch zur Reduktion der neurologischen Ereignisraten beigetragen haben.

Bezogen auf die relative Anzahl der Austausche (31,8 % vs. 62,2 % vs. 68,8 %) sowie den Wechseln pro Patientenzahl konnten die signifikant höchsten Pumpenwechselraten innerhalb des indifferenten Schemas registriert werden. Die Antikoagulation dieser Patienten scheint in Abhängigkeit ihres allgemein komplikationsreicheren klinischen Zustandes nicht ausreichend aggressiv eingestellt zu sein, um Thrombenbildung im System zu verhindern. Die frühere und die aktuelle Behandlungsstrategie zeigten vergleichbare Wechsel innerhalb der ersten 90 Tage. Somit ergab sich trotz einer differierenden Medikation zur Gerinnungshemmung keine Änderung in der Thrombogenität im System. Durch die Verlängerung der Unterstützungszeiten innerhalb der Gruppe B konnten doppelt so viele späte Austausche verzeichnet werden (siehe Abbildung 20).



Lisa Marie Fietze: Einfluss verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer Behandlungsstrategien bei Kindern am Berlin Heart EXCOR® Ventricular Assist Device: Diskussion

Maeda et al. befassten sich 2018 in einer retrospektiven Single-Center-Studie mit den von 2004 bis 2014 durchgeführten Pumpenwechseln an ihrem Institut in Stanford (Kalifornien, USA).<sup>70</sup> 67 Austausche wurden registriert, wobei 1,7 Pumpenwechsel pro Patient und 0,58 Pumpenwechsel pro Pumpe und pro Monat verzeichnet wurden. Sie konnten wichtige Ergebnisse erzielen: Die häufigste Indikation für einen Austausch der Pumpe bestand bei sichtbaren Pumpenablagerungen (82 %). Am häufigsten wurden Wechsel bei kleinen Kindern mit geringeren Pumpengrößen, vermutlich aufgrund des hierbei bestehenden höheren Risikos thromboembolischer Ablagerungen sowie der schwierigeren Einstellung der antikoagulatorischen und antithrombotischen Therapie, durchgeführt.<sup>70</sup>

Innerhalb der gesichteten Fachliteratur konnte kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Pumpenwechseln und neurologischen Komplikationen hergestellt werden.<sup>15,57,70</sup> Somit ist es laut Maeda et al. weiterhin unklar, welche Pumpenwechselfrequenz eine Senkung der Schlaganfallsrate herbeiführen würde.<sup>70</sup>

In dem systematischen Review von Rohde et al. befassten sich acht der eingeschlossenen Studien auch mit Pumpenwechseln, wobei die Austauschrate bei ca. 10,7 pro 10 Patienten lag. 31 % - 61,1 % der hierbei untersuchten Patienten erhielten mindestens einen Pumpenwechsel.<sup>49</sup> Die aktuelle Behandlungsstrategie am DHZB, bei dem 62,2 % aller Patienten mindestens einen Austausch erhielten, liegt somit im oberen Prozentbereich der zusammengefassten Studien. Auch hierbei ist wiederum die Definition eines Pumpenwechsels zu beachten. Die gezählten Pumpenwechsel dieser retrospektiven Studie bezogen sich nur auf durch thromboembolische Ablagerungen hervorgerufene Austausche. Innerhalb anderer Studien wurde überwiegend die Gesamtheit der Pumpenwechsel unabhängig der Ätiologie mitgezählt.

Im Hinblick auf die Transfusionsraten konnte eine tendenzielle Erhöhung innerhalb des aktuellen Therapieschemas ab dem Zeitpunkt der VAD-Explantation nachgewiesen werden, wobei sich nur der FFP-Verbrauch am zweiten bis siebten postoperativem Tag sowie die Rate an Thrombozytenkonzentraten bei Explantation als statistisch signifikant präsentierten. Diese Neigung zum erhöhten Blutprodukteverbrauch könnte innerhalb der verstärkten Gerinnungshemmung mit einhergehendem, höheren operativen Blutungsrisiko begründet liegen. Innerhalb der gesichteten Fachliteratur konnten keine Studien mit primären Ergebnissen zu Transfusionsraten bei Kindern am Berlin Heart EXCOR® VAD ermittelt werden.

Stone et al. befassten sich 2015 mit der Frage des Blutprodukteverbrauchs während

Herztransplantationen bei VAD-Patienten im Vergleich zu Nicht-VAD-Patienten. Dabei identifizierten sie bei Patienten mit Herzunterstützungssystemen eine hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) größere intraoperative Transfusionsrate.<sup>71</sup> Schaffner et al. registrierten 2011 bei Patienten mit kontinuierlichen Herzunterstützungssystemen einen größeren intraoperativen und postoperativen Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten als einen signifikanten Prädiktor für die Mortalität.<sup>72</sup>

Es besteht ein Bedarf an Forschung hinsichtlich des Blutprodukteverbrauchs bei Kindern unter Berlin Heart EXCOR® VAD-Therapie, um den Effekt von höheren oder niedrigeren Transfusionsraten genauer beurteilen zu können und eventuelle Behandlungsrichtlinien für zukünftige pädiatrische Patienten zu schaffen.

## 4.2 Erörterung der Methodik und Limitationen

Die vorliegende Studie unterliegt einigen Stärken und Schwächen, die bei Schlussfolgerungen beachtet werden sollten. Diese monozentrische Dissertation zeichnete sich, im Vergleich zu anderen derartig gestalteten Studienformaten, durch ihre beträchtliche pädiatrische Kohorte von insgesamt 97 Kindern mit einem Berlin Heart EXCOR® Herzunterstützungssystem aus. Dies ist nach derzeitigem Erkenntnisstand die größte, ab dem Millennium dokumentierte Single-Center-Kohorte zur pädiatrischen Berlin Heart EXCOR® Forschung (siehe Tabelle 7). Hierdurch wurde, trotz Untergliederung dieser Studienpopulation, eine ausreichende Gruppengröße zur statistischen Subgruppenanalyse ermöglicht. Es konnten statistisch signifikante Werte bezüglich der verwendeten antikoagulatorischen und antithrombotischen Strategien errechnet werden, die in zukünftigen Forschungen zu einem weiteren Erkenntnisgewinn beitragen können. Die Einteilung in drei Gruppen ist hierbei durch Vergleich des aktuellen Managements mit zwei Kontrollgruppen (früheres und indifferentes Verfahren) auch als Stärke dieser Dissertation zu nennen. Eine weitere Generierung von Patienten für die Subgruppenanalyse wäre noch vorteilhaft gewesen. Für die primäre Fragestellung war die Kohortengröße dennoch angemessen.

Des Weiteren wurden bei der Recherche der Patientendaten eine Vielzahl an relevanten Parametern bedacht, die eine detaillierte, individuelle Beurteilung eines jeden Patienten ermöglichte. Durch die vielseitig erhobenen Informationen konnte die Gruppeneinteilung, statt nach einer zeitlichen Kategorisierung in Jahresintervallen, anhand der realen antikoagulatorischen und antithrombotischen Therapie erfolgen. Dies führte zu einem valideren Wissenszuwachs bezüglich der jeweiligen Behandlungsstrategien.

Die Studie unterliegt hinsichtlich des Studiendesigns jedoch auch mehreren Einschränkungen. Als eine zentrale Limitation sei hierbei das retrospektive Format erwähnt. Durch die Abhängigkeit von den dokumentierten Berichten mit teilweise lückenhaften oder subjektiv variierenden Angaben konnten diese im Nachhinein nicht vollständig rekonstruiert werden. Durch fehlende Verblindung hinsichtlich des Studienziels waren die Datenakquise und die Wahl der Suchbegriffe verzerrt. Außerdem konnten asymptomatische, cerebrovaskuläre Komplikationen nicht detektiert werden und einige pathologische Auffälligkeiten konnten durch eine nicht routinemäßig durchgeführte präimplantative Bildgebung keinem genauen Auftretenszeitpunkt zugeordnet werden. Unter den verstorbenen Patienten könnten sich außerdem auch okkulte, neurologische Komplikationen verborgen haben, die nicht in die Auswertung eingegangen sind.

Die Gruppeneinteilung beinhaltet trotz der Kategorisierung anhand der antikoagulatorischen und antithrombotischen Praktik ein zeitliches Kriterium. Somit können andere Veränderungen innerhalb der Behandlung, die nicht der gerinnungshemmenden Medikation entsprachen, nicht als Einflussfaktoren für Veränderungen im klinischen Verlauf ausgeschlossen werden. Über die Studienperiode gab es multiple Änderungen in der klinischen Praxis und innerhalb der Behandlungsprotokolle. In dieser Hinsicht wäre zur Vermeidung dieser Störgrößen eine differenziertere Beurteilung anderer bekannter Einflussfaktoren oder die Durchführung einer kontrollierten, randomisierten bzw. Fall-Kontroll-Studie sinnvoll, um den jeweiligen Effekt der Veränderung auf den klinischen Verlauf genauer analysieren zu können.

Zu beachten ist außerdem, dass der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen der Literatur aufgrund variierender Definitionen der Parameter und Durchführungen der Studienformate nur eingeschränkt möglich ist. Trotz der vorhandenen Limitationen ist diese monozentrische Studie zur Eruierung der langjährigen klinikinternen Erfahrung am DHZB hervorragend geeignet. Durch die Verschärfungen innerhalb der Dokumentation entsteht jedoch ein Bias, der nicht außer Acht gelassen werden kann.

Um den genannten Limitationen auszuweichen, wäre ein prospektiv angelegtes Studienformat sinnvoll. Hierdurch könnten durch vorherige Festlegung der gesuchten Kriterien, insbesondere der Identifikation der Behandlungsstrategien, sowie Anlegen von Standardprotokollen eine vielseitigere und umfassendere Beurteilung der Effekte erbracht werden. Hierfür wäre jedoch ein ausgedehnter Beobachtungszeitraum aufgrund der geringen Inzidenz von Kindern am Berlin Heart EXCOR® notwendig.

### 4.3 Fazit und Ausblick

Nach Ausschöpfung aller konservativer Maßnahmen bei Kindern mit akutem Herzversagen ist die Implantation eines Berlin Heart EXCOR® Unterstützungssystems eine wertvolle therapeutische Maßnahme zur Überbrückung der pädiatrischen Patienten bis zur Erholung des geschädigten Organs bzw. bis zur Herztransplantation. Hierbei ist zur Reduktion von thromboembolischen sowie hämorrhagischen Ereignissen die notwendige, balancierte, gerinnungshemmende Therapie weiterhin problematisch, sodass zur Vermeidung von insbesondere Thromboembolien eine zum Teil verschärfte antikoagulatorische und antithrombotische Therapie vorgenommen wird. Mithilfe der vorliegenden, retrospektiven Studie zum klinischen Verlauf von Kindern am Berlin Heart EXCOR® VAD, dessen Intention die Erhebung des Risikoprofils von der neuartigen antikoagulatorischen und antithrombotischen Behandlungsstrategie im Vergleich zur früheren Praktik war, konnten wichtige erfolgsversprechende Erkenntnisse zum aktuellen Therapiekonzept des DHZB erzielt werden.

Es zeigten sich unter modifizierter Strategie eine Steigerung der VAD-Unterstützungszeit, eine höhere Rate des positiven Beendens der VAD-Therapie (Entwöhnung bzw. Herztransplantation) sowie eine höhere Überlebenschance innerhalb des gesamten, über die letzten Jahre deutlich längeren Behandlungsverlaufs. Zudem konnte die Rate an neurologischen Ereignissen unter aktueller antikoagulatorischer und antithrombotischer Praktik gesenkt werden. Die Rate an frühen Ereignissen war gruppenübergreifend höher als die der späteren Komplikationen. Hier ist vor allem die Senkung der neurologischen Komplikationen am VAD für die Subkohorte mit aktuellem Gerinnungsmanagement erfreulich. Es wurden gruppenvergleichend die signifikant niedrigsten Wahrscheinlichkeiten für cerebrale Thromboembolien und cerebrale Blutungen registriert, was für einen vergleichbar komplikationsloseren Langzeitverlauf spricht. Bedenkenswert ist bei Kindern im Verlauf der VAD-Unterstützung die weiterhin zu hohe 30%ige Auftretenshäufigkeit von neurologischen Ereignissen, sodass die aktuellen Strategien zur Vermeidung dieser Komplikationen auch zukünftig weiterhin konsequent optimiert werden sollten.

Es wurden frühere Pumpenwechsel innerhalb des modifizierten Verfahrens registriert, was die anspruchsvollere, gerinnungshemmende Therapie insbesondere in der anfänglichen VAD-Unterstützungszeit verdeutlicht. Diesbezüglich suggerieren unsere Ergebnisse die Notwendigkeit der Anpassung der antikoagulatorischen und antithrombotischen Strategie in der Zeit direkt nach einer VAD-Implantation. Im weiteren Verlauf der Behandlung wurden, basierend auf dem Effekt der tendenziell verstärkten, modifizierten, gerinnungshemmenden Therapie, keine

erhöhten Austauschraten identifiziert. Die Transfusionsraten änderten sich gruppenvergleichend im Wesentlichen kaum. Es konnten lediglich Tendenzen, mit teilweiser Signifikanz, zum höheren Blutprodukteverbrauch in der aktuellen Studienkohorte bei und nach VAD-Explantation nachgewiesen werden.

Summa summarum verdeutlichen die Subgruppenanalysen dieser Dissertation eine höhere Überlebenschance unter modifizierter antikoagulatorischer und antithrombotischer Strategie bei einer innerhalb des Behandlungsverlaufs vergleichsweise geringeren Rate an Komplikationen. Weitere Forschung auf diesem Themengebiet ist notwendig, um die Berlin Heart EXCOR<sup>®</sup> VAD-Therapie bei Kindern mit akutem Herzversagen voranzubringen. Hierfür wäre die Aufnahme einer prospektiven, multizentrischen Studie mit Recherche der jeweiligen blutverdünnenden Medikation sowie einheitlichen Definitionen, unter anderem für neurologische Ereignisse, sinnvoll, um die Auswirkungen verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer Behandlungsstrategien noch besser beurteilen zu können.

## Literaturverzeichnis

1. Fan Y, Weng YG, Xiao YB, Huebler M, Franz N, Potapov E, Hetzer R. Outcomes of ventricular assist device support in young patients with small body surface area. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011;39:699-704.
2. Warnecke H, Berdjis F, Hennig E, Lange P, Schmitt D, Hummel M, Hetzer R. Mechanical left ventricular support as a bridge to cardiac transplantation in childhood. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1991;5:330-3.
3. Adachi I, Kostousov V, Hensch L, Chacon-Portillo MA, Teruya J. Management of Hemostasis for Pediatric Patients on Ventricular-Assist Devices. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2018;44:30-7.
4. Hetzer R, Potapov EV, Stiller B, Weng Y, Hubler M, Lemmer J, Alexi-Meskishvili V, Redlin M, Merkle F, Kaufmann F, Hennig E. Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients. *The Annals of thoracic surgery* 2006;82:917-24; discussion 24-5.
5. Medical Professionals EXCOR Pediatric. [www.berlinheart.de](http://www.berlinheart.de). (Accessed 28.06.2018, at <https://www.berlinheart.de/medical-professionals/excorr-pediatric/>.)
6. Hetzer R, Loebe M, Potapov EV, Weng Y, Stiller B, Hennig E, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Circulatory support with pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children. *The Annals of thoracic surgery* 1998;66:1498-506.
7. EXCOR® VAD Herzunterstützungssystem - Sterile Komponenten - Gebrauchsanweisung für die Klinik. 3: Berin Heart GmbH; 2015.
8. Hetzer R, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Hubler M, Potapov E, Drews T, Hennig E, Kaufmann F, Stiller B. Mechanical cardiac support in the young with the Berlin Heart EXCOR pulsatile ventricular assist device: 15 years' experience. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual* 2006:99-108.
9. Hetzer R, Stiller B. Technology insight: Use of ventricular assist devices in children. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine* 2006;3:377-86.
10. van der Meulen MH, Dalinghaus M, Maat AP, van de Woestijne PC, van Osch M, de Hoog M, Kraemer US, Bogers AJ. Mechanical circulatory support in the Dutch National Paediatric Heart Transplantation Programme. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2015;48:910-6; discussion 6.
11. Potapov EV, Stiller B, Hetzer R. Ventricular assist devices in children: current achievements and future perspectives. *Pediatric transplantation* 2007;11:241-55.
12. Pratap JN, Wilmschurst S. Anesthetic management of children with in situ Berlin Heart EXCOR. *Paediatric anaesthesia* 2010;20:812-20.
13. Hetzer R, Potapov EV, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Miera O, Berger F, Hennig E, Hubler M. Single-center experience with treatment of cardiogenic shock in children by pediatric ventricular assist devices. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011;141:616-23, 23.e1.
14. Patienten und Angehörige EXCOR Pediatric. [www.berlinheart.de](http://www.berlinheart.de). (Accessed 02.07.2018, at <https://www.berlinheart.de/patienten-angehoerige/excorr-pediatric/>.)
15. Hetzer R, Kaufmann F, Delmo Walter EM. Paediatric mechanical circulatory support with Berlin Heart EXCOR: development and outcome of a 23-year experience. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2016;50:203-10.

16. Polito A, Netto R, Soldati M, Brancaccio G, Grutter G, Amodeo A, Ricci Z, Morelli S, Cogo P. Neurological complications during pulsatile ventricular assistance with the Berlin Heart EXCOR in children: incidence and risk factors. *Artificial organs* 2013;37:851-6.
17. Merkle F, Boettcher W, Stiller B, Hetzer R. Pulsatile mechanical cardiac assistance in pediatric patients with the Berlin heart ventricular assist device. *The journal of extracorporeal technology* 2003;35:115-20.
18. Moreno GE, Charroqui A, Pilan ML, Magliola RH, Krynski MP, Althabe M, Landry LM, Sciuccati G, Villa A, Vogelfang H. Clinical experience with Berlin Heart Excor in pediatric patients in Argentina: 1373 days of cardiac support. *Pediatric cardiology* 2011;32:652-8.
19. Stiller B, Lemmer J, Schubert S, Ewert P, Schulze-Neick I, Hubler M, Redlin M, Berger F, Hetzer R. Management of pediatric patients after implantation of the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2006;52:497-500.
20. Herz-Lungen-Maschine. Jörg Schulze. (Accessed 05.07.2018, at [http://www.herz-lungenmaschine.de/index.php/herz-lungenmaschine.](http://www.herz-lungenmaschine.de/index.php/herz-lungenmaschine))
21. Herz-Lungen-Maschine - DocCheck Flexikon. (Accessed 05.07.2018, at [http://flexikon.doccheck.com/de/Herz-Lungen-Maschine.](http://flexikon.doccheck.com/de/Herz-Lungen-Maschine))
22. Malaisrie SC, Pelletier MP, Yun JJ, Sharma K, Timek TA, Rosenthal DN, Wright GE, Robbins RC, Reitz BA. Pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children: initial Stanford experience. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2008;27:173-7.
23. Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A, Drews T, Potapov E, Vierecke J, Jurmann B, Pasic M, Weng YG, Huebler M, Hetzer R. [Technical possibilities and limitations of mechanical circulatory support]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2011;46:414-21; quiz 22.
24. Stiller B, Weng Y, Hubler M, Lemmer J, Nagdyman N, Redlin M, Lange PE, Hetzer R. Pneumatic pulsatile ventricular assist devices in children under 1 year of age. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2005;28:234-9.
25. BGV Info Organtransplantation - Transplantation Herz BGV. BGV Info Gesundheit e.V. (Accessed 14.07.2018, at [https://www.bgv-transplantation.de/herz.html.](https://www.bgv-transplantation.de/herz.html))
26. Miera O, Germann M, Cho MY, Photiadis J, Delmo Walter EM, Hetzer R, Berger F, Schmitt KRL. Bridge to recovery in children on ventricular assist devices-protocol, predictors of recovery, and long-term follow-up. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2018;37:1459-66.
27. John R, Panch S, Hrabe J, Wei P, Solovey A, Joyce L, Hebbel R. Activation of endothelial and coagulation systems in left ventricular assist device recipients. *The Annals of thoracic surgery* 2009;88:1171-9.
28. Massicotte MP, Bauman ME, Murray J, Almond CS. Antithrombotic therapy for ventricular assist devices in children: do we really know what to do? *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2015;13 Suppl 1:S343-50.
29. Drews T, Stiller B, Hubler M, Weng Y, Berger F, Hetzer R. Coagulation management in pediatric mechanical circulatory support. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2007;53:640-5.
30. Hämostase - DocCheck Flexikon. (Accessed 06.08.2018, at [http://flexikon.doccheck.com/de/H%C3%A4mostase.](http://flexikon.doccheck.com/de/H%C3%A4mostase))
31. Thrombin - DocCheck Flexikon. (Accessed 06.08.2018, at [http://flexikon.doccheck.com/de/Thrombin.](http://flexikon.doccheck.com/de/Thrombin))

32. Quick-Wert – Wikipedia. (Accessed 03.08.2018, at <https://de.wikipedia.org/wiki/Quick-Wert>.)
33. Cumarin-Derivat - DocCheck Flexikon. (Accessed 03.08.2018, at <http://flexikon.doccheck.com/de/Cumarin-Derivat>.)
34. Annich G, Adachi I. Anticoagulation for pediatric mechanical circulatory support. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2013;14:S37-42.
35. Thrombinzeit - DocCheck Flexikon. (Accessed 03.08.2018, at <http://flexikon.doccheck.com/de/Thrombinzeit>.)
36. Antithrombin III – Wikipedia. (Accessed 30.07.2018, at [https://de.wikipedia.org/wiki/Antithrombin\\_III](https://de.wikipedia.org/wiki/Antithrombin_III).)
37. Koster A, Huebler S, Potapov E, Meyer O, Jurmann M, Weng Y, Pasic M, Drews T, Kuppe H, Loebe M, Hetzer R. Impact of heparin-induced thrombocytopenia on outcome in patients with ventricular assist device support: single-institution experience in 358 consecutive patients. *The Annals of thoracic surgery* 2007;83:72-6.
38. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with ventricular assist devices: are new prevention strategies required? *The Annals of thoracic surgery* 2009;87:1633-40.
39. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2003;76:2121-31.
40. ID-PaGIA Heparin/PF4 Antikörpertestkit. (Accessed 05.08.2018, at [http://www.diamed.com/product\\_detail.aspx?id=816&lang=de](http://www.diamed.com/product_detail.aspx?id=816&lang=de).)
41. Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2005;146:341-6.
42. Thrombozytenhemmer - Eine Übersicht. *Schweiz Med Forum*, 2008;8:50–57. (Accessed 03.08.2018, at <https://medicalforum.ch/de/resource/jf/journal/file/view/article/smf/de/smf.2008.06392/2008-04-276.pdf/>.)
43. Cella G, Scattolo N, Girolami A, Sasahara AA. Are platelet factor 4 and  $\beta$ -thromboglobulin markers of cardiovascular disorders? *Ricerca in clinica e in laboratorio* 1984;14:9.
44. Potapov EV, Ignatenko S, Nasser BA, Loebe M, Harke C, Bettmann M, Doller A, Regitz-Zagrosek V, Hetzer R. Clinical significance of P1A polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support. *The Annals of thoracic surgery* 2004;77:869-74; discussion 74.
45. Miera O, Schmitt KL, Akintuerk H, Boet A, Cesnjevar R, Chila T, Fleck T, Goldwasser R, Guereta LG, Heineking B, Hoerer J, Horke A, Hsia TY, Huebler M, Kansy A, Karimova A, Maruszewski B, Medrano C, Pawlak S, Reinhardt Z, Romlin B, Sandica E, Schmidt F, Schramm R, Schweiger M, Sliwka J, Stiller B, Thul J, Amodeo A. Antithrombotic therapy in pediatric ventricular assist devices: Multicenter survey of the European EXCOR Pediatric Investigator Group. *The International journal of artificial organs* 2018;41:385-92.
46. Jordan LC, Ichord RN, Reinhartz O, Humpl T, Pruthi S, Tjossem C, Rosenthal DN. Neurological complications and outcomes in the Berlin Heart EXCOR(R) pediatric investigational device exemption trial. *Journal of the American Heart Association* 2015;4:e001429.
47. Di Molfetta A, Gandolfo F, Filippelli S, Perri G, Di Chiara L, Iacobelli R, Adorisio R, Favia I, Rizza A, Testa G, Di Nardo M, Amodeo A. The Use of Berlin Heart EXCOR VAD in Children Less than 10 kg: A Single Center Experience. *Frontiers in physiology* 2016;7:614.



48. Morales DLS, Rossano JW, VanderPluym C, Lorts A, Cantor R, St Louis JD, Koeh D, Sutcliffe DL, Adachi I, Kirklin JK, Rosenthal DN, Blume ED. Third Annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) Report: Preimplant Characteristics and Outcomes. *The Annals of thoracic surgery* 2019;107:993-1004.
49. Rohde S, Antonides CFJ, Dalinghaus M, Muslem R, Bogers A. Clinical outcomes of paediatric patients supported by the Berlin Heart EXCOR: a systematic review. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2019.
50. Sandica E, Blanz U, Mime LB, Schultz-Kaizler U, Kececioglu D, Haas N, Kirchner G, zu Knyphausen E, Lauenroth V, Morshuis M. Long-Term Mechanical Circulatory Support in Pediatric Patients. *Artificial organs* 2016;40:225-32.
51. Rosenthal DN, Lancaster CA, McElhinney DB, Chen S, Stein M, Lin A, Doan L, Murray JM, Gowan MA, Maeda K, Reinhartz O, Almond CS. Impact of a modified anti-thrombotic guideline on stroke in children supported with a pediatric ventricular assist device. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2017;36:1250-7.
52. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, Turrentine MW, Imamura M, Massicotte MP, Jordan LC, Devaney EJ, Ravishankar C, Kanter KR, Holman W, Kroschwitz R, Tjossem C, Thuita L, Cohen GA, Buchholz H, St Louis JD, Nguyen K, Niebler RA, Walters HL, 3rd, Reemtsen B, Wearden PD, Reinhartz O, Guleserian KJ, Mitchell MB, Bleiweis MS, Canter CE, Humpl T. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation* 2013;127:1702-11.
53. Byrnes JW, Prophan P, Williams BA, Schmitz ML, Moss MM, Dyamenahalli U, McKamie W, Morrow WR, Imamura M, Bhutta AT. Incremental reduction in the incidence of stroke in children supported with the Berlin EXCOR ventricular assist device. *The Annals of thoracic surgery* 2013;96:1727-33.
54. Eghtesady P, Almond CS, Tjossem C, Epstein D, Imamura M, Turrentine M, Tweddell J, Jaquiss RD, Canter C. Post-transplant outcomes of children bridged to transplant with the Berlin Heart EXCOR Pediatric ventricular assist device. *Circulation* 2013;128:S24-31.
55. Jaquiss RD, Humpl T, Canter CE, Morales DL, Rosenthal DN, Fraser CD, Jr. Postapproval Outcomes: The Berlin Heart EXCOR Pediatric in North America. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2017;63:193-7.
56. Weinstein S, Bello R, Pizarro C, Fynn-Thompson F, Kirklin J, Guleserian K, Woods R, Tjossem C, Kroschwitz R, Friedmann P, Jaquiss R. The use of the Berlin Heart EXCOR in patients with functional single ventricle. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014;147:697-704; discussion -5.
57. Fraser CD, Jr., Jaquiss RD, Rosenthal DN, Humpl T, Canter CE, Blackstone EH, Naftel DC, Ichord RN, Bomgaars L, Tweddell JS, Massicotte MP, Turrentine MW, Cohen GA, Devaney EJ, Pearce FB, Carberry KE, Kroschwitz R, Almond CS. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *The New England journal of medicine* 2012;367:532-41.
58. Amodeo A, Brancaccio G, Michielon G, Filippelli S, Ricci Z, Morelli S, Gagliardi MG, Iacobelli R, Pongiglione G, Di Donato RM. Pneumatic pulsatile ventricular assist device as a bridge to heart transplantation in pediatric patients. *Artificial organs* 2010;34:1017-22.
59. Huang JY, Ignjatovic V, Sheridan BJ, Mathew J, D'Udekem Y, Brink J, Barton R, Callea G, Morsman D, Donath S, Opat S, Monagle P. Bleeding and thrombotic events occur early in children on durable ventricular assist devices. *Thrombosis research* 2019;173:65-70.

60. Iyengar A, Hung ML, Asanad K, Kwon OJ, Jackson NJ, Reemtsen BL, Federman MD, Biniwale RM. Association Between Hematologic and Inflammatory Markers and 31 Thrombotic and Hemorrhagic Events in Berlin Heart Excor Patients. *Pediatric cardiology* 2017;38:770-7.
61. Pawlak S, Przybylski R, Skalski J, Sliwka J, Kansy A, Grzybowski A, Wierzyk A, Bialkowski J, Maruszewski B, Zembala M. First Polish analysis of the treatment of advanced heart failure in children with the use of BerlinHeart EXCOR mechanical circulatory support. *Kardiologia polska* 2018;76:83-90.
62. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bulletin of the World Health Organization* 1980;58:113-30.
63. Cassidy J, Dominguez T, Haynes S, Burch M, Kirk R, Hoskote A, Smith J, Fenton M, Griselli M, Hsia TY, Ferguson L, Van Doorn C, Hasan A, Karimova A. A longer waiting game: bridging children to heart transplant with the Berlin Heart EXCOR device--the United Kingdom experience. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2013;32:1101-6.
64. Morales DL, Almond CS, Jaquiss RD, Rosenthal DN, Naftel DC, Massicotte MP, Humpl T, Turrentine MW, Tweddell JS, Cohen GA, Kroschwitz R, Devaney EJ, Canter CE, Fynn-Thompson F, Reinhartz O, Imamura M, Ghanayem NS, Buchholz H, Furness S, Mazor R, Gandhi SK, Fraser CD, Jr. Bridging children of all sizes to cardiac transplantation: the initial multicenter North American experience with the Berlin Heart EXCOR ventricular assist device. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011;30:1-8.
65. Steiner ME, Bomgaars LR, Massicotte MP. Antithrombotic Therapy in a Prospective Trial of a Pediatric Ventricular Assist Device. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2016;62:719-27.
66. Almond CS, Buchholz H, Massicotte P, Ichord R, Rosenthal DN, Uzark K, Jaquiss RD, Kroschwitz R, Kepler MB, Lobbstaal A, Bellinger D, Blume ED, Fraser CD, Jr., Bartlett RH, Thiagarajan R, Jenkins K. Berlin Heart EXCOR Pediatric ventricular assist device Investigational Device Exemption study: study design and rationale. *American heart journal* 2011;162:425-35.e6.
67. Burki S, Adachi I. Pediatric ventricular assist devices: current challenges and future prospects. *Vascular health and risk management* 2017;13:177-85.
68. Zafar F, Jefferies JL, Tjossem CJ, Bryant R, 3rd, Jaquiss RD, Wearden PD, Rosenthal DN, Cabrera AG, Rossano JW, Humpl T, Morales DL. Biventricular Berlin Heart EXCOR pediatric use across the united states. *The Annals of thoracic surgery* 2015;99:1328-34.
69. Miera O, Schmitt KR, Delmo-Walter E, Ovroutski S, Hetzer R, Berger F. Pump size of Berlin Heart EXCOR pediatric device influences clinical outcome in children. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2014;33:816-21.
70. Maeda K, Rosenthal DN, Reinhartz O. Ventricular Assist Devices for Neonates and Infants. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual* 2018;21:9-14.
71. Stone ML, LaPar DJ, Benrashid E, Scalzo DC, Ailawadi G, Kron IL, Bergin JD, Blank RS, Kern JA. Ventricular assist devices and increased blood product utilization for cardiac transplantation. *Journal of cardiac surgery* 2015;30:194-200.
72. Schaffer JM, Arnaoutakis GJ, Allen JG, Weiss ES, Patel ND, Russell SD, Shah AS, Conte JV. Bleeding complications and blood product utilization with left ventricular assist device implantation. *The Annals of thoracic surgery* 2011;91:740-7; discussion 7-9.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Marie Fietze, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Einfluss verschiedener antikoagulatorischer und antithrombotischer Behandlungsstrategien bei Kindern am Berlin Heart EXCOR® Ventricular Assist Device selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des StGB) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum            Unterschrift

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meine Anerkennung den folgenden Personen ausdrücken, ohne deren Mithilfe diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zuallererst gilt mein besonderer Dank meiner Erstbetreuerin Frau Prof. Dr. med. Katharina Schmitt, Oberärztin der Station H4 sowie Forschungs- und Lehrbeauftragte der Kinderkardiologie und meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. med. Oliver Miera, Oberarzt der Kinderintensivstation, die mir durch die Bereitstellung dieses Themas die Erarbeitung dieser Doktorarbeit erst ermöglicht haben.

Hervorheben möchte ich die vielen freundlichen Gespräche mit Herrn Dr. med. Oliver Miera, die mir die Thematik näherbrachten und mich in der Entwicklung dieser Arbeit konstruktiv unterstützten. Bedanken möchte ich mich außerdem für die schnelle Rückmeldung mit Verbesserungsvorschlägen zu meiner Dissertation durch Frau Prof. Dr. med. Katharina Schmitt und das zügige Besprechen dieser in einem gemeinsamen Gespräch zu dritt. Vielen Dank für diese hervorragende Betreuung.

Des Weiteren muss Frau Julia Stein für die Hilfestellung bei der statistischen Analyse erwähnt werden.

Tief verbunden bin ich meinem Freund, Marcus Nitzsche, der mir als Kommilitone während des gesamten Medizinstudiums zur Seite stand und dessen Fertigkeiten beim Korrekturlesen eine große Hilfe waren.

Bei meiner Familie möchte ich mich zu guter Letzt herzlich für die Ermöglichung meines bisherigen Werdeganges bedanken. Ohne eure liebevolle und vielseitige Unterstützung wäre dieser Weg wahrscheinlich nicht möglich gewesen.