

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

DISSERTATION

Mittelfristige Überlebensprädiktoren bei Patienten, die ein linksventrikuläres Assist-System unmittelbar nach einer extrakorporalen Lebensunterstützung erhalten

Predictors of mid-term outcomes in patients undergoing implantation of a ventricular assist device directly after extracorporeal life support

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dmytro Tsyganenko
aus Berlin

Datum der Promotion: 4.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abstrakt – Deutsch.....	5
Abstract – English	6
1. Hintergrund und Fragestellung	7
1.1 Einleitung	7
1.2 Stand der Forschung	8
2. Operationstechniken	10
2.1 ECLS-Implantation.....	10
2.2 LVAD-Implantation	11
3. Methodik	12
4. Ergebnisse	12
5. Diskussion.....	13
6. Limitierungen	18
7. Schlussfolgerung	19
8. Finanzierung Und Interessenkonflikt.....	19
9. Literaturverzeichnis	20
Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	23
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	24
Auszug aus der Journal Summary List 2018.....	26
Druckvorlage der ausgewählten Publikation	28
Lebenslauf.....	35
Publikationsliste	36
Originalarbeiten.....	36
Vorträge mit publiziertem Abstract.....	37
Danksagung.....	39

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time (aktivierte Koagulationszeit)
ARDS	Acute respiratory Distress Syndrom (akutes Atemnotsyndrom)
AUC	Area Under the ROC Curve (Fläche unterhalb der ROC-Kurve)
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CRP	C-reactive Proteine (C-reaktives Protein)
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation (Extrakorporale Membranoxygenation)
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate)
GFR	Glomerular Filtration Rate (Glomeruläre Filtrationsrate)
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
LVAD	Left Ventricular Assist Device (Linksventrikuläres Unterstützungssystem)
MELD	Model for End-stage Liver Disease (Modell der Lebererkrankung im Endstadium)
pECLA	Pumpless Extracorporeal Lung Assist (pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung)
ROC	Receiver Operating Characteristics (Operationscharakteristik eines Beobachters)
RVAD	Right Ventricular Assist Device (rechtsventrikuläres Unterstützungssystem)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment/Sepsis-Related Organ Failure Assessment (Beurteilung des Organversagens bei Sepsis)
tRVAD	Temporary Right Ventricular Assist Device (temporäres rechtsventrikuläres Unterstützungssystem)

Abstrakt – Deutsch

Grundlage

Die Anwendung eines extrakorporal implantierbaren Lebensunterstützungssystems (Extracorporeal Life Support, ECLS) kann als eine Überbrückungstechnik für die weitere Diagnostik oder als Indikationsstellung für die Therapie mit einem dauerhaft implantierbaren linksventrikulären Unterstützungssystem (Left Ventricular Assist Device, LVAD) dienen.

Methoden

Von 1/2012 bis 1/2018 wurden insgesamt 714 Patienten mit ECLS am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) unterstützt. In diesem Zeitraum wurde bei 618 Patienten die Implantation eines dauerhaften LVAD durchgeführt. Davon erhielten 100 Patienten eine ECLS-Unterstützung unmittelbar vor LVAD-Implantation. Wir analysierten retrospektiv die Daten dieser 100 Patienten mit dem Ziel, einen Algorithmus für die Überlebensvorhersage und somit für den rationalisierten Einsatz einer langfristigen LVAD-Therapie zu erstellen.

Ergebnisse

Das mittlere Alter der Gruppe von 100 Patienten betrug 54.1 ± 11.6 Jahre, 72 davon waren Männer. 29 Patienten hatten einen Body Mass Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$. 33 Patienten erhielten ein temporäres rechtsventrikuläres Unterstützungssystem (Temporary Right Ventricular Assist Device, tRVAD) postoperativ. Das 30-Tage-, 1-Jahres- und 2-Jahres-Überleben nach VAD-Implantation waren entsprechend 62.0 % (95 % Konfidenzintervall (CI): 53.2–72.3), 43.0 % (95 % CI: 34.3–53.9) und 37.1 % (95 % CI: 28.2–48.7).

Die pönlisierte multivariable logistische regressive Analyse hat folgende Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität gezeigt: Bilirubin-Anstieg per mg/dl (OR 1.41 (95 % CI 1.12–1.77)), Anstieg C-reaktives Protein (CRP) per mg/dl (OR 1.11 95 % CI 1.05–1.19), ECLS-Dauer > 7 Tage (OR 4.90, 95 % CI 4.89, 95 % CI 1.66–14.41), BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ (OR 1.41 (95 % CI 1.05–8.52) und weibliches Geschlecht (OR 3.06 (95 % CI 1.02–9.23)). Anhand dieser Daten wurde ein Nomogramm zur Einschätzung einer 1-Jahres-Mortalität nach LVAD-Implantation erstellt.

Schlussfolgerung

Bei Patienten mit kardiogenem Schock ist nach Stabilisierung mittels ECLS die Durchführung einer LVAD-Implantation zwar mit einer erhöhten Mortalität verbunden, dabei aber die einzige mögliche Option, den Tod zu vermeiden. Eine Dysfunktion der Leber, inflammatorische Reaktionen sowie Adipositas erhöhen das Risiko einer mittelfristigen Mortalität.

Abstract – English

Background

Extracorporeal life support (ECLS) can be applied as a bridge to diagnosis and decision-making for further treatment with long-term left ventricular assist devices (LVAD).

Methods

In 01/2012-01/2018, 714 patients were supported with ECLS at the German Heart Center (DHZB). During the same period 618 patients received an LVAD for long-term support. Out of these, 100 were supported with ECLS directly before LVAD implantation. We retrospectively analyzed the datasets of these 100 consecutive patients with the goal to develop an algorithm to predict outcomes for a rational use of long term VAD therapy in this setting.

Results

Mean age of the 100 patients was 54.1 ± 11.6 years; 72 were male. Twenty-nine patients had $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$. In 33 patients a temporary right ventricular assist device (tRVAD) was necessary postoperatively. The 30-day, 1-year and 2-year survival after VAD implantation was 62.0% (95% Confidence Interval (CI): 53.2-72.3), 43.0% (95% CI: 34.3-53.9) and 37.1% (95% CI: 28.2%-48.7), respectively. Penalized multivariable logistic regression analysis showed following predictors for 1-year mortality: bilirubin increase per mg/dl (OR 1.41 (95% CI 1.12-1.77), C-reactive Proteine (CRP) increase per mg/dl (OR 1.11 95% CI 1.05-1.19)), ECLS duration > 7 days (OR 4.90, 95% CI 4.89, 95% CI 1.66-14.41), $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ (OR 1.41 (95% CI 1.05-8.52) , and female gender (OR 3.06 (95% CI 1.02-9.23). On the basis of these data, a nomogram to estimate 1-year mortality after LVAD implantation was created.

Conclusion

After stabilization of patients suffering from cardiogenic shock with ECLS, LVAD implantation can be performed with an increased mortality in an otherwise dead-end situation. Liver dysfunction, inflammatory status and obesity increase the risk for mid-term mortality.

1. Hintergrund und Fragestellung

Diese Dissertation zum Thema „Mittelfristige Überlebensprädiktoren bei Patienten, die ein linksventrikuläres Assist-System unmittelbar nach einer extrakorporalen Lebensunterstützung erhalten“ wurde im Fachgebiet Herzchirurgie erstellt.

Dabei wurden ausschließlich Patienten nach Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems (Left Ventricular Assist Device, LVAD) untersucht, die vorher eine extrakorporale Unterstützung (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO oder Extracorporeal Circulatory Life Support, ECLS) erhalten haben.

1.1 Einleitung

Bis heute wurden bereits viele Mortalitätsprädiktoren beschrieben für Patienten, die entweder eine extrakorporale Unterstützung oder einen LVAD erhalten haben. Jedoch fehlen Überlebensprädiktoren für Patienten, die mit beiden Therapiemaßnahmen behandelt wurden. Das Gesamtüberleben in dieser Patientengruppe ist relativ niedrig. Die Auswertung unserer Daten ergab ein Gesamtüberleben nach einem Jahr von 43 % (Confidence Interval (CI) 34,3 – 53,9 %). Vor diesem Hintergrund steckten wir uns das Ziel, einen Algorithmus für die Überlebensvorhersage und somit für die rationalisiertere Anwendung einer langfristigen LVAD-Therapie zu erstellen.

Bei dieser Arbeit stellten sich folgende Fragen:

- Welche Prädiktoren sind für die Mortalität verantwortlich?
- Sind die Mortalitätsprädiktoren voneinander unabhängig?
- Ist eine Vorhersage bei Prädiktorenkombination möglich bzw. ist ein Schema für eine Mortalitätsvorhersage feststellbar?
- Welche Auswirkung haben die verschiedenen möglichen Mortalitätsprädiktoren auf die Vorhersage?
- Welche Mortalitätsprädiktoren sind dabei modifizierbar?

Der Eigenbeitrag von Dmytro Tsyganenko bestand in folgenden Schritten:

- Auswahl von Patienten und sinnvollen primären Studienparametern
- Hauptverantwortliche Zusammenstellung und Einschluss der Patienten mit linksventrikulärem Unterstützungssystem vom Typ HeartWare und Heartmate, die vor LVAD-Implantation eine ECMO-Unterstützung erhielten

- Erfassung der Patientendaten vor und während ECMO-Implantation, 24 Stunden vor LVAD-Implantation und zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts
- Statistische Auswertung einschließlich univariater Analyse (deskriptive Methodik für kontinuierliche und binäre Daten), Chi-Squared-Test, Kaplan-Meier-Test
- Feststellung des gesamten Vorhersagemodells mit möglichen Überlebensparametern
- Sammlung von Daten aus veröffentlichten Studien, in denen die Rolle von ausgewählten Überlebensprädiktoren bei Patienten nach LVAD-Implantation und ECMO-Therapie beschrieben ist
- nach Prüfung des Vorhersagemodells Ausarbeitung eines Manuskripts zur Veröffentlichung
- Durchführung aller Schritte zur Veröffentlichung des Zeitschriftenartikels

1.2 Stand der Forschung

Die Extrakorporale Lebenserhaltung ist das wirksamste Verfahren zur Durchblutungsstabilisierung bei Patienten mit tiefem kardiogenen Schock (1). Sie kann als Rettungstherapie oder zur Überbrückung bis zur Diagnose und Therapieentscheidung verwendet werden. Bei Indikation für eine langfristige VAD-Therapie (kein Entwöhnungspotenzial bei fehlender myokardialer Erholung) müssen der ideale Zeitpunkt für die Operation und die Risikofaktoren für eine erhöhte postoperative Mortalität berücksichtigt werden.

Es wurden schon eine Reihe von möglichen Prädiktoren zur Vorhersage eines schlechten Ergebnisses bei Patienten mit LVAD-Implantation vorgeschlagen (2-8), dagegen fehlen sie für diejenigen Patienten, die eine langfristige VAD-Unterstützung direkt nach ECMO-Therapie erhalten haben. Ebenso fehlen Studien zu diesem Thema. Die vorliegende Arbeit setzt daher den Fokus auf bereits bekannte unabhängige Mortalitätsprädiktoren, die bei früheren Studien zu LVAD- und ECMO-Implantation definiert wurden.

Diese Arbeit wurde außerdem im Rahmen der Teilnahme des Deutschen Herzzentrums Berlin an einer multizentrischen Studie erstellt (VAD Study Group), dessen Ergebnisse im April 2019 bei der Jahrestagung der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) vorgestellt wurden (9).

Muslem und Kollegen (2) untersuchten beispielsweise die Auswirkungen von Alter und Nierenfunktion auf die Mortalität im ersten Jahr nach LVAD-Implantation. In ihrer retrospektiven, multizentrischen Studie waren 241 Patienten eingeschlossen. Alter, niedrigere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und INTERMACS-Klasse I waren unabhängige Prädiktoren

der 1-Jahres-Mortalität. Darüber hinaus hatten ältere Patienten (Alter > 60 Jahre) mit eingeschränkter Nierenfunktion (estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 55 mL/min pro 1,73 m²) im ersten Jahr nach LVAD-Implantation ein 5-fach erhöhtes Risiko für die Mortalität ($p < 0,001$). Als Schlussfolgerung wurde ein Alter > 60 Jahre als unabhängiger Prädiktor für eine gestörte Nierenfunktion und Mortalität definiert, denn Alter in Kombination mit einer reduzierten Nierenfunktion vor Implantation hatten eine kumulative nachteilige Wirkung auf das Überleben bei Patienten mit LVAD.

Mohamedali und Kollegen (3) untersuchten 270 Patienten nach LVAD-Implantation. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit präimplantativer GFR < 60 eine höhere Mortalität als Patienten mit präimplantativer GFR ≥ 60 (45 % vs. 27 %, $p = 0,006$) aufwiesen. Diese Patienten wiesen auch eine höhere Inzidenz von frühem Rechtsherzversagen und kongestiven Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen auf.

In der Studie von Majumder und Kollegen (4) wurden 284 Patienten mit Hypertransaminasämie und Hyperbilirubinämie nach LVAD-Implantation untersucht. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Hypertransaminasämie und Hyperbilirubinämie signifikant höhere Raten von 30-Tage-, 90-Tage- und 1-Jahres-Mortalität aufweisen, zusammen mit deutlich höherem Transfusionsbedarf und höheren Raten von Nierenersatztherapie, verlängerter Beatmung und Vasopressor-Verwendung. Das Mortalitätsrisiko dieser Patientengruppe war signifikant höher als bei postoperativen leberfunktionsstörungsfreien LVAD-Empfängern.

In der Studie von Volcovicher und Kollegen (5) wurden 516 Patienten nach LVAD-Implantation in einer einzelzentrischen Studie untersucht. Die Patienten wurden nach ihren BSA-Werten (Body Surface Area) in 2 Kohorten aufgeteilt: kleine BSA (< 1,5 m², $n = 13$) und nicht kleine BSA ($\geq 1,5$ m², $n = 513$). Eine Cox-Proportional-Hazards-Analyse zeigte, dass ein kleiner BSA ein unabhängiger Prädiktor für eine postoperative Mortalität (Risk ratio = 0.22, 95 % CI = 0.05-0.97, $p < 0.04$) nach LVAD-Implantation war.

Magnussen und Kollegen (6) untersuchten Patienten nach LVAD-Implantation geschlechtsabhängig. In dieser Studie wurden 966 Patienten in eine multizentrische Studie aufgenommen. Das Überleben von Frauen mit isolierter LVAD-Unterstützung war signifikant schlechter (1-Jahres-Überleben 75.5 % gegenüber 83.2 % bei Männern). Es wurden auch geschlechtsabhängige thrombotische Komplikationen mit höherer Mortalität festgestellt.

Es wurde außerdem festgestellt, dass im Endstadium der Herzinsuffizienz und bei vielen anderen Krankheitszuständen die Skelettmuskelmasse abnimmt. Die Untersuchung von Teigen und Kollegen (7) hat die skelettale Muskelabnahme sowie den auf präoperativen Thorax-CT-Bildern sichtbaren Muskelgehalt als prädiktive Mortalitätsparameter nach LVAD-Implantation gezeigt.

In der Studie von Pabst und Kollegen (8) wurde festgestellt, dass ein Serumlaktat ≥ 8 mmol/l, pulslose elektrische Aktivität oder Asystolie und männliches Geschlecht als Prädiktoren für eine niedrige Überlebensrate während ECMO-Therapie nach Herz-Lungen-Wiederbelebung definiert werden konnten. Alter, Body Mass Index (BMI) und nierenersatzabhängiger Nierenschaden hatten in diesem Fall keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Ziel unserer retrospektiven Studie war es, Prädiktoren zu identifizieren, die als Ursache für schlechte mittelfristige Ergebnisse definiert werden können bei Patienten, die ein langfristiges VAD nach ECMO-Therapie erhalten haben.

2. Operationstechniken

2.1 ECLS-Implantation

Indikation für die ECLS-Therapie war ein profuser kardiogener Schock (INTERMACS-Klasse I). Patienten mit einem pH < 6.9 und einer Lebenserwartung von weniger als einem Jahr wurden von der ECLS-Behandlung ausgeschlossen.

Die ECLS-Systeme wurden von unserem Team in unserem Krankenhaus oder in peripheren Krankenhäusern implantiert bzw. die Patienten wurden mit laufenden ECLS-Systemen, die in peripheren Krankenhäusern implantiert worden waren, aufgenommen. Die Implantation der ECLS erfolgte überwiegend über peripheren Zugang (n = 86) mit distaler Extremitätenperfusion oder zentralem Zugang nach Sternotomie (n = 14). Zur Dekompression des linken Ventrikels wurde inotrope Unterstützung verabreicht und ggf. eine intraaortale Ballonpumpe, eine apikale Vent-Implantation oder ein Impella-2.5-, CP- oder 5.0-Gerät (Abiomed Inc., Danvers, MA) verwendet. Die Entscheidung über die Dekompression des linken Ventrikels wurde in jedem Fall individuell nach den im Haus gültigen Standardoperationsverfahren (SOP) getroffen. Diese Verfahren schließen grundsätzlich echokardiographische Daten ein (geschlossene Aortenklappe und Dilatation des linken Ventrikels) sowie Zeichen von Lungenödem (nachweisbar klinisch oder röntgenologisch).

Die ECMO-Entwöhnungsversuche wurden unter Flussreduktion von ECLS und gleichzeitigen echokardiographischen Kontrollen bei allen Patienten nach den in unserer Einrichtung geltenden Verfahren durchgeführt.

Typische Komplikationen während der ECLS-Therapie waren intrakranielle Blutungen, Komplikationen geht über den Rahmen der vorliegenden Studie hinaus und wurde in unserer Arbeit nicht berücksichtigt.

2.2 LVAD-Implantation

Ausschlusskriterien für eine LVAD-Implantation bei Patienten unter ECLS waren:

Bilirubinspiegel > 10 mg/dl und schwere permanente neurologische Beeinträchtigung (anhaltendes Koma nach Beendigung der Sedierung und angemessenem Rücktritt von Sedativa), schweres akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sowie bekannte Malignität oder negative Entscheidung von Patient oder Betreuer.

Kriterien für eine LVAD-Implantation während ECLS-Therapie waren eine mindestens zweimal unter echokardiographischer Kontrolle fehlgeschlagene ECLS-Entwöhnung sowie das Fehlen von Ausschlusskriterien. Von Januar 2012 bis Januar 2018 implantierten wir 84 HeartWare-HVAD-Geräte (Medtronic, Minneapolis, MN) und 16 HeartMate-3-Geräte (Abbott, Abbott Park, IL).

Der LVAD wurde durch mediane Sternotomie mit apikaler Kanülierung sowie aortalen Anschluss des Ausflusstrakts zur Aorta ascendens bei Patienten mit zentraler und peripherer ECLS-Kanülation ($n = 96$) durchgeführt.

Bei bereits früher herzoperierten Patienten wurde bei Index-Hospitalisierung ($n = 4$) eine links-laterale Thorakotomie durchgeführt und der Abflusstrakt zur Aorta descendens konnektiert (10). Bei 86 Patienten wurde eine LVAD-Implantation am ECLS durchgeführt (Activated Clotting Time (ACT) target 160–180 sec). Ein zusätzliches Verfahren benötigten 14 Patienten (Trikuspidalklappenreparatur $n = 2$, Entfernung eines linksventrikulären Thrombus $n = 1$, Verschluss eines persistierenden Foramen Ovale $n = 8$, Verschluss eines ischämischen ventrikulären Septumdefekts $n = 3$); bei diesen Patienten wurde die ECLS unter vollständiger Heparinisierung auf kardiopulmonalen Bypass umgestellt und die LVAD-Implantation durch mediane Sternotomie durchgeführt.

3. Methodik

Für die Teilnahme an der oben genannten multizentrischen VAD-Studie wurden folgende Schritte umgesetzt:

- Entschluss zur Durchführung einer retrospektiven Studie
- Auswahl von Patienten und sinnvollen primären Studienparametern in Supervision mit Herrn PD Dr. med. E. Potapov
- Hauptverantwortliche Zusammenstellung und Einschluss von Patienten mit linksventrikulärem Unterstützungssystem vom Typ HeartWare und HeartMate, die vor LVAD-Implantation eine ECMO-Unterstützung erhielten
- Erfassung der Patientendaten vor ECMO-Implantation, 24 Stunden vor LVAD-Implantation und zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts
- Statistische Auswertung durch Dmytro Tsyganenko und Frau Julia Stein, Statistikerin am DHZB, einschließlich univariater Analyse (deskriptive Auswertung für kontinuierliche und binäre Daten) und multivariater logistischer Analyse, Chi-Squared-Test, Kaplan-Meier-Analyse.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahl wurden die Koeffizienten zum Ausschluss der Systemumschulung mittels Parameterrausschluss regularisiert. Das Modelldiskriminierungspotenzial wurde durch C-Index festgestellt und die Bootstrap-Validierung mit 100 Bootstrap-Proben wurde zur Berechnung des optimismuskorrigierten C-Index-Werts durchgeführt.

Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC) wurden für mögliche kontinuierliche Risikofaktoren gezeichnet. Area-Under-the-ROC-Kurven (AUC) wurden als Maß eines Diskriminierungspotenzials berechnet.

4. Ergebnisse

Die univariate Analyse hat folgende Ergebnisse gezeigt: Das Alter von 100 Patienten betrug im Mittel 54.1 ± 11.6 Jahren, 72 davon waren Männer. 29 Patienten hatten einen BMI > 30 kg/m². 33 Patienten hatten ein temporäres rechtsventrikuläres Unterstützungssystem (temporary Right Ventricular Assist Device = tRVAD) postoperativ erhalten.

Der Kaplan-Meier-Test zeigte eine 30-Tage-, 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebensrate nach VAD-Implantation von entsprechend 62.0 % (95 % CI: 53.2-72.3), 43.0 % (95 % CI: 34.3-53.9) und

37.1 % (95 % CI: 28.2 %–48.7 %). Bei 33 Patienten war die Implantation eines tRVAD notwendig (Levitronix-Pumpe (Abbot, Abbot Park IL, USA)). Die 1-Jahres-Überlebensrate nach LVAD-Implantation ohne tRVAD betrug 50.7 % (95 % CI 40,1–64,2), und bei Patienten nach tRVAD-Implantation lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 27.3 % (95 % CI 15,6–47,6), $p = 0,0566$.

Nach multivariabler logistischer regressiver Analyse wurden folgende Parameter für weitere Untersuchungen zugrunde gelegt: Anstieg C-reaktives Protein (CRP) per mg/dl, Bilirubin-Anstieg per mg/dl, Geschlecht, BMI, ECMO-Dauer von mehr als 7 Tagen.

Die pönlisierte (regularisierte) multivariable logistische regressive Analyse zeigte folgende Prädiktoren für eine 1-Jahres- Mortalität: Bilirubin- Anstieg per mg/dl (OR 1.41 (95 % CI 1.12–1.77)), CRP-Anstieg per mg/dl (OR 1.11 95 % CI 1.05–1.19)), ECLS- Dauer > 7 Tage (OR 4.90, 95 % CI 4.89, 95 % CI 1.66–14.41), BMI > 30 kg/m² (OR 1.41 (95 % CI 1.05–8.52) und weibliches Geschlecht (OR 3.06 (95 % CI 1.02–9.23)). Auf Grundlage dieser Daten wurde ein Nomogramm für eine 1-Jahres-Mortalitätseinschätzung nach LVAD-Implantation erstellt.

Die ROC-Kurve lag bei 0.85 (0,78–0,93) für die gesamten Modelle, bei 0,59 (0,49–0,71) für eine ECMO-Dauer > 7 Tage, bei 0,7 (0,59–0,8) für CRP, bei 0,68 (0,58–0,79) für BMI und bei 0,66 (0,56–0,77) für Bilirubin in mg/dl in 24 Stunden vor LVAD-Implantation.

Dabei konnte die relative Bedeutung von jedem Parameter durch die Punktezahl entsprechend des Nomogramms eingeschätzt werden.

Unsere Studie zeigte fünf Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität nach LVAD-Implantation von ECLS. Basierend auf der multivariablen logistischen Regressionsanalyse wurde ein einfaches Nomogramm für die Mortalitätseinschätzung entwickelt.

5. Diskussion

Ein hoher Bilirubinspiegel (11,12) ist bekannt als Marker für einen chronische Stau aufgrund von Rechtsherzversagen und weist auf das fortgeschrittene Stadium einer Herzerkrankung hin (13–19).

Zum Ergebnisvergleich wurden weitere Studien untersucht.

Eine isolierte Leberfunktionsstörung steht nicht stark mit der Mortalität von Patienten nach LVAD-implantation in Verhältnis. Diese Aussage wurde bestätigt durch Annamalai und Kollegen (10), die eine Studie mit 276 Patienten nach LVAD-Implantation durchführten. Eine

multivariate Analyse identifizierte in dieser Studie als unabhängige Prädiktoren für Mortalität den MELD-Score (Model of End-stage Liver Disease) (adjusted Odds ratio (AOR) = 1,05), mechanische Beatmung (AOR = 4,55), Vasopressoren (AOR = 3,87) und kontinuierliche Nierenersatztherapie (AOR = 2,43) mit stärkerer prädiktiver Genauigkeit (C-Statistik 0,87). Der MELD-Score allein hatte einen reduzierten prognostischen Wert (C-Statistik 0,73).

Andererseits zeigte Critsinelis in einer Studie mit 524 Patienten (12), dass ein MELD-XI-Score von 14 oder höher mit einer höheren postoperativen Mortalität einhergeht als bei Patienten mit einem niedrigeren MELD-XI-Score bei Patienten nach LVAD-Implantation.

Die Rolle von Bilirubin beim Überleben während ECMO-Therapie wurde auch in aktuellen Studien beschrieben.

Freundt und Kollegen (13) untersuchten 502 Patienten nach ECMO-Implantation. Diese Patientengruppe wurde aufgeteilt in Überlebende und Verstorbene. Gründe für die ECLS-Implantation waren Herzstillstand mit anhaltender Reanimation bei 230 (45,8 %) Patienten, niedriger kardialer Ausfluss bei 174 (34,7 %) Patienten und nicht mögliche Entwöhnung vom kardiopulmonalen Bypass bei 98 (19,5 %) Patienten. Vom ECLS entwöhnt wurden 307 (61,2 %) Patienten, davon überlebten 206 (41,0 %). Die durchschnittliche ECLS-Dauer betrug 3 (2–6) Tage, und Überlebende erhielten eine deutlich längere ECLS-Therapie (5 vs. 3 Tage, $p < 0,001$). Bei den Überlebenden zeigten sich signifikant niedrigere Baseline-Bilirubin-Konzentrationen ($p = 0,003$). Ein Anstieg von Bilirubin ab dem zweiten Tag zeigte sich bei allen Patienten. Bei den Überlebenden war der Bilirubinspiegel am Tag der ECLS-Explantation gesunken und blieb auf einem akzeptablen Niveau. Bei entwöhnten, verstorbenen Patienten sowie bei Patienten, die am ECLS starben, nahm der Bilirubinanstieg während des aufgezeichneten Zeitraums jedoch weiter zu. Diese Beobachtung konnten wir in unserer Studie auswerten, da wir auch Laborparameter direkt vor LVAD-Implantation als mögliche Überlebensprädiktoren untersuchten.

Maxhera und Kollegen (14) untersuchten in ihrer Studie 24 Patienten mit VAD-Implantation nach ECMO-Therapie, wovon 8 die ersten 30 Tage nach Implantation nicht überlebten. Alle präoperativen Parameter waren bei den Überlebenden und den nicht Überlebenden ähnlich, mit Ausnahme von statistisch höheren Werten bei MELD-Score, Bilirubin, Anzahl der weißen Blutkörperchen und Harnstoff im Blut bei den nicht Überlebenden ($P = 0,002, 0,01, 0,01$ und $0,003$).

In einer ähnlichen Studie von Lebreton und Kollegen (15) wurden 48 Patienten nach LVAD-Implantation mit vorheriger ECMO-Therapie untersucht. Risikofaktoren für Mortalität in der Bridge-to-Bridge-Gruppe waren Gesamtbilirubin und Laktat vor LVAD-Implantation sowie alkalische Phosphatase vor ECMO-Unterstützung.

In einer anderen Studie von Blandino und Kollegen (16) mit ähnlicher Patientengruppe wurden keine signifikanten Überlebensprädiktoren festgestellt.

Sern Lim (17) untersuchte in einer Gruppe von 26 Patienten den Einfluss auf das Überleben des MELD-XI-Score nach ECMO-Implantation. Unter Verwendung einer Schwelle, die auf einem medianen MELD-XI von 14,1 basierte, betrug das 30-Tage-Überleben bei Patienten mit einem baseline MELD-XI ≤ 14 69 % gegenüber 31 % bei Patienten mit einem baseline MELD-XI $> 14,1$ ($p = 0,046$). Der baseline MELD-XI-Score, aber nicht die prä-ECMO-Parameter, wurden unabhängig mit dem Überleben bei veno-arterieller ECMO-Unterstützung bei Patienten mit akuter dekompensierten Herzinsuffizienz assoziiert.

Shiga und Kollegen (18) haben gezeigt, dass Alter und ein präoperativer Gesamt-Bilirubinspiegel unabhängige Risikofaktoren für den Tod nach LVAD-Implantation darstellen. Sie zeigten außerdem, dass die perioperative Notwendigkeit eines rechtsventrikulären Unterstützungssystems ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor für eine schlechte Prognose war.

Roth und Kollegen (19) haben bei Untersuchung von 240 Patienten nach ECMO-Implantation gezeigt, dass alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin die stärksten Prädiktoren für eine 30-Tage-Mortalität waren.

Die höhere Inzidenz chronischer Überwässerung in unserer Gruppe der nicht überlebenden Patienten führte zu höheren RVAD-Implantationsraten in dieser Kohorte.

Bisher veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass sowohl weibliches Geschlecht als auch Entzündungsstatus mit erhöhtem CRP eine wichtige Rolle als Risikofaktor für die Mortalität spielen (8,20-22).

Die Procalcitonin-Konzentration wurde nur bei einem kleinen Teil unserer Patienten gemessen und konnte daher nicht in die Analyse einbezogen werden. Vor allem die Anzahl der weißen Blutkörperchen hatte keinen prädiktiven Einfluss in unserer Patientengruppe.

Die dazu veröffentlichten Studien sind im Folgenden gelistet.

In der Studie von Blumer und Kollegen (20) zeigte sich, dass Frauen nach LVAD-Implantation eine Neigung zur Entwicklung von Schlaganfällen haben sowie zu rechtsventrikulärem Versagen mit anschließender RVAD-Implantation. Das galt für ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle. Andere Nebenwirkungen wie Nierenversagen, Blutungen und gerätebedingte Infektionen waren für beide Geschlechter vergleichbar. Die Gesamtmortalität bei LVAD war in beiden Gruppen ähnlich.

Weymann und Kollegen (21) zeigten, dass die LVAD-Implantation als Brücke zur Transplantation bei Frauen zwar mit einer längeren Dauer der inotropen Unterstützung und einem höherem Bedarf an postoperativer mechanischer Unterstützung des rechten Ventrikels einhergeht, dabei aber eine den Männern ähnliche Überlebensrate aufwies.

Einige Studien haben umstrittene Ergebnisse gezeigt. Han und Kollegen (22) untersuchten 35 Patienten mit und ohne ECMO-Überbrückung vor LVAD-Implantation mit INTERMACS-Klasse I. Es wurde gezeigt, dass ECMO in der Brückengruppe die Endorganfunktion einschließlich des Gesamt-Bilirubinspiegels und der Kreatininwerte wiederhergestellt hatte.

Die ECLS-Dauer von mehr als sieben Tagen war in unserer Studie mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden. Diese Korrelation wurde bereits in früheren Studien beschrieben (23,24). Eine kürzere Dauer von ECLS kann ein Marker für einen allgemein besseren Gesundheitszustand des Patienten sein, der eine schnellere Erholung der Endorgane aufweist und zu einer schnelleren Entscheidung für eine LVAD-Implantation führt. Andererseits kann eine erhöhte Mortalität bei längerer ECLS-Therapie mit der erhöhten Anzahl von schweren Nebenwirkungen der ECLS-Therapie, die eine LVAD-Implantation verhindern, verbunden werden.

In früheren Studien von Smith und Kollegen (24) wurden 2699 Patienten nach ECMO-Implantation untersucht. Dabei wurde das Überleben je nach Dauer der ECMO-Therapie untersucht. Sie wiesen eine erhöhte Überlebensrate bis zum Tag 4 nach Beginn der ECMO-Therapie nach, von Tag 4 bis Tag 12 verringerte sich die Überlebensrate ohne signifikante Veränderung.

Um die wahrscheinliche Rolle der Endorganhypoperfusion während einer ECLS-Therapie abzuschätzen, analysierten wir den Spitzenlaktat Spiegel. Als starker Prädiktor für die Mortalität erwiesen sich hohe Laktatwerte in 24 Stunden nach ECLS-Implantation, aber nicht der höchste Laktat Spiegel während oder vor ECLS-Implantation (13, 15, 25-27). Der Laktatanstieg während der ECLS-Therapie wurde bei den meisten unserer Patienten innerhalb von einer Stunde

abgesenkt. Ein kontinuierlicher Anstieg von Laktat während der ECLS-Unterstützung deutete in der Regel auf einen fortgeschrittenen und irreversiblen Schockzustand hin. Dies kann ein Grund sein, warum ein hoher Laktatwert in unserer Kohorte kein Prädiktor für Mortalität war.

Dangers und Kollegen (25) zeigten einen Sequential-Organ-Failure-Assessment-Score (SOFA) von mehr als 11, idiopathische Kardiomyopathie, kardiale Erkrankung mit einer Dauer von mehr als 2 Jahre vor ECMO-Therapie und einen prä-ECMO-Blutlaktatwert größer als 4 mmol/l als unabhängige Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität nach ECMO-Therapie einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz.

Liao und Kollegen (26) sehen nach der ECMO-Therapie ein mögliches Mortalitätsvorhersagen in ECMO-Dauer, postoperativem Multiorganversagen und Laktatspiegel bei ECMO-Entwöhnung.

Die Rolle des Laktatspiegels während der ECMO-Therapie wurde von Slottosch und Kollegen (27) weiter untersucht. Es wurde gezeigt, dass Laktat vor der ECMO-Therapie und Spitzenlaktat während der ECMO-Unterstützung in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Mortalität stehen, dabei waren Laktat und Laktat-Abbau (Clearance) bei 24 Stunden prädiktiv für eine 30-Tage-Mortalität mit cut-off-Werten von 2,15 mmol/l und 0,68 entsprechend.

Der BMI als unabhängiger Prädiktor der Mortalität nach ECMO-Therapie wurde bereits in der Arbeit von Swol und Kollegen (28) vorgestellt. Untersucht wurde das Überleben während venovenöser ECMO-Therapie und während pumpenloser extrakorporaler Lungenunterstützung (pECLA). Es wurde gezeigt, dass ein BMI von 30,66 kg/m² der erwarteten Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage der Mortalität entsprach. Adipositas sollte auf keinen Fall ein Ausschlusskriterium für ECLS sein.

Zur Abschätzung möglicher Mortalitätsvorhersagen nach LVAD-Implantation wurden in Studien von Musci und Kollegen (29) 590 Patienten mit konsekutiver LVAD-Implantation untersucht. Dabei wiesen untergewichtige Patienten ähnliche Überlebensraten wie Patienten mit Normalgewicht auf. Übergewichtige und adipöse Patienten zeigten kein vermindertes Überleben. Extreme Fettleibigkeit zum Zeitpunkt der VAD-Implantation zeigte ein erhöhtes Risiko für den postoperativen Tod. Bei der Art von Komplikationen und Todesursache gab es keinen signifikanten Unterschied für die BMI-Gruppen.

In einer weiteren Studie von Lee und Kollegen (30) wurden Zusammenhänge von 30-Tage-Überleben nach ECMO-Therapie bei Patienten mit akutem STEMI-Myokardinfarkt und

ausgeprägtem kardiogenem Schock untersucht. In diese Studie waren 192 Patienten eingeschlossen. Ein höherer BMI, die Krankenhausankunft-Ballon-Zeit (door-to-ballon time), ein höherer Serumharnstoffspiegel (Blood Urea Nitrogen, BUN) und eine niedrige 24-Stunden-Laktat-Clearance waren mit einer 30-Tage-Mortalität post-ECMO-Therapie verbunden.

Obwohl ein BMI von über 30 kg/m² in einigen Studien eine erhöhte Mortalität nach LVAD-Implantation gezeigt hat, kann Adipositas allein nicht als Kontraindikation für eine LVAD-Implantation dienen (28-30).

Von den fünf Parametern des vorgestellten Modells sind zwei unveränderbar (Geschlecht und BMI), während drei Kriterien während der ECLS-Behandlung angepasst werden könnten und sollten. Der entzündliche Zustand sollte bewertet und angemessen behandelt werden, und die Hämolyse auf ECLS sollte durch Messung von freiem Hämoglobin und Laktatdehydrogenase-Spiegel genau überwacht werden. Im Falle einer Hämolyse sollte der ECLS-Kreislauf einschließlich Pumpe und Sauerstoffgenerator sofort ausgetauscht werden. Die Dauer der ECLS sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Die schnelle Implantation eines LVAD unmittelbar nach der Entscheidung kann die ECLS-Zeit verkürzen, eine weitere Verschlechterung des Gerinnungssystems vermeiden und eine Thrombozytopenie sowie die Aktivierung einer Entzündung verhindern (24,31). Andererseits ist eine adäquate Bewertung in dieser schwer kranken Kohorte von größter Bedeutung, um Sinnlosigkeit zu vermeiden. Als Konsequenz ist eine schnelle und gründliche Auswertung aller Organsysteme inklusive CT-Untersuchung erforderlich. Die Mortalität nach LVAD-Implantation mit vorheriger ECLS-Therapie ist höher als bei Patienten, die in einem stabilen Zustand mit LVAD versorgt werden (INTERMACS IV-VII) (84%) oder bei Patienten, die instabil sind und eine inotrope Unterstützung ohne vorherige temporäre mechanische Kreislaufunterstützung (INTERMACS II-III) (82 %) erhalten (32). Dennoch können viele Patienten trotz eines sehr hohen Risikoprofils (INTERMACS I) von einer LVAD-Behandlung profitieren. Mehr als die Hälfte wird nach Hause entlassen und kann Lebenszeit sowie Lebensqualität gewinnen. Daher sollte die LVAD-Implantation im Entscheidungsprozess für Patienten mit kardiogenem Schock, der mit ECLS unterstützt wird, berücksichtigt werden.

6. Limitierungen

Der retrospektive Charakter der Studie ist eine große Einschränkung; eine prospektive Studie war jedoch aus ethischen Gründen nicht möglich. Die relativ geringe Patientenzahl und die

Reduzierung auf eine einzelzentrische Studie sind weitere Einschränkungen. Das vorgeschlagene Nomogramm muss daher noch in einer unabhängigen und größeren Kohorte ausgewertet werden.

Aufgrund von ungenauem Zeitpunkt der ECLS-Implantation sowie ungenauer Patientenauswahl für eine ECMO-Therapie war es nicht in jedem Fall möglich, die Dauer des kardiogenen Schocks vor der Implantation zu bestimmen.

7. Schlussfolgerung

Nach Stabilisierung auf ECLS von Patienten mit kardiogenem Schock kann die LVAD-Implantation mit einer erhöhten Mortalität bei sonst letalem Ausgang durchgeführt werden. Leberfunktionsstörungen, ein entzündlicher Status sowie Adipositas erhöhen das Risiko einer mittelfristigen Mortalität. Die Verwendung eines vorgeschlagenen Nomogramms kann dazu beitragen, Patienten mit einem sehr hohen Risiko für den Tod zu identifizieren und somit den schwierigen Entscheidungsprozess in dieser Kohorte zu unterstützen.

8. Finanzierung Und Interessenkonflikt

Keiner der Autoren hat eine Beziehung zu einem Unternehmen, die einen Interessenkonflikt darstellen könnte.

Für diese Arbeit wurde keine Förderung erhalten.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Publikation steht in Zusammenhang mit einer anderen Publikationen aus unserer Klinik.

In einer retrospektiven Studie von Herrn Gaik Nersessian (33) wurden Patienten nach Impella-Implantation und mit gleichzeitiger Impella- und ECMO-Therapie untersucht, bei der Impella zur Entlastung des linken Ventrikels eingesetzt wurde. Dabei wurde ein Überleben von 37 % festgestellt, das vergleichbar mit dem Gesamtüberleben nach ECMO-Implantation (38 %) ist. In der Gruppe der Impella-Therapie bei kardiogenem Schock waren nur 37 Patienten, in der Gruppe der ECMELLA-Therapie (gleichzeitige ECMO- und Impella-Therapie) nur 9 Patienten.

Aufgrund dieser kleinen Patientenzahl wurde in dieser Studie ein langfristiges Überleben nicht berechnet.

Langfristige Ergebnisse zur Therapie von kardiogenem Schock mittels Impella stehen noch aus. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema sind in Planung.

9. Literaturverzeichnis

- 1 Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ* 2008. 17 (Suppl 4): S41-7.
- 2 Muslem R, Caliskan K, Akin S, Yasar YE, Sharma K, Gilotra NA, Kardys I, Houston B, Whitman G, Tedford RJ, Hesselink DA, Bogers AJJC, Manintveld OC, Russell SD, Effect of age and renal function on survival after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol* 2017. 120(12): 2221-5.
- 3 Mohamedali B and Bhat G. The influence of pre-left ventricular assist device (LVAD) implantation glomerular filtration rate on long-term LVAD outcomes. *Heart Lung Circ* 2017. 26(11): 1216-23.
- 4 Majumder K, Spratt JR, Holley CT, Roy SS, Cogswell RJ, Liao K, John R. Impact of postoperative liver dysfunction on survival after left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 2017. 104(5): 1556-62.
- 5 Volkovicher N, Kurihara C, Critsinelis A, Kawabori M, Sugiura T, Manon M 2nd, Civitello AB, Morgan JA. Outcomes in patients with advanced heart failure and small body size undergoing continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Artif Organs* 2018. 21(1): 31-8.
- 6 Magnussen C, Bernhardt AM, Ojeda FM, Wagner FM, Gummert J, de By TMMH, Krabatsch T, Mohacsi P, Rybczynski M, Knappe D, Sill B, Deuse T, Blankenberg S, Schnabel RB, Reichenspurner H. Gender differences and outcomes in left ventricular assist device support: The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant* 2018. 37(1): 61-70.
- 7 Teigen LM, John R, Kuchnia AJ, Nagel EM, Earthman CP, Kealhofer J, Martin C, Cogswell R. Preoperative pectoralis muscle quantity and attenuation by computed tomography are novel and powerful predictors of mortality after left ventricular assist device implantation. *Circ Heart Fail* 2017. 10(9): e004069.
- 8 Pabst D, El-Banayosy, A Soleimani B, Brehm CE. Predictors of survival for nonhighly selected patients undergoing resuscitation with extracorporeal membrane oxygenation after cardiac arrest. *ASAIO J* 2018. 64(3):368-74.
- 9 Saeed D, Potapov E, Lofort A, Morchuis M, Schibilisky D, Zimpfer D, Riebandt J, Pappalardo F, Attisani M, Haneya A, Ramjankhan F, Donker D, Jorde U, Wieloch R, Ayala R, Tsyganenko D, Cremer J, Lichtenberg A, Gummert J. Transition from Short-Term to Durable Mechanical Circulatory Support Systems. Outcome and Patient Selection. *J Heart Lung Transplant* 2019. 38(4Suppl): S33-4.
- 10 Pitsis AA, Visouli AN, Vassilikos V, Ninios VN, Sfirakis PD, Mezilis NE, Dardas PS, Filippatos GS, Bougioukas GI, Kremastinos DT, Long JW. First human implantation of a new rotary blood pump: design of the clinical feasibility study. *Hellenic J Cardiol* 2006. 47(6): 368-76.

- 11 Annamalai A, Harada MY, Chen M, Tran T, Ko A, Ley EJ, Nuno M, Klein A, Nissen N, Noureddin M. Predictors of mortality in the critically ill cirrhotic patient: Is the model for end-stage liver disease enough? *J Am Coll Surg* 2017. 224(3): 276-82.
- 12 Critsinelis A, Kurihara C, Volkovicher N, Kawabori M, Sugiura T, Manon M, Wang S, Civitello AB, Morgan JA. MELD-XI scoring system to predict outcomes in patients who undergo LVAD implantation. *Ann Thorac Surg*, 2018. 106(2): 513-9.
- 13 Freundt M, Lunz D, Philipp A, Panholzer B, Lubnow M, Friedrich C, Rupprecht L, Hirt S, Haneya A. Impact of dynamic changes of elevated bilirubin on survival in patients on veno-arterial extracorporeal life support for acute circulatory failure. *PLoS One*, 2017. 12(10): e0184995.
- 14 Maxhera B, Albert A, Ansari E, Godehardt E, Lichtenberg A, Saeed D. Survival predictors in ventricular assist device patients with prior extracorporeal life support: selecting appropriate candidates. *Artif Organs* 2014. 38(9): 727-32.
- 15 Lebreton G, Pozzi M, Mastroianni C, Léger P, Pavie A, Leprince P. Extracorporeal life support as a bridge to bridge: a strategy to optimize ventricular assist device results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015. 48(5): 785-91.
- 16 Blandino Ortiz A, Lamanna I, Antonucci E, Pozzebon S, Dell'anna AM, Vincent JL, DE Backer D, Taccone FS. Altered liver function in patients undergoing veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy. *Minerva Anesthesiol* 2017. 83(3): 255 - 65.
- 17 Sern Lim, H. Baseline MELD-XI score and outcome from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support for acute decompensated heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016. 5(7): 82-8.
- 18 Shiga T, Kinugawa K, Hatano M, Yao A, Nishimura T, Endo M, Kato N, Hirata Y, Kyo S, Ono M, Nagai R. Age and preoperative total bilirubin level can stratify prognosis after extracorporeal pulsatile left ventricular assist device implantation. *Circ J* 2011. 75(1): 121-8.
- 19 Roth C, Schrutka L, Binder C, Kriechbaumer L, Heinz G, Lang IM, Maurer G, Koinig H, Steinlechner B, Niessner A, Distelmaier K, Goliash G. Liver function predicts survival in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation following cardiovascular surgery. *Crit Care* 2016. 20: 57.
- 20 Blumer V, Mendirichaga R, Hernandez GA, Zablah G, Chaparro SV. Sex-specific outcome disparities in patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices: a systematic review and meta-analysis. *ASAIO J* 2018. 64(4): 440-9.
- 21 Weymann A, Patil NP, Sabashnikov A, Mohite PN, García Sáez D, Amrani M, Bahrami T, De Robertis F, Wahlers T, Banner NR, Popov AF, Simon AR. Gender differences in continuous-flow left ventricular assist device therapy as a bridge to transplantation: a risk-adjusted comparison using a propensity score-matching analysis. *Artif Organs* 2015. 39(3): 212-9.

- 22 Han JJ, Chung J, Chen CW, Gaffey AC, Sotolongo A, Justice C, Ameer AE, Rame JE, Bermudez C, Acker MA, Atluri P. Different clinical course and complications in interagency registry for mechanically assisted circulatory support 1 (INTERMACS) patients managed with or without extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2018. 64(3): 318-22.
- 23 Pavasini R, Cirillo C, Campo G, Nobre Menezes M, Biscaglia S, Tonet E, Ferrari R, Patel BV, Price S. Extracorporeal circulatory support in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2017. 45(11): e1173-83.
- 24 Smith M, Vukomanovic A, Brodie D, Thiagarajan R, Rycus P, Buscher H. Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *Crit Care* 2017. 21(1): 45.
- 25 Dangers L, Brechot N, Schmidt M, Lebreton G, Hékimian G, Nieszkowska A, Besset S, Trouillet JL, Chastre J, Leprince P, Combes A, Luyt CE. Extracorporeal membrane oxygenation for acute decompensated heart failure. *Crit Care Med* 2017. 45(8): 1359-66.
- 26 Liao XZ, Zhou ZB, Cheng Z, Yang XY, Zhou X, Li BF, Feng X. The prognostic risk factors of ECMO in patients with cardiogenic shock: a retrospective cohort analysis. *Heart Surg Forum* 2017. 20(4): E170E177.
- 27 Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, Scherner M, Deppe AC, Sabashnikov A, Mader N, Choi YH, Wippermann J, Wahlers T. Lactate and lactate clearance as valuable tool to evaluate ECMO therapy in cardiogenic shock. *J Crit Care* 2017. 42: 35-41.
- 28 Swol J, Buchwald D, Strauch JT, Schildhauer TA, Ull C. Effect of body mass index on the outcome of surgical patients receiving extracorporeal devices (VV ECMO, pECLA) for respiratory failure. *Int J Artif Organs* 2017: doi: 10.5301/ijao.5000572.
- 29 Musci M, Loforte A, Potapov EV, Krabatsch T, Weng Y, Pasic M, Hetzer R. Body mass index and outcome after ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg* 2008. 86(4): 1236-42.
- 30 Lee WC, Fang CY, Chen HC, Chen CJ, Yang CH, Hang CL, Yip HK, Fang HY, Wu CJ. Associations with 30-day survival following extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction and profound cardiogenic shock. *Heart Lung* 2016. 45(6): 532-7.
- 31 Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesenti A, Pappalardo F. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc* 2013.15(3): 172-8.
- 32 Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, Naftel DC. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017. 36(10): 1080-6.
- 33 Nersesian G, Hennig F, Müller M, Mulzer J, Tsyganenko D, Starck C, Gromann T, Falk V, Potapov E, Schoenrath F. Temporary mechanical circulatory support for refractory heart failure: the German Heart Center Berlin experience. *Ann Cardiothor Surg* 2019. 8(1): 76-83.

Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

„Ich, Dmytro Tsyganenko, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Mittelfristige Überlebensprädiktoren bei Patienten, die ein linksventrikuläres Assist-System unmittelbar nach einer extrakorporalen Lebensunterstützung erhalten

Predictors of mid-term outcomes in patients undergoing implantation of a ventricular assist device directly after extracorporeal life support

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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) 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. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation

Tsyganenko D, Gromann TW, Schoenrath F, Mueller M, Mulzer J, Starck C, Krabatsch T, Stein J, Falk V, Potapov E.

Predictors of mid-term outcomes in patients undergoing implantation of a ventricular assist device directly after extracorporeal life support.

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2019;55(4):773-779.

Beitrag im Einzelnen

1. Erarbeitung der Fragestellung und Festlegung des Studiendesigns

- a. Recherche bereits vorhandener Veröffentlichungen zum Thema Ausgang und Todesprädiktoren bei Patienten nach separater LVAD-Implantation und ECMO-Unterstützung im Allgemeinen.
- b. Recherche und Auswertung der Veröffentlichungen zum Thema Todesprädiktoren bei Patienten nach LVAD-Implantation bei vorheriger ECMO-Unterstützung. Hiernach Erarbeitung der Fragestellung, die als solche bis zu dem Zeitpunkt nicht bearbeitet oder publiziert wurde.
- c. Auswahl von Patienten und sinnvollen primären Studienparametern in Supervision mit Herrn PD Dr. med. E. Potapov.
- d. Entschluss zur Durchführung einer retrospektiven Studie. Aus ethischen Aspekten ist eine prospektive Studie nicht möglich. Vorteile der auf das Deutsche Herzzentrum Berlin begrenzten Untersuchung sind die relativ hohe Patientenzahl (aufgrund insgesamt komplizierter Therapieverfahren) sowie die vorgegebenen Therapiestandards zur Patientenauswahl für LVAD-Implantation nach ECMO-Unterstützung.

2. Erhebung der Daten

- a. Hauptverantwortliche Zusammenstellung und Einschluss der Patienten mit linksventrikulärem Unterstützungssystem vom Typ HeartWare und Heartmate, die vor LVAD-Implantation eine ECMO-Unterstützung bekommen haben.
- b. Erfassung der Patientendaten bei ECMO-Implantation, 24 Stunden vor LVAD-Implantation und zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts.
- c. Ständige Aktualisierung der Nachsorgedaten der beteiligten Patienten, die im Beobachtungszeitraum in unserer Einrichtung oder in externen Krankenhäusern behandelt wurden, Komplikationen erlitten haben oder verstorben sind.

3. Statistische Analyse

Initiale statistische Auswertung durch Dmytro Tsyganenko einschließlich der univariaten Analyse (deskriptive Auswertung für kontinuierliche und binäre Daten), Chi-Squared-Test, Kaplan-Meier-Analyse. Die Überprüfung der Daten und ihrer Auswertung sowie die weitere multivariable logistische Analyse erfolgten durch Frau Julia Stein. Im Anschluss wurde die Fragestellung besprochen und ausformuliert.

4. Ergebnisse und klinische Relevanz

- a. Erstellung des Manuskripts in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. E. Potapov einschließlich Formatierung und graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven sowie Erstellung des Nomogramms zur Prognose der Überlebenschancen- für eine definierte Patientengruppe.
- b. Eigenständiges Einreichen des Manuskripts als „corresponding author“ und eigenständige Bearbeitung der Reviewer-Kommentare.
- c. Die erhobenen Daten wurden im Verlauf der multizentrischen VAD-Studie (9) zum großen Teil mit derselben Fragestellung übernommen.
- d. Die Rolle der meisten Überlebensparameter, die in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurden, wurde in der multizentrischen VAD-Studie (9) bestätigt.
- e. Die in der vorliegenden Arbeit aufgezeigten Parameter sind nur orientierend und auf keinen Fall entscheidungsführend.
- f. Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit lag darauf, die potenziell modifizierbaren Parameter, die der Mortalität zuzuweisen sind, zu definieren und mit ihrer Optimierung die allgemeinen Überlebenschancen verbessern zu können.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List 2018

Kategorie "Surgery": Rank 24 von 203

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"SURGERY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 203 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Surgery	6,432	10.668	0.034070
2	ANNALS OF SURGERY	50,355	9.476	0.066690
3	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,436	8.578	0.027310
4	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,660	8.272	0.030730
5	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	24,285	7.163	0.050970
6	ENDOSCOPY	10,604	6.381	0.016780
7	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	21,132	6.155	0.023430
8	BRITISH JOURNAL OF SURGERY	23,178	5.586	0.028920
9	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	29,599	5.261	0.036950
10	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME	46,190	4.716	0.042700
11	NEUROSURGERY	29,096	4.605	0.020730
12	TRANSPLANTATION	24,971	4.593	0.032780
13	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS	16,806	4.450	0.031030
14	ARTHROSCOPY-THE JOURNAL OF ARTHROSCOPIC AND RELATED SURGERY	17,057	4.433	0.021140
15	Bone & Joint Journal	5,865	4.301	0.024380
16	LIVER TRANSPLANTATION	10,513	4.159	0.013840
17	CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH	38,592	4.154	0.036010

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	JOURNAL OF NEUROSURGERY	36,001	4.130	0.027880
19	DISEASES OF THE COLON & RECTUM	13,467	4.087	0.012990
20	PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	35,448	3.946	0.032890
21	Journal of NeuroInterventional Surgery	4,407	3.925	0.011860
22	ANNALS OF THORACIC SURGERY	36,145	3.919	0.040630
23	Hepatobiliary Surgery and Nutrition	719	3.911	0.002230
24	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	17,156	3.847	0.026410
25	World Journal of Emergency Surgery	1,217	3.798	0.002700
26	Surgery for Obesity and Related Diseases	6,229	3.758	0.014270
27	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	28,017	3.681	0.050930
28	EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY	9,293	3.642	0.012760
29	Digestive Endoscopy	2,548	3.640	0.006320
30	OBESITY SURGERY	12,860	3.603	0.019200
31	TRANSPLANT INTERNATIONAL	4,868	3.526	0.009180
32	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	2,855	3.502	0.012700
33	Aesthetic Surgery Journal	3,384	3.480	0.006110
34	SURGERY	19,969	3.476	0.027140
35	EJSO	8,540	3.379	0.016660
36	Journal of Trauma and Acute Care Surgery	8,770	3.377	0.028620
37	LASERS IN SURGERY AND MEDICINE	5,244	3.262	0.003720

Druckvorlage der ausgewählten Publikation

Publikationsquelle

European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2019 Apr 1;55(4):773-779.

doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy351>

Lebenslauf

Persönliche Daten

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

Publikationsliste

Originalarbeiten

Originalarbeiten als Erstautor

1. **Tsyganenko D**, Gromann TW, Schoenrath F, Mueller M, Mulzer J, Starck C, Krabatsch T, Stein J, Falk V, Potapov E.
Predictors of mid-term outcomes in patients undergoing implantation of a ventricular assist device directly after extracorporeal life support.
European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2018;55(4):773-779.
Impact Factor: 3.847

Originalarbeiten als Koautor

1. Mueller M, Hoermandinger C, Richter G, Mulzer J, **Tsyganenko D**, Krabatsch T, Starck C, Stein J, Schoenrath F, Falk V, Potapov E.
Retrospective 1-year outcome follow-up in 200 patients supported with HeartMate 3 and HeartWare left ventricular assist devices in a single centre.
European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2020:first published online Apr 16.
Impact Factor: 3.847
2. Pedde D, Soltani S, Stein J, **Tsyganenko D**, Muller M, Schonrath F, Falk V, Potapov EV.
Impact of preoperative atrial fibrillation on thromboembolic events and pump thrombosis in long-term left ventricular assist device therapy.
European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2020;57(2):325-30.
Impact Factor: 3.847
3. Nersesian G, Hennig F, Müller M, Mulzer J, **Tsyganenko D**, Starck C, Gromann T, Falk V, Potapov E, Schoenrath F.
Temporary mechanical circulatory support for refractory heart failure: the German Heart Center Berlin experience.
Annals of Cardiothoracic Surgery 2019;8(1):76-83.
Impact Factor: 0.0

Vorträge mit publiziertem Abstract

Vorträge mit publiziertem Abstract als Erstautor

1. **Tsyganenko D**, Hennig F, Kaufmann F, Starck C, Falk V, Müller M, Krabatsch T, Potapov E.
Extracorporeal life support (ECLS) has been applied increasingly in recent years in patients suffering from cardiogenic shock. If myocardial recovery does not occur, ECLS becomes a bridge to decision with subsequent left ventricular assist device (LVAD) implantation.
47th Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (DGTHG),
Leipzig, 17.-20.02.2018.
Thoracic and Cardiovascular Surgeon 2018;66(Suppl. 2):S91.
2. **Tsyganenko D**, Hennig F, Kaufmann F, Starck C, Schönath F, Falk V, Müller M, Krabatsch T, Potapov E.
Predictors for early and midterm outcome after bridge to left ventricular assist device by extracorporeal life support.
47th Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (DGTHG),
Leipzig, 17.-20.02.2018.
Thoracic and Cardiovascular Surgeon 2018;66(Suppl. 2):S38-39.
3. **Tsyganenko D**, Hennig F, Kaufmann F, Starck C, Schönath F, Falk V, Müller M, Krabatsch T, Potapov E.
Predictors for Right Ventricular Failure After Bridge to Left Ventricular Assist Device by Extracorporeal Life Support.
38th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT),
Nice, France, 11.-14.04.2018.
Journal of Heart and Lung Transplantation 2018;37(4 Suppl):S86-87.
4. **Tsyganenko D**, Potapov EV, Kaufmann FC, Falk V, Krabatsch TN, Schönath F.
Predictors of Early and Mid-Term Outcomes After Bridge to Left Ventricular Assist Device by Extracorporeal Life Support.
In: Abstractbook of the 54th Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons; 2018 Jan 27-31; Fort Lauderdale, Florida; 2018: 192.

Vorträge mit publiziertem Abstract als Koautor

1. Saeed D, Potapov E, Loforte A, Morchius M, Schibilsky D, Zimpfer D, Riebandt J, Pappalardo F, Attisani M, Haneya A, Ramjankhan F, Donker D, Jorde U, Wieloch R, Ayala R, **Tsyganenko D**, Cremer J, Lichtenberg A, Gummert J.
Transition from Short-Term to Durable Mechanical Circulatory Support Systems. Outcome and Patient Selection. On Behalf of ECMO-VAD Study Group.
39th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT),
Orlando, Florida (USA), 03.-06.04.2019.
Journal of Heart and Lung Transplantation 2019;38(4 Suppl):S33-4.

Danksagung

Zuallererst möchte ich meinen Eltern danken. Sie haben immer an mich geglaubt und mich in allem unterstützt, ohne sie wäre das, was ich bisher erreicht habe, niemals möglich gewesen. Ihnen verdanke ich, wo ich heute stehe.

Besonders danke ich Herrn PD Dr. med. Evgenij Potapov, meinem Mentor und Oberarzt, der mich die ganze Zeit ausnahmslos unterstützt hat, viel für meine Weiterbildung getan hat und von dem ich während meiner Dienste auf der Intensivstation viel lernen konnte.

Auch danke ich Frau Julia Stein für die statistischen Berechnungen sowie für ihre Einführungen in die wichtigsten statistischen Themen und ihre geduldigen Erklärungen.

Und zuletzt danke ich natürlich Herrn Prof. Dr. med. Volkmar Falk, der mir all die lehrreichen Jahre im Deutschen Herzzentrum ermöglicht hat.

Es wird mir immer viel bedeuten, sie kennengelernt und mit ihnen gearbeitet zu haben.