

AUS DER ABTEILUNG FÜR THORAXCHIRURGIE
PROF. DR. MED. HANS-STEFAN HOFMANN

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*AUFTRETEN UND KONSEQUENZ THORAKALER BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN
BEI PATIENTEN MIT VENOVENÖSER EXTRAKORPORALER
MEMBRANOXYGENIERUNG*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Laura Sommerauer

2020

AUS DER ABTEILUNG FÜR THORAXCHIRURGIE
PROF. DR. MED. HANS-STEFAN HOFMANN

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*AUFTRETEN UND KONSEQUENZ THORAKALER BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN
BEI PATIENTEN MIT VENOVENÖSER EXTRAKORPORALER
MEMBRANOXYGENIERUNG*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Laura Sommerauer

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Müller

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
2 Grundlagen der Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)	9
2.1 Aufbau und Prinzip der ECMO	9
2.2 Management während der ECMO	14
2.3 Antikoagulation.....	16
2.4 Indikationen für die ECMO	18
2.5 Kontraindikationen für die ECMO.....	18
2.6 Risiken und Komplikationen.....	19
3 Zielsetzung und Fragestellung	20
4 Patienten und Methodik	21
4.1 Studiendesign und Datenerhebung.....	21
4.2 Patientenauswahl und Einteilung in Patientengruppen.....	22
4.3 Übersicht der erhobenen Parameter	23
4.4 Statistische Analyse	24
5 Ergebnisse	25
5.1 Gesamtes Patientenkollektiv	25
5.1.1 Patientencharakteristika.....	27
5.1.2 Therapiebezogene Daten	28
5.1.3 Überleben und Todesursache.....	30
5.2 Patienten mit vv-ECMO und Blutungskomplikationen.....	31
5.2.1 Patientencharakteristika.....	31
5.2.2 Überleben und Todesursache.....	34
5.3 Patienten mit vv-ECMO und thorakalen Blutungskomplikationen.....	35
5.3.1 Patientencharakteristika.....	36
5.3.3 Therapiebezogene Daten	38
5.3.4 Überleben und Todesursache.....	42

5.4	Patienten mit vv-ECMO und TCH-OP's	44
5.4.1	Patientencharakteristika.....	44
5.4.2	Indikation der Operation.....	48
5.4.3	Art der Thorax-Operation.....	53
5.4.4	Postoperative Komplikationen	55
5.4.5	Überleben und Todesursache.....	56
6	Diskussion	59
7	Zusammenfassung.....	70
8	Literaturverzeichnis	73
9	Anhang.....	83
9.1	Publikationen.....	83
9.1.1	Publikation im Zentralblatt für Chirurgie.....	83
9.1.2	Publikation in Annals of Thoracic Surgery	90
9.2	Selbstständigkeitserklärung	97
9.3	Danksagung	
9.4	Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Aktivierte Gerinnungszeit (Activated clotting time)
ALF	Acute lung failure
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CVVHF	Continuous Venovenous Hemodiafiltration
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FFP	Fresh Frozen Plasma
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Hb	Hämoglobin
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
LIS	Lung Injury Score (nach Murray)
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck (Positive endexpiratory pressure)
PIP	Beatmungsspitzenruck (peak inspiratory pressure)
PTT	Partielle Thromboplastinzeit (Partial thromboplastin time)

SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SvO ₂	Gemischtenvenöse Sauerstoffsättigung
TK	Thrombozytenkonzentrat
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
VATS	Video-assistierte Thorakoskopie („Video Assisted Thoracoscopic Surgery“)

1 Einleitung

Seit den 1970er Jahren werden Verfahren zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und akutem Lungenversagen eingesetzt (1). Grundlage der respiratorischen Insuffizienz ist eine schwere, diffuse Schädigung des Lungenparenchyms, die entweder durch systemische Erkrankungen (z.B. Sepsis, Schock) oder Erkrankungen primär an der Lunge (z.B. Pneumonie, Thoraxtrauma, Inhalationstrauma, Aspiration) hervorgerufen werden kann. Die Akutform des Lungenversagens ist das „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS). Das ARDS wurde seit 1994 nach der „American-European-Consensus Conference on ARDS“ definiert und 2012 von der „Berlin Definition“ der „European Society of Intensive Care Medicine“ unterstützt von der „American Thoracic Society“ und der „Society of Critical Care Medicine“ abgelöst. Die Berlin Definition präzisiert ARDS als akuten Beginn innerhalb einer Woche, bilateralen, diffusen Infiltraten im Röntgen-Thorax (nicht erklärbar durch Pleuraerguss, Atelektasen oder malignen Veränderungen) und reduziertem Horowitz-Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), wobei die respiratorische Insuffizienz nicht Folge einer kardialen Ursache oder Volumenüberschuss sein darf (2–4). Trotz Fortschritten in der Intensivmedizin ist das akute Lungenversagen weiterhin mit einer hohen Letalität von ca. 40-70%, basierend auf dem Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung sowie dem Grad der Hypoxämie, verbunden (5–8). Die konventionelle Therapie des Lungenversagens sieht eine lungenprotektive Beatmung, eine permissive Hyperkapnie (Tolerierung von $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$, solange $\text{pH} > 7,2$), eine Lagerungstherapie (Bauchlagerung), möglichst eine Negativbilanzierung und die gezielte medikamentöse Behandlung (Steroide, inhalatives NO) vor (9).

Durch die Hochfrequenzoszillation (HFO) kann die O_2 -Aufnahme alternativ ebenfalls verbessert werden, sie trägt jedoch weniger zur CO_2 -Eliminierung bei. Um den pulmonalen Gasaustausch (O_2 -Aufnahme, CO_2 -Elimination) effizient zu sichern, werden Patienten bei Versagen der konventionellen Therapie mit veno-venösen ECMO-Systemen behandelt, bis sich die Lunge wieder erholt hat („bridge-to-recovery“) oder eine Lungentransplantation („bridge-to-transplantation“) erfolgen kann.

Die ECMO-Therapie konnte anfangs nur geringe Erfolge in der Behandlung der respiratorischen Insuffizienz verzeichnen, wurde aber aufgrund moderner, technischer

Entwicklungen wie Zentrifugalpumpen und Heparin-beschichteten Systemen sicherer in der Anwendung (10). Während zu Beginn nur Überlebensraten von ca. 10% und keine Unterschiede zwischen ECMO- und konventioneller Therapie beschrieben wurden, können inzwischen Überlebensraten von circa 60-70% verschiedener ECMO-Zentren weltweit mit signifikanten Vorteilen gegenüber der konservativen Therapie berichtet werden (11–14).

Allerdings werden sowohl in der Literatur als auch nach Beobachtungen im eigenen Patientengut am ECMO-Zentrum des Universitätsklinikums Regensburg trotz der technischen Weiterentwicklungen der ECMO-Systeme immer noch schwerwiegende Komplikationen verzeichnet. Insbesondere eine hohe Anzahl an Blutungskomplikationen während der ECMO-Unterstützung wird in der Literatur beschrieben (14–18). Diese Blutungskomplikationen werden am ehesten durch die zusätzliche Notwendigkeit einer systemischen Antikoagulation zur Reduzierung des Risikos für Oxygenatorthrombosen, Thrombosierung des extrakorporalen Kreislaufs sowie tiefe Beinvenenthrombose und dem potenziellen Abfall der Thrombozytenzahl sowie der Schädigung ihrer Funktion durch den Kontakt zu Fremdoberflächen der extrakorporalen Zirkulation verursacht. Diese spontanen Blutungskomplikationen, vor allem die thorakalen Blutungen, bedürfen häufig einer operativen Intervention mit den entsprechenden Risiken und möglichen postoperativen Komplikationen.

Die Inzidenz von thorakalen Blutungskomplikationen und thoraxchirurgischen Operationen bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und vv-ECMO sowie deren Morbidität und Letalität im Krankenhaus sollen in dieser retrospektiven Analyse genauer betrachtet werden. Durch die Ergebnisse erhoffen wir uns ein besseres intensivmedizinisches Management während der ECMO-Therapie und eine Optimierung notwendiger thoraxchirurgischer Eingriffe in dieser speziellen Situation implementieren zu können.

2 Grundlagen der Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)

Es gibt verschiedene Arten der extrakorporalen Lungen- und Kreislaufunterstützungssysteme:

- Interventional Lung Assist (iLA; auch PECLA = pumpless extracorporeal lung assist genannt): ein pumpenfreies, arteriovenöses Verfahren zur extrakorporalen CO₂-Elimination.
- veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (va-ECMO): ein pumpengetriebenes Verfahren zur Unterstützung der Herz- und Lungenfunktion.
- veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (vv-ECMO): ein pumpengetriebenes Verfahren, bei dem venöses Blut in einem Oxygenator mit Sauerstoff angereichert und somit der lebensnotwendige Gasaustausch der Lunge bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz aufrechterhalten wird.

Die va-ECMO unterscheidet sich von der vv-ECMO durch den Rücktransport des Blutes nach der Oxygenierung ins arterielle System und dient somit neben dem respiratorischen Support auch der kardialen Unterstützung.

Bei nicht ausreichender respiratorischer oder kardialer Unterstützung während vv- oder va-ECMO-Therapie kann durch eine zusätzliche, dritte Kanüle auf eine veno-veno-arterielle ECMO (vva-ECMO) bzw. veno-arterio-venöse ECMO (vav-ECMO) aufgerüstet werden.

Aufgrund der Fragestellung und Patientenanalyse mit respiratorischer Insuffizienz wird im Folgenden hauptsächlich auf die vv-ECMO eingegangen.

2.1 Aufbau und Prinzip der ECMO

Extrakorporale Unterstützungssysteme bestehen heutzutage aus einer Pumpe (Zentrifugalpumpe/Axialpumpe), einem Oxygenator, meist bestehend aus einer plasmaresistenten Poly-Methyl-Penten-Diffusionsmembran, und einem Schlauchsystem. Weitere Bestandteile können ein Wärmeaustauscher oder eine Blasenfalle sein. Alle Komponenten sind antithrombotisch beschichtet. Die Pumpe

muss eine Batterie mit einer Akkulaufzeit von mindestens einer Stunde im Falle eines Stromausfalls beinhalten. Die Elemente der ECMO werden auf einer fahr- oder tragbaren Konsole montiert, die neben dem Patientenbett aufgestellt oder direkt daran angebracht wird (9,10,19–21).

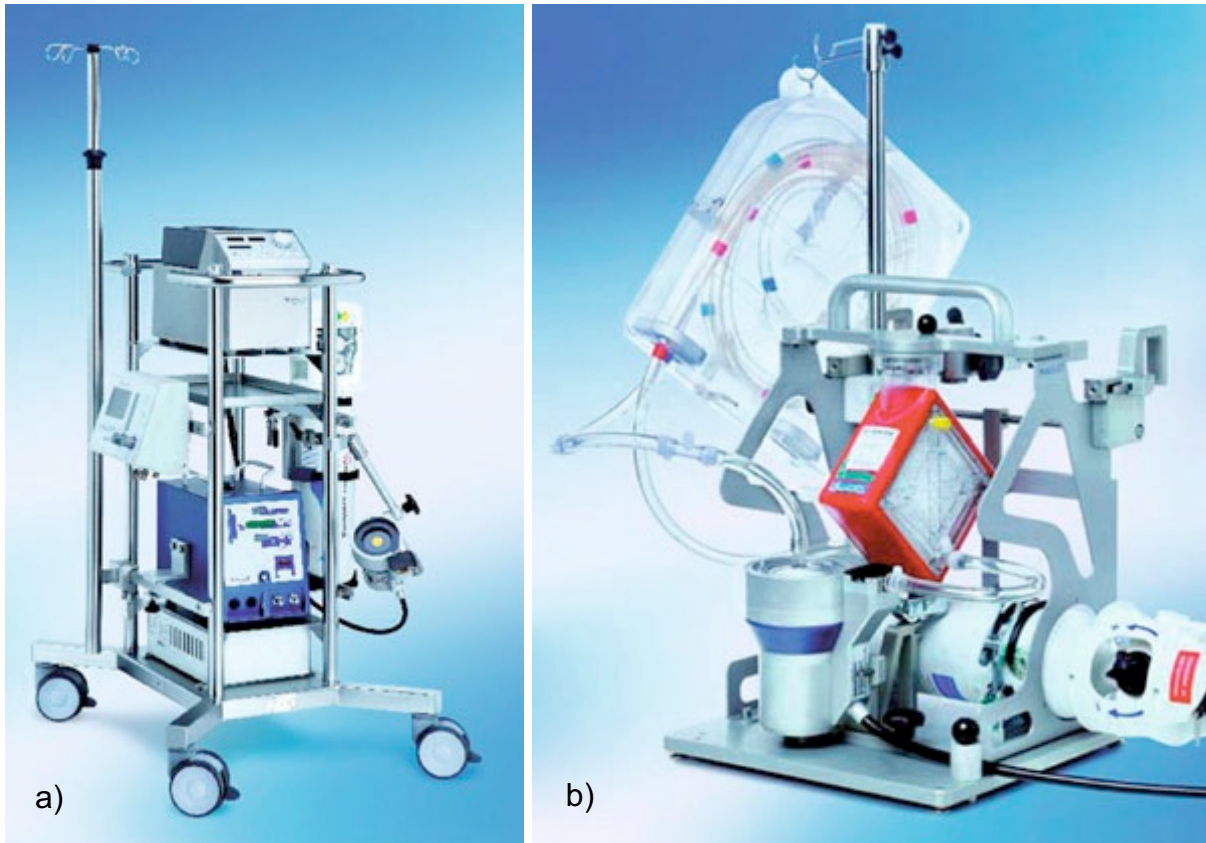


Abbildung 1: a) ECMO auf fahrbarer Konsole; b) tragbares System (9)

Zwei wichtige Kenngrößen der ECMO-Systeme für die Aufrechterhaltung des Gasaustausches sind:

- Der „Rated Flow“, auch „Oxygenierungskapazität des Oxygenators“, ist definiert als diejenige Flussrate, bei der venöses Blut ($S_vO_2 = 75\%$, Hb 12 mg/dl) komplett oxygeniert werden kann ($S_aO_2 = 95\%$). Die meisten Oxygenatoren besitzen „Rated Flow“-Maximalwerte von ca. 7l/min, das bedeutet, dass das Blut vollständig mit O_2 gesättigt werden kann, solange der ECMO-Fluss unter diesem Wert liegt.

- „Sweep Gas“ ist die zugeführte Gasmenge, die bei der vv-ECMO aus 100% Sauerstoff besteht. „Sweep Gas“ kontrolliert die CO₂-Abgabe, die sowohl im Oxygenator wie auch in der Lunge selbst aufgrund ihrer besseren Löslichkeit gegenüber O₂ effektiver ist als die O₂-Aufnahme. Die CO₂-Clearance ist abhängig von den Oxygenatoreigenschaften, das bedeutet, dass eine Erhöhung der Membranoberfläche oder eine Steigerung des Gasflusses zwar die CO₂-Elimination, nicht aber die O₂-Aufnahme verbessern kann (9,19,21,22).

Die Kanülierung für die extrakorporale Unterstützung erfolgt meist in Seldinger-Technik. Standardmäßig wird bei vv-ECMO-Systemen venöses Blut über eine 21 – 23 French durchmessende Kanüle aus der rechten V. femoralis drainiert, zum Oxygenator geleitet, dort oxygeniert und decarboxyliert und anschließend über eine 15-19 French Kanüle in die rechte V. jugularis geleitet (Abb. 2a). Dabei soll der Abstand zwischen der drainierenden Kanüle und der zurückleitenden Kanüle möglichst groß gewählt werden, um eine Rezirkulation zu vermeiden.

Anstelle von zwei Kanülen kann zur besseren Mobilisierung des Patienten auch eine einzelne Doppellumenkanüle (Avalon Lab, Rancho Dominguez, CA) in die V. jugularis interna implantiert werden (20,23). Hierbei wird Blut von der V. cava superior und inferior drainiert und nach Durchlaufen des extrakorporalen Systems dem rechten Vorhof zugeführt (22,24). Ein weiterer Vorteil der Doppellumenkanüle ist die Tatsache, dass nur ein großes Gefäß kanüliert werden muss, wodurch die Gefahr möglicher Blutungen an der Kanülierungsstelle minimiert werden kann (Abb. 2b).

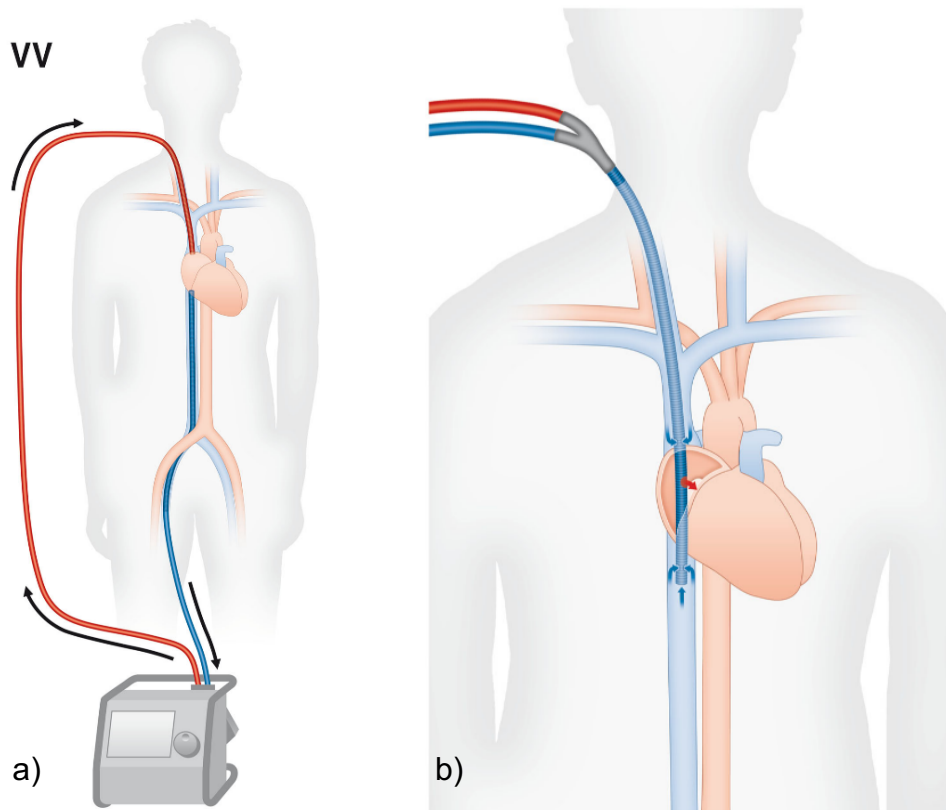


Abbildung 2: Prinzip vv-ECMO a) ECMO mit zwei Kanülen und b) ECMO mit einer bikavalen Doppellumenkanüle (1)

Da im untersuchten Patientenkollektiv dieser Studie bei manchen Patienten eine Umstellung des veno-venösen Systems auf ein veno-arterielles oder ein veno-arterio-venöses System notwendig war, werden im Folgenden zusätzlich das va- und vav-ECMO-System dargestellt:

Bei der va-ECMO wird das Blut aus dem rechten Vorhof via Kanülierung der V. femoralis oder V. jugularis drainiert, durchläuft die extrakorporale Zirkulation zur Oxygenierung und wird dem Körper anschließend über die ipsilaterale A. femoralis wieder zugeführt (Abb. 3). Dadurch wird das Herz durch Vorlast-Verringerung entlastet und ein ausreichender Blutfluss im arteriellen Gefäßsystem sichergestellt (10,24).

VA

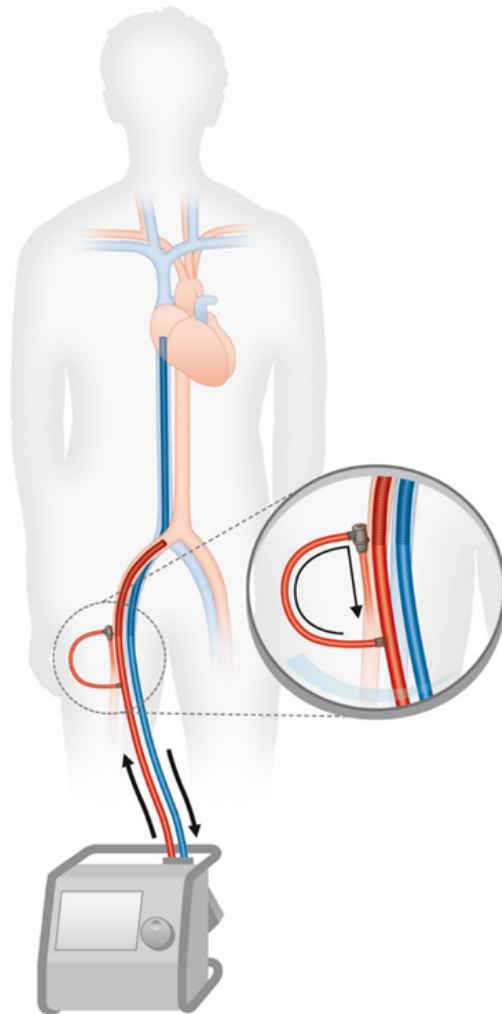


Abbildung 3: Veno-arterielle ECMO (24)

Bei der vav-ECMO wird das Blut aus dem rechten Vorhof drainiert, im extrakorporalen Kreislauf oxygeniert und über zwei Kanülen dem Körper zugeführt. Hierfür wird das oxygenierte Blut beim Verlassen des ECMO-Geräts durch ein Y-Verbindungsstück in zwei Schläuche aufgeteilt: Einer führt über die ipsilaterale A. femoralis retrograd in die Aorta zur kardialen Unterstützung, der andere Schlauch leitet das Blut durch das venöse System in den rechten Vorhof (Abb. 4).

Indiziert ist diese Art der ECMO (vav-ECMO) bei begleitendem Herz- und Lungenversagen mit der Notwendigkeit einer kardialen und respiratorischen Unterstützung. Patienten mit vv-ECMO bei respiratorischer Insuffizienz, die sekundär ein kardiales Versagen erleiden, können durch eine zusätzliche arterielle Kanüle von einem Zwei-Kanülen- auf ein Drei-Kanülen-System aufgerüstet werden. Tritt bei Patienten, die aufgrund kardialen Versagens bereits eine va-ECMO-Therapie erhalten,

sekundär eine respiratorische Insuffizienz auf, z.B. bei Lungenödem oder Pneumonie, kann zur zusätzlichen Lungenunterstützung eine weitere venöse Kanüle implantiert werden.

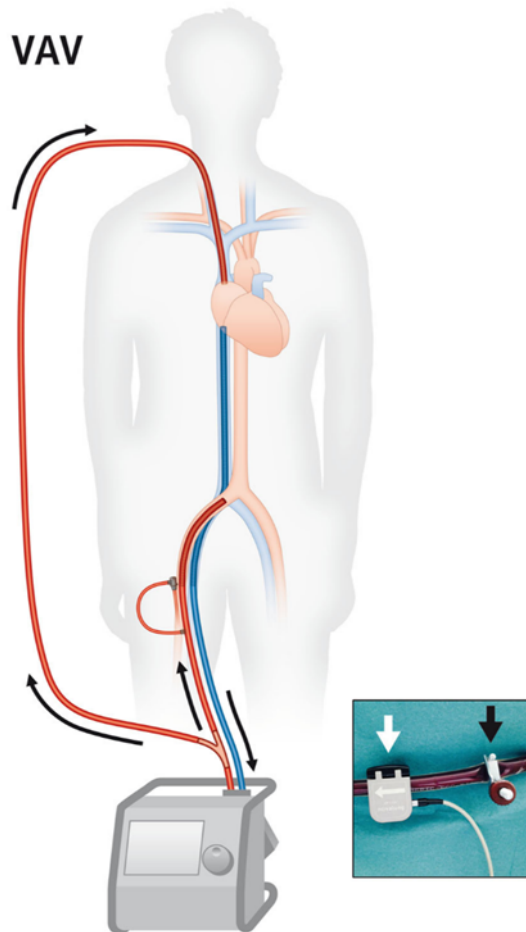


Abbildung 4: Veno-arterio-venöse ECMO (24)

2.2 Management während der ECMO

Die ECMO Parameter werden je nach Patient individuell eingestellt, um eine physiologische O₂-Aufnahme und CO₂-Elimination gewährleisten zu können. Dies kann gemäß der „Extracorporeal Life Support Organization“ (ELSO) bei einem Blutfluss von 120ml/kg/min für Neugeborene und 60-80ml/kg/min für Erwachsene erreicht werden. Dafür werden ein maximaler Sog von 300mmHg und ein maximaler Perfusionspumpendruck von 400mmHg empfohlen. Der Blutfluss soll auf das niedrigst mögliche Level für eine ausreichende Unterstützung eingestellt werden. Das Erreichen

von SaO_2 (arterielle Sauerstoffsättigung) $> 80\%$ und SvO_2 (gemischtvenöse Sauerstoffsättigung) $> 70\%$ definiert einen adäquaten Blutfluss für eine volle Unterstützung.

Kanülengröße und Pumpeneigenschaften bestimmen die maximale Leistung der ECMO-Systeme (10). Diese liegt meist bei ca. 3-4,5l/min. Der Gasaustausch soll dem eines physiologischen Metabolismus entsprechen (O_2 -Zufuhr Neugeborene 6ml/kg/min, Kinder 4-8ml/kg/min, Erwachsene 3ml/kg/min), um den Patienten stabilisieren zu können. Da sich der Gasaustausch auch auf den pH-Wert und Säure-Basen-Haushalt des Körpers auswirkt, sind engmaschige pH-Kontrollen notwendig (9,19,22).

Während einer vv-ECMO Therapie wird nur die Lungenfunktion des Patienten ersetzt ohne eine zusätzliche kardiale Unterstützung. Somit ist der Patient auf seine eigene Herz-Kreislauffunktion angewiesen. Unterstützend können Medikamente und Infusionen gegeben werden, um die kardiale Funktion zu gewährleisten.

Das Beatmungsmanagement an ECMO soll lungenprotektiv gehalten werden: Atemfrequenz, Tidalvolumen (< 6 ml/kg Idealkörpergewicht), Beatmungsspitzen- druck (PIP; „peak inspiratory pressure“; < 25 cmH₂O) und FiO_2 („fraction of inspired oxygen“; deutsch: inspiratorische Sauerstoffkonzentration; $< 30\%$) werden reduziert. Der PEEP („positive endexpiratory pressure“; deutsch: positiver endexpiratorischer Druck) wird meist zwischen 5-15 cmH₂O eingestellt (19,20,22,25).

Da Blutungen die häufigsten Komplikationen während einer ECMO-Therapie darstellen, ist ein entsprechendes Management diesbezüglich sehr wichtig. Zu Blutungskomplikationen kann es aufgrund der therapiebedingten Antikoagulation, Thrombozytopenie oder den mit der Kanülierung von großen Gefäßen verbundenen Risiken führen. Treten Blutungskomplikationen auf, wird laut ELSO empfohlen die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wieder auf ein physiologisches Level zu bringen. Hierfür kann mittels Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten (TK) eine ausreichend hohe Thrombozytenzahl ($> 100.000/\mu\text{l}$) erreicht werden. Zudem soll die Antikoagulation mithilfe von Fresh Frozen Plasma (FFP), antifibrinolytischer Medikation und der Gabe spezieller Gerinnungsfaktoren auf niedrigere ACT- („activated clotting time“; deutsch: aktivierte Gerinnungszeit) oder PTT- („partial thromboplastin time“; deutsch: partielle Thromboplastinzeit) Werte eingestellt werden. Hierfür kann für kurze Zeit auch komplett auf Heparin verzichtet werden (16,18–20,25).

Da das Weglassen von Heparin das Risiko für eine Thrombenbildung aufgrund der Kontaktfläche zwischen Blut und Fremdmaterial im ECMO-System steigert, stellen sogenannte „tip-to-tip“ Heparin-beschichtete Systeme das Mittel der Wahl dar: die systemische Antikoagulation kann reduziert und gegebenenfalls sogar kurzzeitig pausiert werden, wobei sich das Risiko auf Thrombenbildung gleichzeitig in Grenzen hält (19).

2.3 Antikoagulation

Patienten an extrakorporalen Unterstützungssystemen (engl. „extracorporeal life support“; ECLS) bedürfen einer therapiebedingten Antikoagulation, da die künstlichen Oberflächen der ECLS-Geräte keine Endothelauskleidung besitzen und somit thrombogen sind (10). Es kommt zur Thrombozytenadhäsion, Thrombenbildung und Aktivierung des Gerinnungssystems (26). Nach den Empfehlungen der ELSO wird unfraktioniertes Heparin als Bolus (50-100 Units pro kg) zum Zeitpunkt der Kanülierung und kontinuierlich als Infusion während der ECLS-Therapie verabreicht. Zur Überwachung der Heparinisierung dienen die ACT oder PTT. Die ACT sollte während der extrakorporalen Therapie ca. dem 1,5-fachen des Normwerts (120-140 Sekunden) entsprechen (9,19,27).

Die PTT (Normwert 20-38 Sekunden) ist zur Kontrolle einer Heparintherapie weiter verbreitet als die ACT. Die Ziel-PTT sollte ca. das 1,5-fache des Normwerts betragen. Bei einem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen wird eine niedrigere PTT durch Reduzierung oder kurzzeitigem Aussetzen der Antikoagulation von 40-50 Sekunden angestrebt (14,16,20,22,23,25,28)

Patienten mit ECLS-Therapie leiden als Folge ihrer Grunderkrankung, verabreichten Medikamenten oder dem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen in extrakorporalen Systemen häufig an einer Thrombozytopenie (Anzahl der Thrombozyten < 150.000/ μ l). Blutungskomplikationen können bei einer Thrombozytenzahl < 20.000/ μ l spontan auftreten. Vorbeugend werden TK's transfundiert und die Plättchenzahl möglichst über 80.000/ μ l gehalten (19).

Selten tritt eine Thrombozytopenie als Folge der Heparinisierung auf, man spricht dann von Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT). Lebensgefährlich kann die HIT II werden, bei der es zu einer Immunreaktion mit Ausbildung von Antikörpern gegen an

Plättchenfaktor 4 gebundenes Heparin kommt. Über den gebildeten Antikörper werden die Thrombozyten aktiviert, es kommt zur Thrombozytenaggregation. Die HIT II ist definiert als starker Abfall der Thrombozytenzahl und multiplen arteriellen und venösen Thromben. In diesem Fall dürfen Patienten kein Heparin bekommen und die Antikoagulation muss gewechselt werden; meist wird zunächst Argatroban verwendet (9,19).

Extrakorporale Systeme sind mit „tip-to-tip“ Oberflächenbeschichtungen meist aus Heparin oder anderen Polymeren verfügbar, um die Biokompatibilität der Fremdoberfläche zu erhöhen und dadurch das Risiko der Thrombenbildung zu minimieren. Trotz der Oberflächenbeschichtungen ist eine systemische Antikoagulation immer noch notwendig, bei unkontrollierbaren Blutungen kann jedoch vorübergehend darauf verzichtet werden (9,19,22).

2.4 Indikationen für die ECMO

Die Indikation für eine vv-ECMO-Therapie ist bei Lungenversagen mit hoher Mortalitätsrate und Nichtansprechen der konventionellen Therapie gegeben. Dies ist der Fall, wenn nach Ausreizen der bestmöglichen konventionellen Therapie (optimierte mechanische Beatmung, negative Flüssigkeitsbilanzierung, Lagerungstherapie) immer noch eine lebensbedrohliche, therapierefraktäre Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg) vorliegt. Der Quotient aus $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (= arterieller Sauerstoffpartialdruck im Blut / inspiratorische Sauerstoffkonzentration) beschreibt den sogenannten Horowitz- oder Oxygenierungs-Index, der die Fähigkeit der Lunge, das durch sie fließende Blut mit O_2 aufzusättigen, wiedergibt. Die S3-Leitlinie zur invasiven Beatmung und dem Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz der deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin empfiehlt „den Einsatz der veno-venösen ECMO bei Patienten mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie nur als Rescue-Therapie“ (29). Gemäß den Empfehlungen der ELSO soll eine ECMO-Therapie bei einem Mortalitätsrisiko von 50% in Erwägung gezogen werden und ist bei einem Mortalitätsrisiko von 80% indiziert.

Als dringliche vv-ECMO-Indikation wird ein Horowitz-Index < 100 mmHg ($\text{FiO}_2 = 1,0$) bei nicht möglicher, lungenprotektiver Beatmung angesehen. Eine Notfall-Indikation liegt bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60$ mmHg ($\text{FiO}_2 = 1,0$; PEEP = 20 cmH₂O) bzw. nicht beherrschbarer respiratorischer Azidose ($\text{pH} < 7,15$) vor (9,19,20,23).

Die vv-ECMO-Therapie kann demnach als „bridge-to-recovery“ bzw. „bridge-to-transplantation“ Strategie bezeichnet werden, welche die Organfunktion solange ersetzt, bis entweder eine Erholung der Lunge erreicht oder eine Lungentransplantation möglich ist (22,24).

2.5 Kontraindikationen für die ECMO

Kontraindikationen sind meist als relativ anzusehen. Die Möglichkeiten und Chancen der Therapie müssen für jeden Patienten individuell mit den potenziell lebensgefährlichen Risiken des Verfahrens abgewogen werden. Bei einer nicht therapierbaren Grunderkrankung oder einer anderen schwerwiegenden

Patientensituation, die selbst nach Erholung der Lungenfunktion keinen Ausblick auf ein normales Leben gibt, ist von einer relativen Kontraindikation auszugehen. Bei Patienten mit terminaler Lungenerkrankung ohne Ausblick auf Erholung oder Lungentransplantation ist die Therapie ebenfalls kontraindiziert (24). Schwere Begleiterkrankungen, wie Leber- oder Nierenversagen, können die Prognose soweit verschlechtern, dass auch hier eine Therapie gut abgewogen werden muss.

Blutungskomplikationen und Patienten nach Trauma mit vorbestehenden Blutungen galten lange Zeit als Kontraindikation aufgrund der therapiebedingt notwendigen Antikoagulation (24,30,31). Einige Studien bewiesen jedoch, dass auch in diesen Situationen eine vv-ECMO-Therapie mit entsprechend angepasstem Management möglich sein kann. So wurden beispielsweise anfangs Heparin-freie Systeme eingesetzt, die Blutungsursachen effektiv behandelt (Transfusionen, operativ, medikamentös) und anschließend erstmals niedrigdosiert Heparin gegeben, um eine Thrombenbildung zu verhindern (18,32–34).

2.6 Risiken und Komplikationen

Da es sich bei extrakorporalen Lungenunterstützungssystemen um invasive Methoden handelt, sind diese häufig mit potenziell gravierenden Risiken und Komplikationen assoziiert.

Die Komplikationen können einerseits in Kanülen-assoziierte, vaskuläre Komplikationen, wie zum Beispiel Gefäßverletzung und Blutung bei der Kanülierung, Thrombosen oder Embolien sowie Ischämie oder Kompartmentsyndrom eingeteilt werden. Andererseits unterscheidet man ECMO-bedingte Risiken, die entweder technischer Art sein können (Gerinnelbildung im System, Oxygenatorthrombose, Hämolyse, Diskonnektion und Kanülendislokation) oder zu systemischen Auswirkungen auf den Patienten führen können. Hierzu zählen Blutungen (im Operationsgebiet, an der Kanülierungsstelle sowie vor allem zerebrale, pulmonale und gastrointestinale Blutungen), Thrombozytendepletion, eventuell Aktivierung der Gerinnungs- und Inflammationskaskaden und erhöhtes Risiko für eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (17,20,35).

Zu Beginn der Entwicklung von ECMO-Systemen wurden hauptsächlich lebensbedrohliche Blutungskomplikationen aufgrund der therapiebedingten

Antikoagulation in der Literatur beschrieben (13,18). Nach den technischen Weiterentwicklungen, die eine erhöhte Biokompatibilität der ECMO-Systeme und daher eine geringere systemische Antikoagulation bedingen, sind letale Blutungen seltener geworden (34). Trotzdem treten bei ECMO-Patienten immer noch eine erhöhte Blutungsneigung und schwerwiegende Blutungskomplikationen auf. Laut ELSO stellen Blutungen, vor allem an der Kanülierungsstelle und im Operationsgebiet, die häufigsten Komplikationen an ECMO dar (19).

Neben Blutungskomplikationen können andere ECMO-assoziierte Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration (CVVHF), bakterielle Pneumonie, Aspirationspneumonie, Sepsis und Leberversagen (15).

Eine Bettlägerigkeit der Patienten an ECMO resultiert in erschwerter Mobilisierung und Physiotherapie. Eine einzelne doppeläufige Kanüle, die für die Implantation in die V. jugularis interna vorgesehen ist, soll die Mobilität der Patienten steigern, verringert dadurch jedoch das Pumpvolumen der ECMO-Systeme (9,24,36,37).

3 Zielsetzung und Fragestellung

Aufgrund der therapiebedingten Antikoagulation und dem direkten Kontakt des Blutes zu Fremdmaterial besteht während der ECMO-Therapie ein erhöhtes lokales, aber auch systemisches Blutungsrisiko, teils mit der Notwendigkeit einer therapeutischen, operativen Intervention. Auf Grundlage der Beobachtungen im eigenen Patientenkollektiv mit vv-ECMO und aufgetretenen Blutungskomplikationen, insbesondere intrathorakal, werden folgende Fragestellungen in dieser retrospektiven Analyse untersucht:

- Auftreten von Blutungskomplikationen bei Patienten mit vv-ECMO-Therapie
- Auftreten und Konsequenz von thorakalen Blutungskomplikationen bei Patienten mit vv-ECMO-Therapie
- Auswirkungen auf die Morbidität bzw. Letalität der Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen

- Indikation für eine thoraxchirurgische Operation (TCH-OP) bei Patienten mit vv-ECMO-Therapie
- Analyse der postoperativen Komplikations- (v.a. thorakale Nachblutungen) und Letalitätsrate nach TCH-OP bei vv-ECMO-Therapie

4 Patienten und Methodik

4.1 Studiendesign und Datenerhebung

Die Studiendaten wurden retrospektiv aus prospektiv erhobenen Daten des Regensburger ECMO-Registers analysiert. In einer Excel-Tabelle des ECMO-Registers wurden alle Patienten von Dezember 2010 bis Dezember 2016 dokumentiert, die im Universitätsklinikum Regensburg eine vv-ECMO-Therapie erhalten haben. Einige für diese Studie relevante Parameter wurden noch in die Excel-Tabelle ergänzt. Dafür wurde das stationäre SAP-Programm benutzt und die Daten aus Arztbriefen der Abteilung für Thoraxchirurgie sowie den Intensivstationen des Universitätsklinikums Regensburg entnommen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg genehmigt. Eine Aufklärung der Patienten war nicht erforderlich, da sich die Datenerhebung auf routinemäßig gewonnene klinische Parameter stützt.

4.2 Patientenauswahl und Einteilung in Patientengruppen

Im Zeitraum vom Dezember 2010 bis Dezember 2016 erhielten 418 Patienten mit respiratorischer Insuffizienz eine vv-ECMO im Universitätsklinikum Regensburg. Das gesamte Patientenkollektiv wurde anschließend in mehrere Untergruppen unterteilt:

- Patienten mit vv-ECMO und Blutungskomplikationen
- Patienten mit vv-ECMO und thorakalen Blutungskomplikationen
- Patienten mit vv-ECMO und TCH-OP's aufgrund einer thorakalen Blutung

Um die Ergebnisse dieser Patientengruppen mit vv-ECMO-Patienten, die keine (thorakalen) Blutungen hatten, sowie Patienten, die keine thoraxchirurgische operative Intervention infolge eines Hämatothorax benötigten, vergleichen zu können, wurden außerdem folgende Patientenvergleichsgruppen gebildet:

- Patienten ohne Blutungskomplikationen
- Patienten ohne thorakale Blutungskomplikationen
- Patienten mit Blutungskomplikationen, aber nicht thorakal
- Patienten ohne TCH-OP
- Patienten mit TCH-OP, aber nicht aufgrund eines Hämatothorax

Blutungskomplikationen wurden definiert als ein klinisch relevanter Abfall der Hämoglobinkonzentration mit der Notwendigkeit von Transfusionen sowie interventioneller bzw. operativer Therapie. Ab einem Hb < 8g/dL war eine Transfusion von EK's indiziert.

4.3 Übersicht der erhobenen Parameter

Tabelle 1: Übersicht der erhobenen Parameter

Patientencharakteristika

Geschlecht
Alter
BMI
SOFA-Score
LIS
CVVHF

Krankenhausaufenthalt

Erkrankungsbeginn
Aufnahme UKR
Intubation
ECMO-Beginn
ECMO-Ende
Extubation
Intensivaufenthalt
Verlegung von Intensivstation
Entlassung UKR
Tod (Zeitpunkt des Todes im Krankenhaus)

Therapiebezogene Daten

ECMO-Indikation
ECMO-Dauer
ECMO-System
Komplikationen während ECMO
Überleben
Todesursache

Antikoagulation

Medikamentöse Antikoagulation
Wechsel der Antikoagulation
Auftreten einer HIT

Laborparameter

HB: ein Tag prä sowie ein Tag post ECMO-Implantation
Quick (%): ein Tag prä sowie ein Tag post ECMO-Implantation
PTT: ein Tag prä sowie ein Tag post ECMO-Implantation
Thrombozytenzahl: ein Tag prä sowie ein Tag post ECMO-Implantation
Summe transfundierter Erythrozytenkonzentrate
Summe transfundierter Fresh Frozen Plasma
Summe transfundierter Thrombozytenkonzentrate

Angaben zur ECMO & Kanülierung

Art der Kanülierung und Kanülierungsprobleme
Kanülierte Gefäße
Kanülengröße [Fr]
Dekanülierung und Probleme

4.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten wurde mit Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) sowie mit IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Patienteneigenschaften wurden mithilfe deskriptiver Statistik beschrieben. Der T-Test wurde verwendet um normalverteilte, metrische Daten zu vergleichen und der Chi-Quadrat-Test wurde für nominalskalierte (kategorische) Variablen verwendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Kategoriale Variablen wurden in absoluten Häufigkeiten (n) und in Prozentangaben (%) mit einer Nachkommastelle bzw. als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (25. bis 75. Interquartilsabstand) angegeben.

5 Ergebnisse

5.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Die Verteilung in die oben genannten Subgruppen ist in Abb. 5 dargestellt. Von den insgesamt 418 eingeschlossenen Patienten traten bei 97 Patienten (Gruppe 1; 23,2%) Blutungskomplikationen auf. Dabei handelte es sich bei 40 Patienten (Gruppe 3; 41,2%) um thorakale Blutungskomplikationen. Eine Operation benötigten 108 Patienten (25,8%), davon waren 32,4% (n=35;) thoraxchirurgische Eingriffe. In 24 der 35 thoraxchirurgischen Patienten (Gruppe 6; 68,6%) waren thorakale Blutungskomplikationen die Indikation für eine thoraxchirurgische Operation (s. Abb. 6).

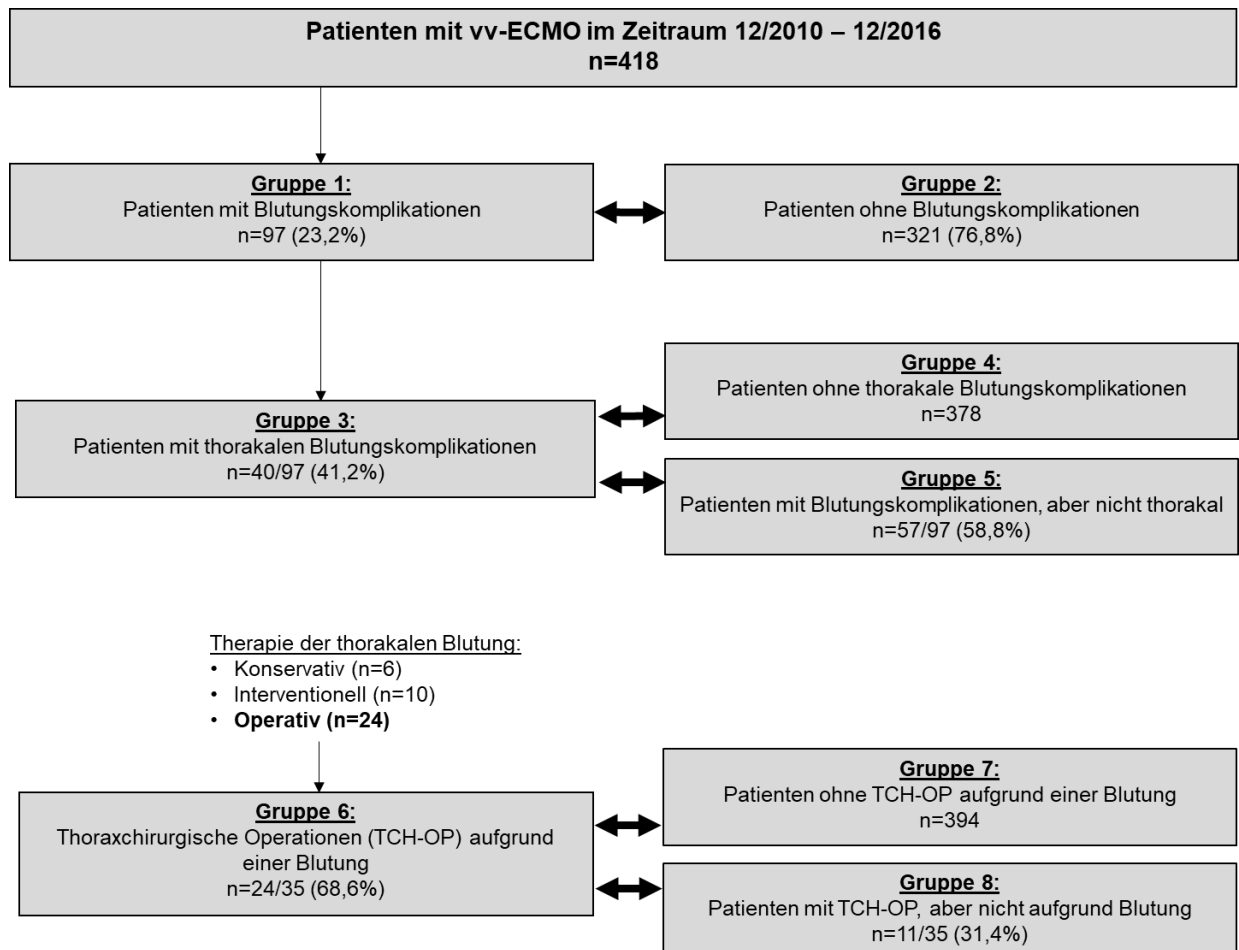


Abbildung 5: Auftreten von (thorakalen) Blutungskomplikationen und TCH-OP's bei Patienten mit vv-ECMO-Therapie und Aufteilung in entsprechende Patienten- sowie Vergleichsgruppen

Abbildung 6 zeigt die durchgeführten therapeutischen, thoraxchirurgischen Interventionen der Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen. Die thorakalen Blutungen wurden in 6 Patienten konservativ, in 10 Patienten interventionell und in 24 Patienten mittels einer TCH-OP behandelt. Insgesamt mussten 108 Patienten des gesamten Patientenkollektivs operiert werden, davon benötigten 35 Patienten eine TCH-OP. In 24 der 35 thoraxchirurgischen Patienten mit TCH-OP stellte eine intrathorakale Blutung die OP-Indikation dar.

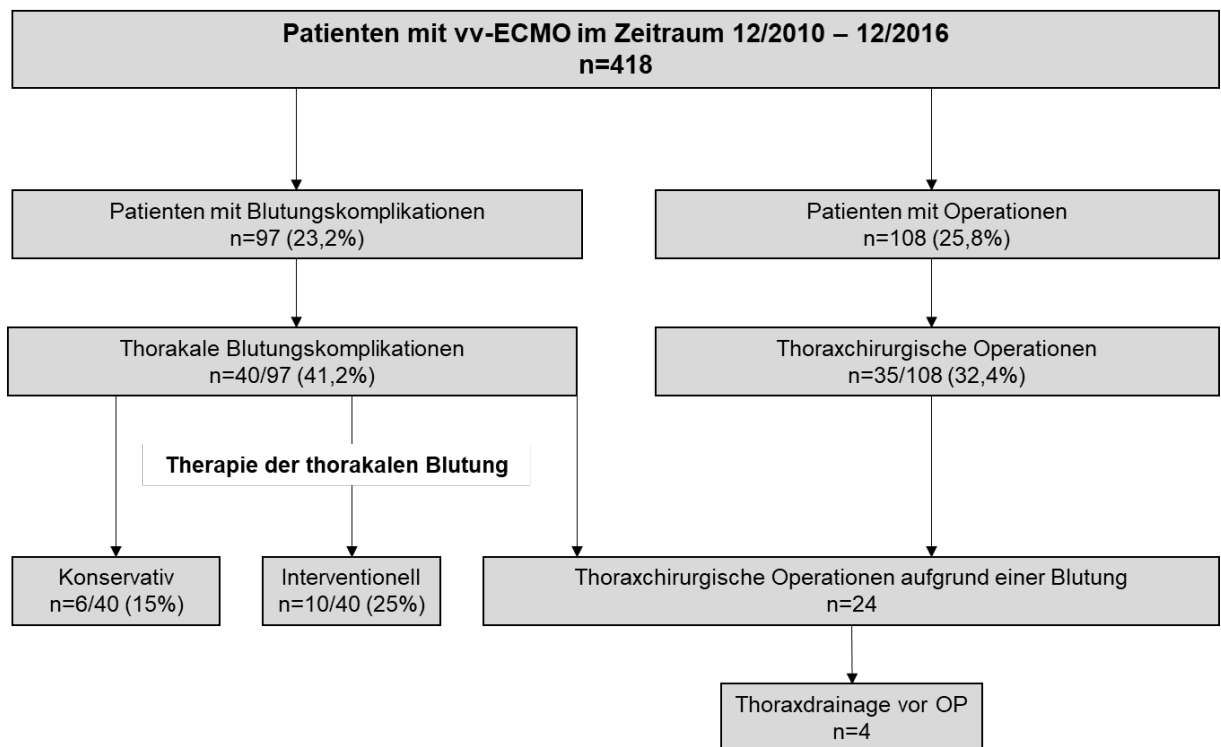


Abbildung 6: Thoraxchirurgische Versorgung des Patientenkollektivs

5.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 2: Patientencharakteristika des gesamten Patientenkollektivs

Patientencharakteristika	Alle ECMO Patienten (n=418)
Männliches Geschlecht	285 (68,2)
Alter (Jahre)	50 ± 16,5
BMI	30 ± 9,3
SOFA-Score	11,9 ± 3,9
LIS	3,3 ± 0,5
Krankenhausaufenthalt bis Entlassung (Tage)	34,8 ± 29,6
Dauer ECMO-Implantation bis Entlassung (Tage)	31,4 ± 27
ECMO-Dauer (Tage)	11,3 ± 11
ECMO-Indikation	
Bakterielle Pneumonie	160 (38,3)
Virale Pneumonie	62 (14,8)
Aspirationspneumonie	28 (6,7)
ALF postoperativ	78 (18,7)
ALF posttraumatisch	41 (9,8)
ALF nach Chemotherapie	12 (2,9)
ALF ohne Trauma	28 (6,7)
Sonstige Ursache	9 (2,2)

Daten dargestellt als Häufigkeiten (%) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung

Insgesamt 418 Patienten (285 männlich, 133 weiblich) erhielten in dem o.g. Zeitraum eine vv-ECMO. Das mittlere Alter betrug 50 ± 16,5 Jahre (Spannweite 0,5 bis 82,7 Jahre). Der SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment-Score: Beurteilung der Organdysfunktion intensivmedizinischer Patienten und ihrem Mortalitätsrisiko), sowie der LIS (Lung Injury-Score nach Murray: Analyse des Schweregrades von Lungenversagen) wurden vor Implantation der ECMO für jeden Patienten evaluiert (s. Tab. 2).

Die mittlere Zeit an ECMO aller Patienten betrug 11,3 ± 11 Tage. Die Krankenhausaufenthaltsdauer von Aufnahme am UKR bis Entlassung waren 34,8 ± 29,6 Tage und die Dauer von der ECMO-Implantation bis zur Entlassung betrug 31,4 ± 27 Tage. Die häufigste Indikation für eine vv-ECMO war die Pneumonie (n=250; 59,8%), die sich in bakterielle (n=160/250; 64%), virale (n=62/250; 24,8%) und

Aspirationspneumonie (n=28/250; 11,2%) aufteilt. Ein akutes postoperatives Lungenversagen (n=78; 18,7%) war die zweithäufigste Indikation, gefolgt von akutem Lungenversagen nach Trauma (n=41; 9,8%), ohne Trauma (n=28; 6,7%), nach Chemotherapie (12; 2,9%) und sonstigen Gründen (n=9; 2,2%; s. Tab. 2).

Die Anzahl der mit vv-ECMO behandelten Patienten pro Jahr ist in Abb. 7 dargestellt. Im Durchschnitt erhielten 68,3 Patienten pro Jahr eine vv-ECMO am UKR.

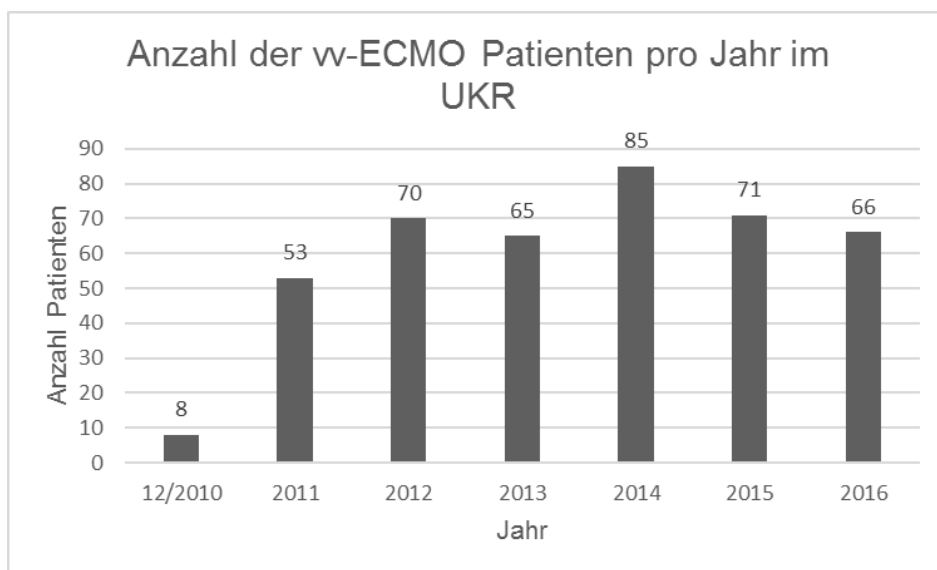


Abbildung 7: Verteilung der Patienten mit vv-ECMO pro Jahr von Dezember 2010 bis Dezember 2016 im UKR

5.1.2 Therapiebezogene Daten

Die systemische Antikoagulation erfolgte in 413 Patienten (98,8%) mit Heparin, in drei Patienten (0,7%) mit Argatroban, ein Patient erhielt Clexane (0,2%) und bei einem Patienten (0,2%) musste zunächst auf Antikoagulation verzichtet werden, der dann aber im Verlauf bei klinischem Verdacht auf eine HIT auf Argatroban eingestellt wurde. Acetylsalicylsäure (ASS) wurde zusätzlich drei Patienten (0,7%) verabreicht. Ein Wechsel der Antikoagulation war in den meisten Fällen (n=366; 87,6%) nicht notwendig. 43 Patienten (10,3%) wurden auf Argatroban, je drei Patienten (0,7%) auf Clexane und Arixta und zwei Patienten (0,5%) auf Heparin umgestellt. Zu einem Patienten (0,2%) liegen keine Daten über eine mögliche Umstellung der

Antikoagulation vor. Eine laborchemisch bestätigte HIT Typ II trat in zwei Patienten (0,5%) auf.

Während der ECMO-Therapie benötigten 266 Patienten (63,6%) eine Transfusion von EK's (Spannweite 0 bis 91), 106 Patienten (25,4%) erhielten FFP's (Spannweite 0 bis 137) und 93 Patienten (22,2%) wurden TK's (Spannweite 0 bis 22) verabreicht.

Bei 334 Patienten (79,9%) wurde zur Drainage des Blutes die V. femoralis, bei 82 Patienten (19,6%) die V. jugularis und bei je einem Patienten (je 0,2%) der rechte Vorhof sowie die A. femoralis kanüliert. Für den Rückfluss des Blutes aus dem extrakorporalen System zurück in den Körper wurde in 350 Patienten (83,7%) die V. jugularis, in 40 Patienten (9,6%) die V. femoralis, in 24 Patienten (5,7%) die V. subclavia, drei Mal (0,7%) der rechte Vorhof und ein Mal (0,2%) die A. femoralis kanüliert. Von den Patienten mit Drainage sowie Rückfluss des Blutes über die V. jugularis erhielten 77 Patienten eine Avalon-Doppellumenkanüle.

Die Kanülierung verlief in 359 Fällen (85,9%) problemlos. Ein ungewöhnlich hoher Materialverbrauch bei problematischer ECMO-Anlage trat in 31 Fällen (7,4%) auf. Die Punktion gestaltete sich in 19 Fällen (4,5%) als schwierig und verlief in neun Fällen (2,2%) mit erhöhtem Blutverlust. Zur Dekanülierung liegen in 113 Fällen (27%) keine Angaben vor. Bei 299 Patienten (71,5%) war es möglich, die ECMO-Kanülen zu ziehen und anschließend das Gefäß zu komprimieren, während bei 6 Patienten (1,4%) die Kanülen offen chirurgisch entfernt wurden. In 291 (69,6%) Fällen verlief die Dekanülierung problemlos, zu hohem Blutverlust kam es bei sieben Patienten (1,7%) und sechs Mal (1,4%) traten Nachblutungen nach der Kanülenentfernung auf. Eine notfallmäßige, chirurgische Faszien-spaltung bei Ischämie des Beines war einmal (0,2%) erforderlich.

Ein Wechsel des veno-venösen auf ein veno-arterielles ECMO-System war bei vier Patienten und auf ein veno-arterio-venöses ECMO-System bei fünf Patienten mit kardialem Versagen notwendig. Von diesen neun Patienten mit Systemwechsel verstarben sieben (77,8%). Die beiden Überlebenden wurden beide auf das veno-arterio-venöse System umgestellt.

5.1.3 Überleben und Todesursache

Von den 418 mit vv-ECMO behandelten Patienten konnten 317 (75,8%) von der ECMO entwöhnt werden (266 Überlebende + 51 Verstorbene nach der ECMO-Explantation). Während der ECMO-Behandlung verstarben 101 (101/418; 24,2%) Patienten im Krankenhaus, meist bei Multiorganversagen (n=40/152; 26,3%), respiratorischer Insuffizienz (n=33/152; 21,7%) oder septischem Kreislaufversagen (n=25/152; 16,4%). Von den Patienten, die erfolgreich entwöhnt wurden, starben 51 (51/317; 16%) Patienten nach der ECMO-Explantation noch im Verlauf ihres stationären Krankenhausaufenthaltes. 266 Patienten (266/418; 63,6%) überlebten und wurden aus dem Krankenhaus entlassen. Die Letalität im Krankenhaus betrug 36,4% (n=152/418; s. Tab. 3).

Tabelle 3: Überleben und Todesursachen des gesamten Patientenkollektivs mit vv-ECMO

Überleben & Todesursachen	Alle ECMO-Patienten (n=418)
Überleben (aus KH entlassen)	266 (63,6)
Letalität im KH	152 (36,4)
Tod an ECMO	101 (66,4)
Tod nach ECMO-Explantation	51 (33,6)
Todesursache im KH	
Multiorganversagen (MOV)	40 (26,3)
Respiratorische Insuffizienz	33 (21,7)
Septisches Kreislaufversagen	25 (16,4)
Andere zerebrale Ursache	22 (14,5)
Niedrige Herzleistung	13 (8,6)
Blutung	6 (3,9)
Therapieeinstellung	5 (3,3)
Intestinale Ischämie	3 (2)
Lungenembolie	2 (1,3)
Hirntrauma	2 (1,3)
Zerebrale Hypoxie	1 (0,7)

KH=Krankenhaus

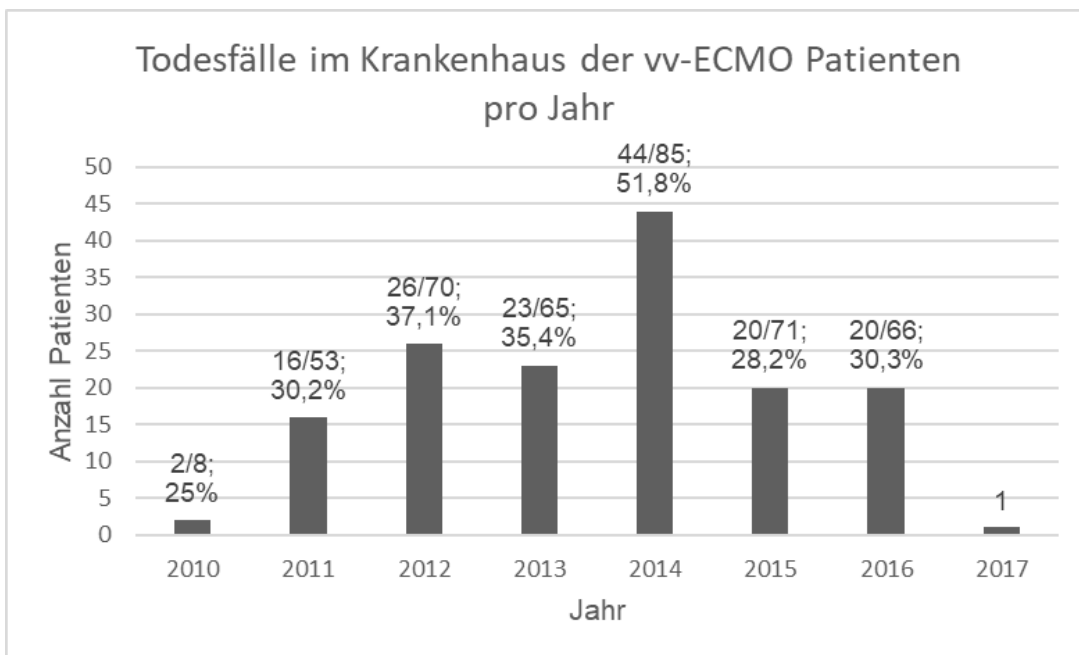


Abbildung 8: Todesfälle im Krankenhaus der vv-ECMO Patienten pro Jahr

Zusätzlich wurde der Zusammenhang von kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CVVHF) und der Krankenhausletalität bei ECMO-Patienten analysiert: Insgesamt 255 Patienten benötigten keine CVVHF, davon konnten 185 (72,5%) aus dem Krankenhaus entlassen werden und 70 (27,5%) starben vor ihrer Entlassung. Vor der ECMO erhielten 86 Patienten eine CVVHF, davon überlebten 41 (47,7%) bis zur Entlassung und 45 (52,3%) verstarben im Krankenhaus. 77 Patienten benötigten während der ECMO eine CVVHF, davon wurden 40 (51,9%) entlassen und 37 (48,1%) verstarben noch im Krankenhaus. Eine zusätzlich notwendige CVVHF bei ECMO-Patienten ist mit einer signifikant höheren Krankenhausletalität assoziiert ($p=0,000$).

5.2 Patienten mit vv-ECMO und Blutungskomplikationen

5.2.1 Patientencharakteristika

Blutungskomplikationen traten bei 97 (23,2%) von 418 Patienten auf. Die meisten Blutungskomplikationen waren thorakal ($n=40$; 41,2%) lokalisiert, gefolgt von diffusen ($n=21$; 21,6%), zerebralen ($n=14$; 14,4%), oralen ($n=6$; 6,2%), gastrointestinalen ($n=6$; 6,2%), retroperitonealen ($n=6$; 6,2%) und lokalen (Kanülierungsstelle; $n=4$; 4,1%) Blutungen.

Tabelle 4: Patientencharakteristika der Patienten mit (Gruppe 1) und ohne (Gruppe 2) Blutungskomplikationen im Vergleich

Patientencharakteristika	Gruppe 1 (n=97)	Gruppe 2 (n=321)	p-Wert
Männliches Geschlecht	70 (72,2)	215 (67)	0,336
Alter (Jahre)	51,4 ± 14,5	49,6 ± 17,1	0,317
BMI	39,9 ± 8,3	30 ± 9,6	0,883
SOFA-Score	12,4 ± 3,4	11,5 ± 4	0,037
LIS	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,5	0,776
Krankenhausaufenthalt bis Entlassung	47,9 ± 41	31,8 ± 25,5	0,012
Dauer ECMO-Implantation bis Entlassung	45,7 ± 39,9	28,2 ± 21,8	0,005
ECMO-Dauer	16,6 ± 14,5	9,7 ± 9,2	0,000
ECMO-Indikation			
Bakterielle Pneumonie	38 (39,2)	122 (38)	
Virale Pneumonie	13 (13,4)	49 (15,3)	
Aspirationspneumonie	6 (6,2)	22 (6,9)	
ALF postoperativ	18 (18,6)	60 (18,7)	
ALF posttraumatisch	10 (10,3)	31 (9,7)	
ALF nach Chemotherapie	4 (4,1)	8 (2,5)	
ALF ohne Trauma	4 (4,1)	24 (7,5)	
Sonstige Ursache	4 (4,1)	5 (1,6)	

Der mittlere BMI der Patienten mit Blutungskomplikationen ist im Vergleich zu den Patienten ohne Blutungskomplikationen während vv-ECMO zwar höher, jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,883$). Der SOFA-Score ist bei Patienten mit Blutungskomplikationen signifikant höher als bei Patienten ohne Blutungskomplikationen ($p=0,037$; s. Tab. 4).

Statistisch signifikant waren auch die unterschiedliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes ($p=0,001$), die Zeitdauer von der ECMO-Implantation bis zur Entlassung ($p=0,000$) sowie die ECMO-Dauer in Tagen ($p=0,000$). Patienten mit Blutungskomplikationen benötigten eine längere ECMO-Therapie und haben eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer.

Transfusionen von EK's erhielten 78 (80,4%) der 97 Patienten mit Blutungskomplikationen (Mittelwert EK: 9,8; Spannweite 0 bis 91), FFP's benötigten 48 (49,5%; Mittelwert FFP: 5,5; Spannweite 0 bis 73) und TK's 36 Patienten (37,1%; Mittelwert TK: 1,7; Spannweite 0 bis 22).

Von den 321 Patienten ohne Blutungskomplikationen an ECMO erhielten 188 (58,6%) Patienten Transfusionen von EK's (Mittelwert: 3,1; Spannweite 0 bis 30), 58 (18,1%) Patienten bekamen FFP's (Mittelwert: 2,9; Spannweite 0 bis 137) und 57 (17,8%) Patienten benötigten TK's (Mittelwert: 0,6; Spannweite 0 bis 21).

Die Mittelwerte der Patienten mit und ohne Blutungskomplikationen unterscheiden sich signifikant für alle Transfusionsarten (EK: $p=0,000$; FFP: $p=0,061$; TK: $p=0,011$).

5.2.2 Überleben und Todesursache

Tabelle 5: Überleben und Todesursachen im Krankenhaus der Patienten mit (Gruppe 1) und ohne (Gruppe 2) Blutungskomplikationen im Vergleich

Überleben und Todesursache	Gruppe 1 (n=97)	Gruppe 2 (n=321)	p-Wert
Überleben	50 (51,5)	216 (67,3)	
Letalität im Krankenhaus	47 (48,5)	105 (32,7)	0,005
Tod an ECMO	32 (68,1)	69 (65,7)	
Tod nach ECMO-Explantation	15 (31,9)	36 (34,3)	
Todesursache			
MOV	12 (25,5)	27 (25,7)	
Respiratorische Insuffizienz	11 (23,4)	22 (21)	
Septisches Kreislaufversagen	6 (12,8)	19 (18,1)	
Andere zerebrale Ursache	8 (17)	14 (13,3)	
Niedrige Herzleistung	3 (6,4)	10 (9,5)	
Blutung	1 (2,1)	5 (4,8)	
Therapieeinstellung	3 (6,4)	2 (1,9)	
Intestinale Ischämie	0 (0)	3 (2,9)	
Lungenembolie	0 (0)	2 (1,9)	
Hirntrauma	1 (2,1)	1 (1)	
Zerebrale Hypoxie	2 (4,3)	0 (0)	

Von der ECMO konnten 65 (67%) der 97 Patienten mit Blutungskomplikationen entwöhnt werden (s. Tab. 5). 32 Patienten (33%) verstarben während der ECMO-Therapie. Von den Patienten, die erfolgreich entwöhnt wurden, verstarben 15 (15/65; 23,1%) nach der ECMO-Explantation noch im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes. Ca. 51,5% (50/97) der Patienten überlebten und konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden. Die Letalität im Krankenhaus der Patienten mit Blutungskomplikationen betrug 48,5% (n=47/97).

Den 97 Patienten mit Blutungskomplikationen während vv-ECMO stehen 321 Patienten ohne Blutungskomplikationen gegenüber. 216 (67,3%) der 321 Patienten überlebten und wurden aus dem Krankenhaus entlassen, 105 (32,7%) starben im Krankenhaus. Die Letalität im Krankenhaus der Patienten ohne

Blutungskomplikationen (32,7%) ist somit signifikant ($p=0,005$) geringer als die Letalität der Patienten mit Blutungskomplikationen (48,5%).

5.3 Patienten mit vv-ECMO und thorakalen Blutungskomplikationen

Bei 40 (41,2%) der 97 Patienten mit Blutungskomplikationen während ECMO traten die Blutungen thorakal auf. Die Gruppe der 40 Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen (Gruppe 3) wurde mit zwei anderen Patientengruppen verglichen (s. Abb. 9):

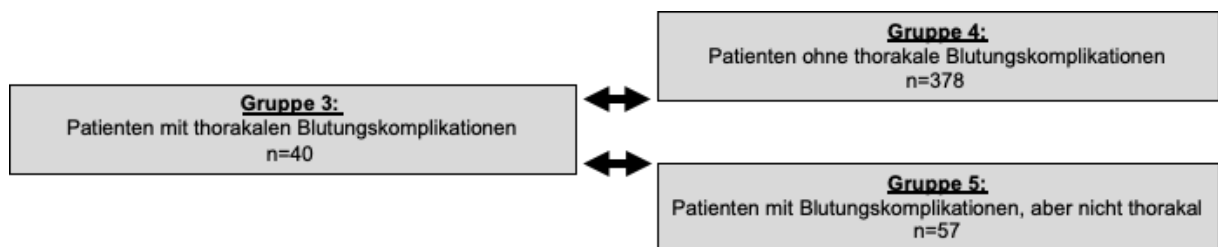


Abbildung 9: Vergleichsgruppen der Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen

Die nicht-thorakalen Blutungen der Gruppe 5 waren diffus ($n=21$), zerebral ($n=14$), oral ($n=6$), gastrointestinal ($n=6$), retroperitoneal ($n=6$) und an der Kanülierungsstelle ($n=4$) lokalisiert.

5.3.1 Patientencharakteristika

Tabelle 6: Patientencharakteristika der Patienten mit (Gruppe 3) und ohne (Gruppe 4) thorakalen Blutungskomplikationen im Vergleich

Patientencharakteristika	Gruppe 3 (n=40)	Gruppe 4 (n=378)	p-Wert
Männliches Geschlecht	30 (75)	255 (67,5)	0,330
Alter (Jahre)	46,4 ± 14,8	50,4 ± 16,7	0,114
BMI	28,5 ± 8,4	30,1 ± 9,4	0,244
SOFA-Score	12,5 ± 3,6	11,7 ± 3,9	0,196
LIS	3,4 ± 0,4	3,3 ± 0,5	0,391
Krankenhausaufenthalt bis Entlassung	58 ± 50	32,9 ± 26,8	0,001
Dauer ECMO-Implantation bis Entlassung	55,4 ± 48,7	29,4 ± 23,8	0,000
ECMO-Dauer	18,6 ± 16,8	10,5 ± 9,9	0,000
ECMO-Indikation			
Bakterielle Pneumonie	12 (30)	148 (39,2)	
Virale Pneumonie	6 (15)	56 (14,8)	
Aspirationspneumonie	2 (5)	26 (6,9)	
ALF postoperativ	9 (22,5)	69 (18,3)	
ALF posttraumatisch	5 (12,5)	36 (9,5)	
ALF nach Chemotherapie	2 (5)	10 (2,6)	
ALF ohne Trauma	2 (5)	26 (6,9)	
Sonstige Ursache	2 (5)	7 (1,9)	

Patientenbezogene Daten wie Geschlecht, Alter, BMI, SOFA- und LIS-Score unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit und ohne thorakalen Blutungskomplikationen (s. Tab. 6). Statistisch signifikant sind jedoch die Dauer des Krankenhausaufenthalts ($p=0,001$), die Zeitdauer von der ECMO-Implantation bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus ($p=0,000$) sowie die Dauer der ECMO-Therapie ($p=0,000$) bei Patienten mit bzw. ohne thorakalen Blutungen.

Tabelle 7: Patientencharakteristika der Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen (Gruppe 3) und der Patienten mit anderen Blutungskomplikationen (nicht thorakalen Ursprungs; Gruppe 5) im Vergleich

Patientencharakteristika	Gruppe 3 (n=40)	Gruppe 5 (n=57)	p-Wert
Männliches Geschlecht	30 (75)	40 (70,2)	0,602
Alter (Jahre)	46,4 ± 14,8	54,9 ± 13,2	0,005
BMI	28,5 ± 8,4	30,9 ± 8,1	0,169
SOFA-Score	12,5 ± 3,6	12,4 ± 3,3	0,892
LIS	3,4 ± 0,4	3,3 ± 0,5	0,440
Krankenhausaufenthalt bis Entlassung	58 ± 50	42 ± 33,3	0,248
Dauer ECMO-Implantation bis Entlassung	55,4 ± 48,7	40 ± 32,5	0,253
ECMO-Dauer	18,6 ± 16,8	15,2 ± 12,5	0,250
ECMO-Indikation			
Bakterielle Pneumonie	12 (30)	26 (45,6)	
Virale Pneumonie	6 (15)	7 (12,3)	
Aspirationspneumonie	2 (5)	4 (7)	
ALF postoperativ	9 (22,5)	9 (15,8)	
ALF posttraumatisch	5 (12,5)	5 (8,8)	
ALF nach Chemotherapie	2 (5)	2 (3,5)	
ALF ohne Trauma	2 (5)	2 (3,5)	
Sonstige Ursache	2 (5)	2 (3,5)	

Die Patienten mit thorakalen bzw. an anderer Stelle lokalisierten Blutungen unterschieden sich signifikant in ihrem Alter. Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen waren im Mittel 8,5 Jahre jünger als die Patienten mit sonstigen Blutungskomplikationen (p=0,005).

Anders als bei der ersten Vergleichsgruppe in Tabelle 6 (alle restlichen 378 Patienten ohne thorakalen Blutungskomplikationen) unterscheiden sich die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Dauer von der ECMO-Implantation bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus sowie die Dauer der ECMO-Therapie verglichen mit den Patienten mit nicht-thorakalen Blutungen nicht signifikant. Dennoch sind all diese Therapiedaten der Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen nicht signifikant länger als die der Patienten mit nicht-thorakalen Blutungen.

5.3.3 Therapiebezogene Daten

Zunächst wurden die Ursachen für das Auftreten der thorakalen Blutungen bei den 40 Patienten ermittelt (s. Tab. 8).

Tabelle 8: Ursachen und Häufigkeiten der thorakalen Blutungen

Ursachen	Häufigkeit
Spontan an ECMO	n=16; 40%
Postoperativ	n=15; 37,5%
Postinterventionell	n=8; 20%
Posttraumatisch	n=1; 2,5%

Unter postinterventionell werden hier sechs Patienten mit Blutungskomplikationen nach einer Thoraxdrainagen-Anlage, ein Patient mit Hämatothorax nach einer Leberbiopsie mit Verletzung einer Interkostalarterie sowie ein Patient mit thorakalen Blutungen nach einer Perforation des rechten Ventrikels im Rahmen einer Avalonkanülen-Anlage zusammengefasst (Beispiele s. Abb. 10).

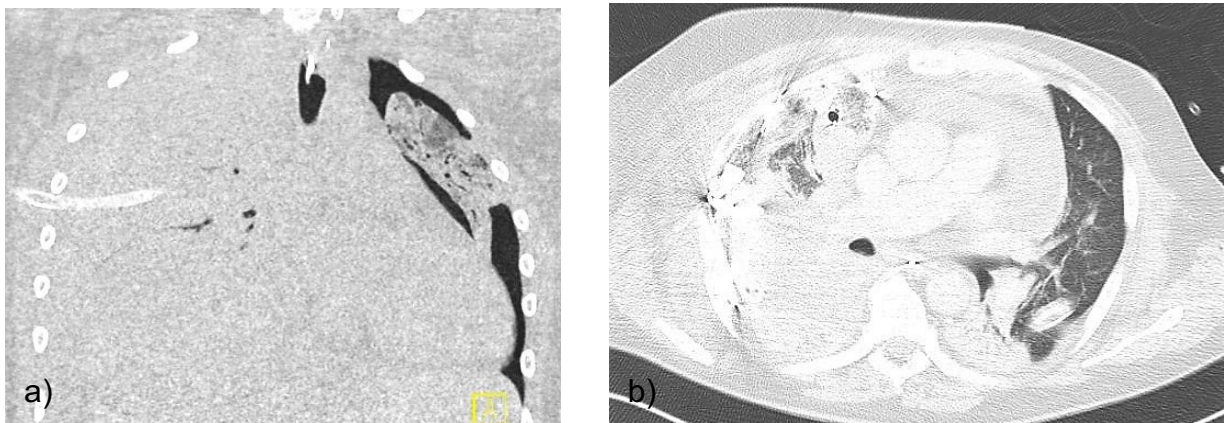


Abbildung 10: a) Hämatothorax nach Thoraxdrainagen-Anlage bei Pneumothorax bds.; b) Z.n. Emphyemausträumung und Dekortikation bei Pleuraempyem und Packing mit Bauchtüchern bei starker intraoperativer Blutungsneigung

Die thorakalen Blutungen wurden mit verschiedenen Therapieansätzen behandelt (s. Abb. 11). Insgesamt wurden 24 Patienten aufgrund ihrer thorakalen Blutung primär operativ versorgt. Diese Patientengruppe wird noch genauer bei Patienten mit TCH-OP's aufgrund thorakalen Blutungskomplikationen behandelt. Die OP-Methode der Wahl zur Hämatomausräumung war in allen Patienten eine offene Thorakotomie. Eine erneute Re-OP zur Hämatomausräumung aufgrund einer wiederholten thorakalen Blutung nach bereits primär operativer Hämatomausräumung war in 11 von 24 Patienten nötig. Die interventionelle Therapie beinhaltete eine Thoraxdrainagen-Anlage, Bronchoskopien mit Absaugung von intrapulmonalen Hämatomen, Suprarenin-Instillation und Bronchusblocker-Anlage, angiographische Bronchialarterienembolisation sowie medikamentöse Intervention mittels Fibrinogen oder Tranexamsäure und wurde in zehn Patienten durchgeführt. Bei sechs Patienten konnte konservativ verfahren werden, das heißt bis auf ein Pausieren der Antikoagulation oder eventuelle Transfusionen von EK's, FFP's oder TK's war keine weitere Therapie zur Beendigung der Blutung notwendig.

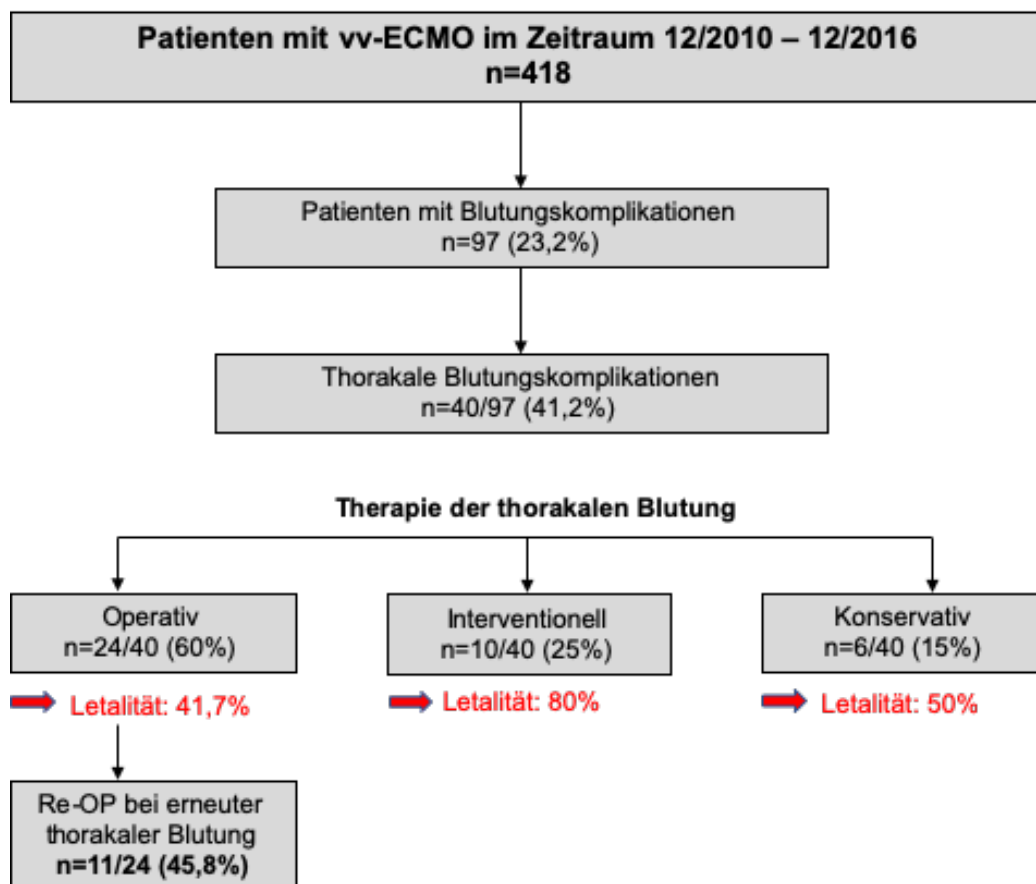


Abbildung 4: Therapie der thorakalen Blutung

Das Auftreten der erstmaligen thorakalen Blutung wurde für jeden Patienten ermittelt und der Zeitraum von der Implantation der ECMO bis zum Auftreten einer thorakalen Blutung berechnet. Dieser betrug im Mittel 9,7 Tage.

Außerdem wurden die PTT-Werte bis zu fünf Tagen vor dem Auftreten der Blutung bestimmt und auf eventuelle PTT-Veränderungen an den Tagen vor der Blutung untersucht (s. Abb. 12).

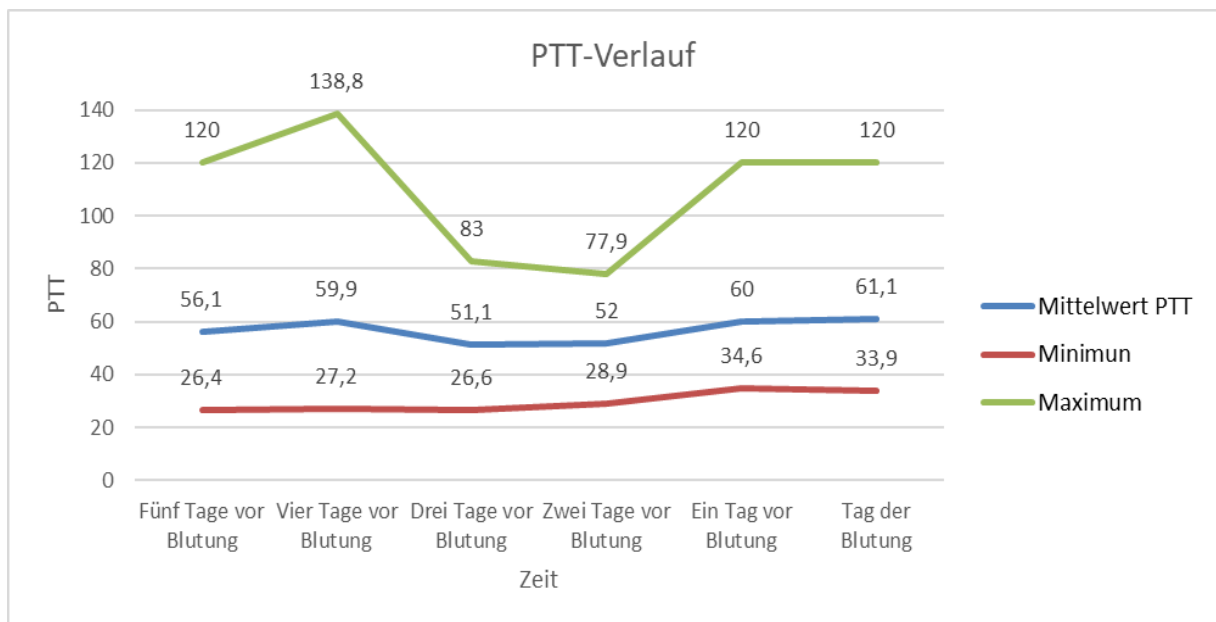


Abbildung 5: PTT Veränderungen vor Auftreten der thorakalen Blutung

Die PTT-Mittelwerte an den Tagen vor dem Auftreten einer thorakalen Blutung befinden sich im erwünschten PTT-Zielbereich während einer ECMO-Therapie (50-60s). Es gibt bei den Maxima zwar einige hohe Ausreißer der PTT-Werte, die Minima liegen jedoch im PTT-Normbereich (ca. 20-38s). Aus dieser Analyse können keine klaren Zusammenhänge zwischen den PTT-Werten und dem Auftreten einer thorakalen Blutung einige Tage später gezogen werden.

Einige Patienten benötigen Transfusionen von Blutprodukten während der extrakorporalen Therapie: Insgesamt 35 (87,5%) der 40 Patienten mit thorakalen Blutungen erhielten EK's, 26 Patienten (65%) FFP's und 20 Patienten (50%) TK's. Im Mittel benötigte ein Patient mit thorakalen Blutungen 13,6 EK's (Spannweite 0 bis 91), 8 FFP's (Spannweite 0 bis 73) und 3 TK's (Spannweite 0 bis 22).

Von den Patienten ohne thorakale Blutungskomplikationen (n=378) wurden 232 Patienten (61,4%) mit EK's, 81 Patienten (21,4%) mit FFP's und 74 Patienten (19,6%) mit TK's transfundiert. Im Mittel erhielt ein Patient ohne thorakale Blutungskomplikationen 3,8 EK's (Spannweite 0 bis 38), 3 FFP's (Spannweite 0 bis 137) und 0,7 TK's (Spannweite 0 bis 21). Die Mittelwerte der Patienten mit und ohne thorakale Blutungen unterscheiden sich signifikant für alle Transfusionsarten (EK: $p=0,001$; FFP: $p=0,011$; TK: $p=0,013$)

Von den Patienten mit Blutungskomplikationen anderen Ursprungs (nicht thorakal; n=57) benötigten 43 Patienten (75,4%) eine Transfusion von EK's, 22 Patienten (38,6%) FFP's und 16 Patienten (28,1%) TK's. Jeder Patient erhielt im Mittel 7,2 EK's (Spannweite 0 bis 38), 3,7 FFP's (Spannweite 0 bis 30) und 0,9 TK's (Spannweite 0 bis 10). Die Mittelwerte der Transfusionsarten unterscheiden sich auch im Vergleich der Patienten mit thorakalen und an anderer Stelle lokalisierten Blutungen signifikant (EK's: $p=0,04$; FFP's: $p=0,07$; TK's: $p=0,027$).

5.3.4 Überleben und Todesursache

Tabelle 9: Überleben und Todesursachen im Krankenhaus der Patienten mit (Gruppe 3) und ohne (Gruppe 4) thorakalen Blutungskomplikationen im Vergleich

Überleben und Todesursache	Gruppe 3 (n=40)	Gruppe 4 (n=378)	p-Wert
Überleben	19 (47,5)	247 (65,3)	
Letalität im Krankenhaus	21 (52,5)	131 (34,7)	0,026
Tod an ECMO	17 (81)	84 (64,1)	
Tod nach ECMO-Explantation	4 (19)	47 (35,9)	
Todesursache			
MOV	4 (19)	36 (27,5)	
Respiratorische Insuffizienz	8 (38,1)	25 (19,1)	
Septisches Kreislaufversagen	4 (19)	21 (16)	
Andere zerebrale Ursache	0 (0)	22 (16,8)	
Niedrige Herzleistung	2 (9,5)	11 (8,4)	
Blutung	1 (4,8)	5 (3,8)	
Therapieeinstellung	2 (9,5)	3 (2,3)	
Intestinale Ischämie	0 (0)	3 (2,3)	
Lungenembolie	0 (0)	2 (1,5)	
Hirntrauma	0 (0)	2 (1,5)	
Zerebrale Hypoxie	0 (0)	1 (0,8)	

Von der ECMO konnten 23 Patienten (57,5%) der 40 Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen entwöhnt werden. 17 Patienten (42,5%) verstarben während der ECMO-Therapie. Von den Patienten, die erfolgreich entwöhnt worden waren, verstarben vier (4/23; 17,4%) nach der ECMO-Explantation noch im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes. Ca. 47,5% (19/40) der Patienten überlebten und konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden. Die Letalität im Krankenhaus der Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen betrug 52,5% (n=21/40).

Den 40 Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen während vv-ECMO stehen 378 Patienten ohne thorakalen Blutungskomplikationen gegenüber. 247 (65,3%) Patienten überlebten und wurden aus dem Krankenhaus entlassen, 131 (34,7%) starben im Krankenhaus. Die Letalität im Krankenhaus der Patienten ohne thorakale

Blutungskomplikationen (34,7%) ist somit signifikant geringer als die Letalität der Patienten mit Blutungskomplikationen (52,5%; $p=0,026$; s. Tab. 9).

Tabelle 10: Überleben und Todesursachen im Krankenhaus der Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen (Gruppe 3) und der Patienten mit anderen Blutungskomplikationen (nicht thorakalen Ursprungs; Gruppe 5) im Vergleich

Überleben und Todesursache	Gruppe 3 (n=40)	Gruppe 5 (n=57)	p-Wert
Überleben	19 (47,5)	31 (54,4)	
Letalität im Krankenhaus	21 (52,5)	26 (45,6)	0,504
Tod an ECMO	17 (81)	15 (57,7)	
Tod nach ECMO-Explantation	4 (19)	11 (42,3)	
Todesursache			
MOV	4 (19)	8 (30,8)	
Respiratorische Insuffizienz	8 (38,1)	3 (11,5)	
Septisches Kreislaufversagen	4 (19)	2 (7,7)	
Andere zerebrale Ursache	0 (0)	8 (30,8)	
Niedrige Herzleistung	2 (9,5)	1 (3,8)	
Blutung	1 (4,8)	0 (0)	
Therapieeinstellung	2 (9,5)	1 (3,8)	
Intestinale Ischämie	0 (0)	0 (0)	
Lungenembolie	0 (0)	0 (0)	
Hirntrauma	0 (0)	1 (3,8)	
Zerebrale Hypoxie	0 (0)	2 (7,7)	

In der zweiten Vergleichsgruppe ist die Letalität im Krankenhaus nicht signifikant geringer ($p=0,504$), dennoch verstarben mehr Patienten mit thorakalen Blutungen (21/40; 52,5%) im Krankenhaus als Patienten mit Blutungen anderen Ursprungs (26/57; 45,6%). In beiden Gruppen mit Blutungskomplikationen, ob thorakal oder an anderer Stelle lokalisiert, ist die Krankenhausletalität höher als in den Patienten ohne Blutungskomplikationen ($n=321$; Letalität im KH 32,7%; s. Tab. 5).

5.4 Patienten mit vv-ECMO und TCH-OP's

Insgesamt 108 (25,8%) Patienten aller eingeschlossenen Patienten mit vv-ECMO benötigten eine Operation. Eine TCH-OP wurde bei 35 Patienten durchgeführt, davon erhielten 24 Patienten eine Operation aufgrund einer thorakalen Blutung. Dies sind die gleichen 24 Patienten, die bereits bei thorakalen Blutungen während vv-ECMO erwähnt wurden und die aufgrund der thorakalen Blutung eine operative Versorgung benötigten.

5.4.1 Patientencharakteristika

Die 24 Patienten mit TCH-OP's aufgrund eines Hämatothorax werden analog zu den Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen ebenfalls mit zwei verschiedenen Patientengruppen verglichen: Einerseits mit den restlichen Patienten, bei denen keine TCH-OP aufgrund einer thorakalen Blutung durchgeführt wurde (n=394) und andererseits mit den Patienten, die zwar thoraxchirurgische Interventionen, jedoch ohne das Auftreten von thorakalen Blutungskomplikationen (n=11), erhielten.

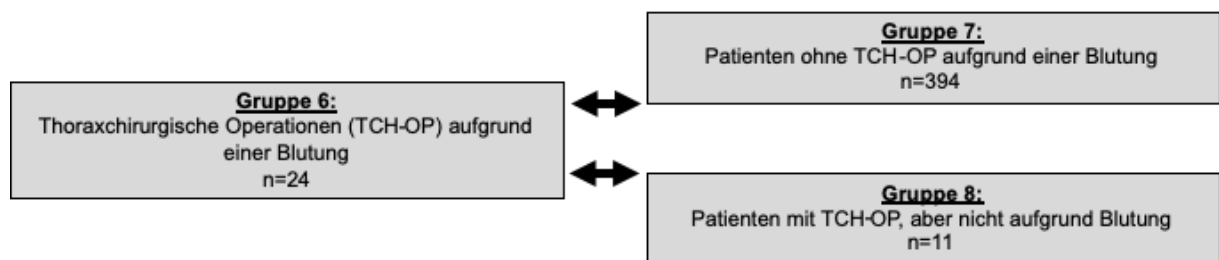


Abbildung 6: Vergleichsgruppen der Patienten mit TCH-OP's infolge thorakaler Blutungen

Tabelle 11: Patientencharakteristika der Patienten mit (Gruppe 6) und ohne (Gruppe 7) TCH-OP infolge thorakaler Blutung im Vergleich

Patientencharakteristika	Gruppe 6 (n= 24)	Gruppe 7 (n=394)	p-Wert
Männliches Geschlecht	21 (87,5)	264 (67)	0,080
Alter (Jahre)	45,2 ± 13,4	50,3 ± 16,6	0,162
BMI	28 ± 7,5	30,1 ± 9,4	0,269
SOFA-Score	13,3 ± 4	11,7 ± 3,9	0,066
LIS	3,4 ± 0,5	3,3 ± 0,5	0,621
Krankenhausaufenthalt bis Entlassung	68,9 ± 53,7	32,9 ± 26,6	0,000
Dauer ECMO-Implantation bis Entlassung	65,6 ± 52,7	29,5 ± 23,6	0,000
ECMO-Dauer	20,4 ± 13,4	10,7 ± 10	0,000
ECMO-Indikation			
Bakterielle Pneumonie	8 (33,3)	152 (38,6)	
Virale Pneumonie	2 (8,3)	60 (15,2)	
Aspirationspneumonie	1 (4,2)	27 (6,9)	
ALF postoperativ	8 (33,3)	70 (17,8)	
ALF posttraumatisch	4 (16,7)	37 (9,4)	
ALF nach Chemotherapie	0 (0)	12 (3)	
ALF ohne Trauma	1 (4,2)	27 (6,9)	
Sonstige Ursache	0 (0)	9 (2,3)	

Die Patienten mit einer TCH-OP infolge thorakaler Blutungskomplikationen hatten einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt, eine längere Zeitdauer von der Implantation der ECMO bis zu ihrer Entlassung aus dem UKR und benötigten eine nahezu doppelt so lange ECMO-Therapie als die Patienten, bei denen kein thoraxchirurgischer Eingriff aufgrund eines Hämatothorax erfolgte (s. Tab. 11).

Tabelle 12: Patientencharakteristika der Patienten mit TCH-OP aufgrund einer Blutung (Gruppe 6) und anderen thoraxchirurgischen Indikationen (nicht aufgrund Blutung; Gruppe 8) im Vergleich

Patientencharakteristika	Gruppe 6 (n=24)	Gruppe 8 (n=11)	p-Wert
Männliches Geschlecht	21 (87,5)	8 (72,7)	0,282
Alter (Jahre)	45,2 ± 13,4	57,7 ± 8,2	0,003
BMI	28 ± 7,5	26,7 ± 4,7	0,555
SOFA-Score	13,3 ± 4	9,7 ± 4	0,032
LIS	3,4 ± 0,5	3 ± 1,1	0,180
Krankenhausaufenthalt bis Entlassung	68,9 ± 53,7	34,3 ± 21,1	0,123
Dauer ECMO-Implantation bis Entlassung	65,6 ± 52,7	21,1 ± 8,1	0,041
ECMO-Dauer	20,4 ± 13,4	10,8 ± 8,6	0,054
ECMO-Indikation			
Bakterielle Pneumonie	8 (33,3)	7 (63,6)	
Virale Pneumonie	2 (8,3)	0 (0)	
Aspirationspneumonie	1 (4,2)	0 (0)	
ALF postoperativ	8 (33,3)	3 (27,3)	
ALF posttraumatisch	4 (16,7)	0 (0)	
ALF nach Chemotherapie	0 (0)	0 (0)	
ALF ohne Trauma	1 (4,2)	0 (0)	
Sonstige Ursache	0 (0)	1 (9,1)	

In der zweiten Vergleichsgruppe werden den 24 Patienten mit einer TCH-OP infolge einer thorakalen Blutung diejenigen Patienten gegenübergestellt, die auch eine TCH-OP, jedoch ohne das Auftreten von thorakalen Blutungskomplikationen, erhielten. Signifikante Unterschiede zeigten sich im Alter ($p=0,003$), im SOFA-Score ($p=0,032$) sowie in der Zeitdauer von der ECMO-Implantation bis zur Entlassung aus dem UKR ($p=0,041$; s. Tab. 12).

Von den Patienten mit TCH-OP infolge einer thorakalen Blutung ($n=24$) wurden 22 Patienten (91,7%) mit EK's, 21 Patienten (87,5%) mit FFP's und 14 Patienten (58,3%) mit TK's transfundiert. Im Mittel erhielt ein Patient mit TCH-OP infolge einer thorakalen Blutung 17,6 EK's (Spannweite 0 bis 91), 11,9 FFP's (Spannweite 0 bis 73) und 3,1 TK's (Spannweite 0 bis 21).

Von den Patienten mit TCH-OP, aber ohne thorakale Blutungskomplikationen (n=11), benötigten neun Patienten (81,8%) eine Transfusion von EK's, zwei Patienten (18,2%) FFP's und ein Patient (9,1%) TK's. Jeder Patient erhielt im Mittel 4,9 EK's (Spannweite 0 bis 13), 0,6 FFP's (Spannweite 0 bis 5) und 0,1 TK's (Spannweite 0 bis 1).

Die Mittelwerte der Patienten mit TCH-OP infolge thorakaler Blutungen sowie der Patienten mit TCH-OP ohne das Auftreten von thorakalen Blutungskomplikationen unterscheiden sich signifikant für alle Transfusionsarten (EK: $p=0,011$; FFP: $p=0,003$; TK: $p=0,014$).

5.4.2 Indikation der Operation

Insgesamt 35 Patienten wurden 82 Mal während ihres Krankenhausaufenthaltes thoraxchirurgisch operiert. Bei den Ersteingriffen wurde in 33 Patienten eine Thorakotomie (94,3%), seltener eine VATS (n=2; 5,7%) durchgeführt. Eine Re-Thorakotomie erfolgte in 20 Patienten, wobei eine thorakale Nachblutung die Hauptindikation (18/20) darstellte. Insgesamt wurden neun Patienten mehr als zwei Mal operiert (25,7%).

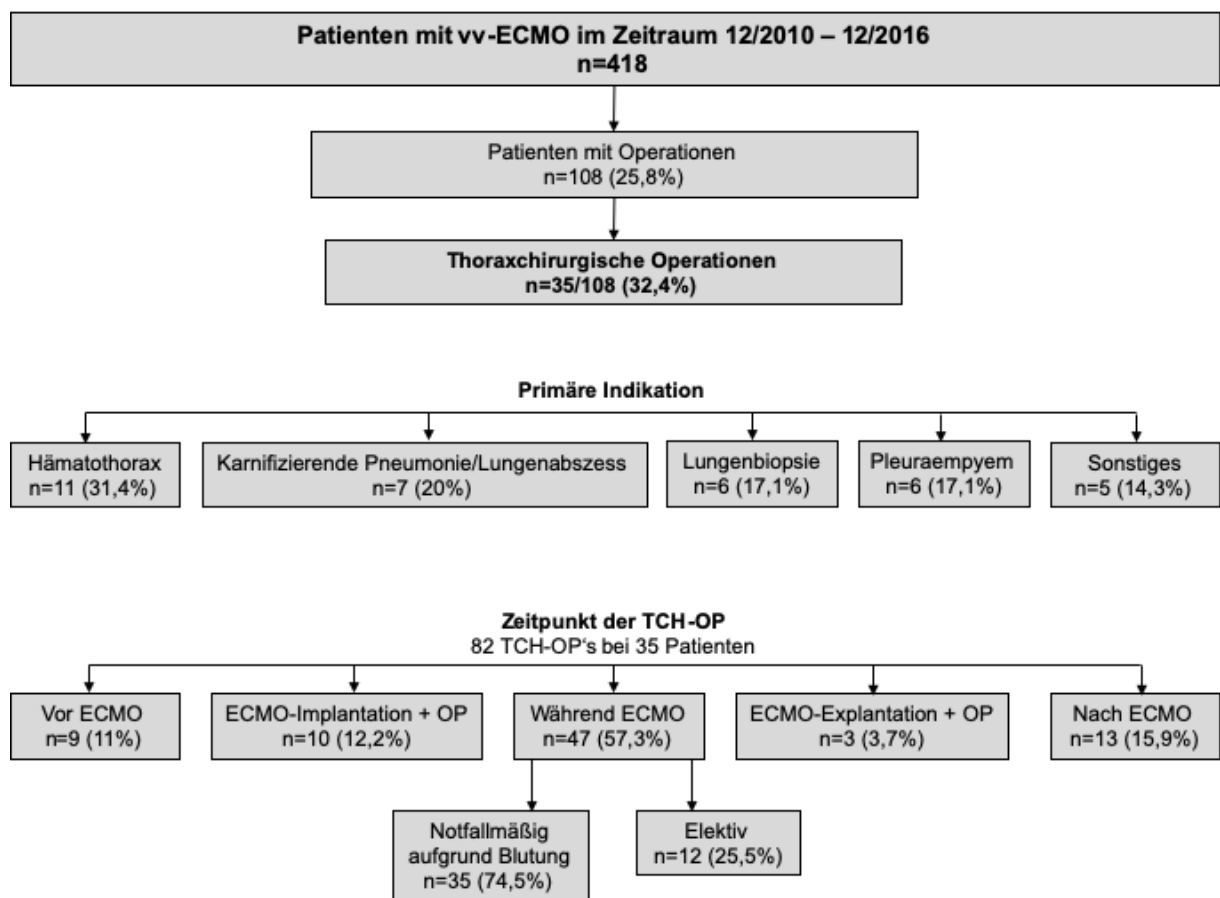


Abbildung 7: Darstellung aller 35 Patienten mit TCH-OP's mit deren primären Indikationen sowie dem Zeitpunkt der Operation

Bei 24 dieser 35 thoraxchirurgischen Patienten traten thorakale Blutungskomplikationen mit der Notwendigkeit einer operativen Intervention auf. Im Folgenden wird vor allem auf die Patienten mit einer TCH-OP infolge thorakaler Blutungskomplikationen eingegangen.

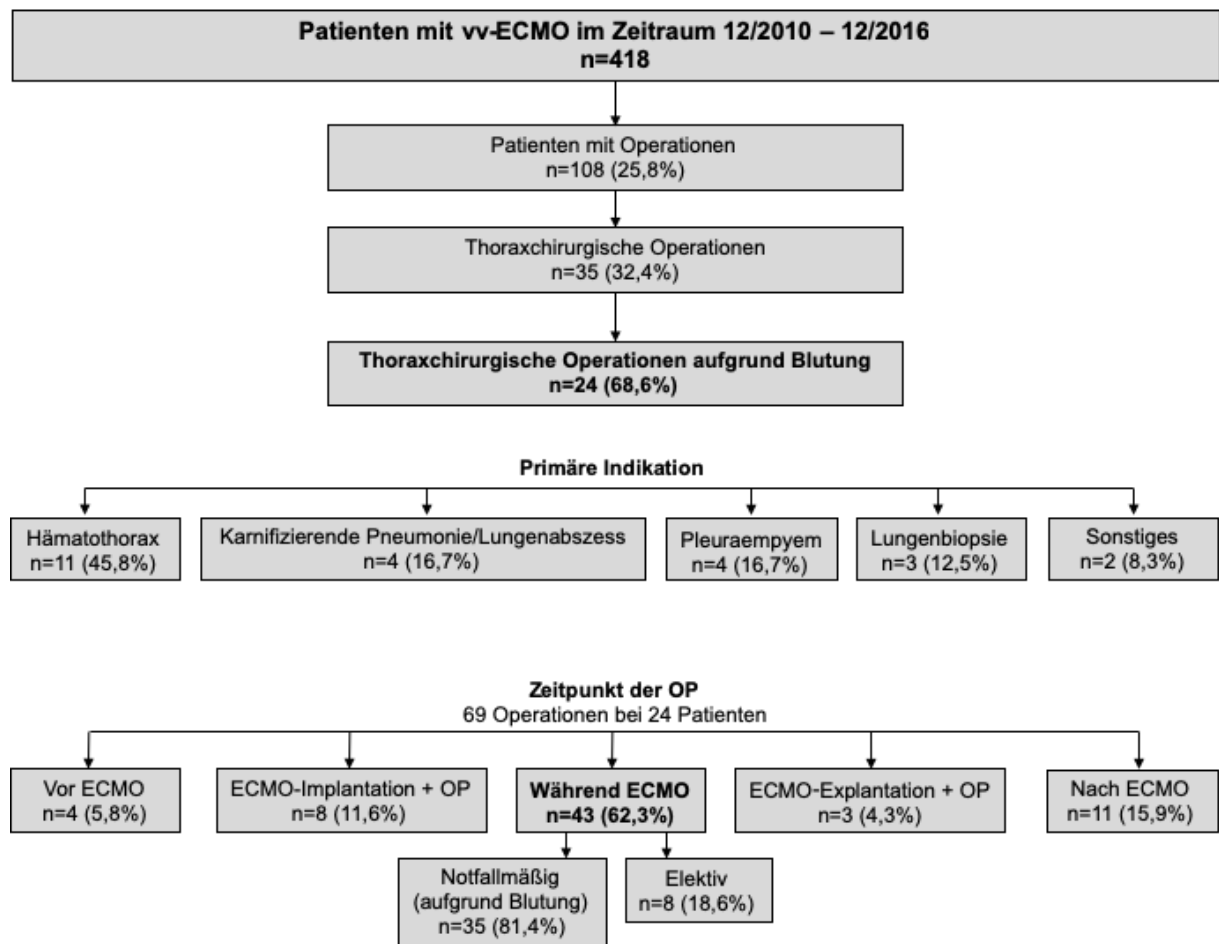


Abbildung 8: Darstellung der 24 Patienten mit TCH-OP's aufgrund thorakaler Blutung mit deren primären Indikationen sowie dem Zeitpunkt der Operation

Insgesamt wurden diese 24 Patienten 69-mal operiert. Bei den Ersteingriffen handelte es sich in allen Fällen um eine Thorakotomie. Eine Re-Thorakotomie erfolgte in 18 Patienten, bei allen aufgrund einer thorakalen Nachblutung. Insgesamt wurden neun Patienten mehr als zwei Mal operiert (37,5%).

Im Mittel benötigte ein Patient mit thorakaler Blutung 2,9 TCH-OP's (Standardabweichung 2,2; Spannweite 1 bis 11). Die 24 Patienten mussten alle mindestens einmal aufgrund einer thorakalen Blutung operativ versorgt werden. Die

Indikation für alle 69 TCH-OP's war jedoch nicht ausschließlich ein Hämatothorax nach thorakaler Blutung, sondern es traten auch andere Indikationen auf, die einer thoraxchirurgischen Intervention bedurften. Um dies besser veranschaulichen zu können, wird ein Patientenbeispiel erläutert:

Ein Patient erhielt bei bakterieller Pneumonie eine vv-ECMO-Therapie vom 7.09.2015 bis 15.10.2015. Am 5.10.2015 wurde er aufgrund eines Lungenabszesses des linken Oberlappens thorakotomiert und eine atypische Resektion der Lungenspitze durchgeführt. Bei intraoperativ hoher Blutungsneigung musste der Patient mit Bauchtüchern gepackt werden. Am 7., 9., 12. und 14.10.2015 erfolgte jeweils eine Re-Thorakotomie mit Hämatomausräumung und Bauchtuchwechsel. Am 15.10.2015 verstarb dieser Patient an ECMO.

Anhand des Patientenbeispiels soll verdeutlicht werden, dass 24 Patienten mindestens einmal aufgrund einer thorakalen Blutung operiert wurden, aber die Indikation der 69 TCH-OP's dieser Patientengruppe nicht ausschließlich ein Hämatothorax sein musste. Der Patient im Beispiel erhielt insgesamt fünf TCH-OP's, vier Mal lag ein Hämatothorax vor, die primäre OP-Indikation war jedoch ein Lungenabszess.

Als primäre Indikation für eine TCH-OP der 24 Patienten mit thorakalen Blutungen lag in 11 Patienten ein Hämatothorax vor, gefolgt von karnifizierender Pneumonie/Lungenabszess (n=4), Pleuraempyem (n=4), Lungenbiopsie (n=3) und Sonstiges (n=2; s. Abb. 15). Unter Sonstiges fällt eine traumatische Hauptbronchusruptur mit anterolateraler Thorakotomie und Bronchusnaht sowie eine traumatische Aortenruptur der proximalen Aorta descendens mit Clamshell-Thorakotomie und Prothesenersatz.

Alle Patienten dieser Gruppe, deren primäre Indikation kein Hämatothorax war, mussten mindestens eine Re-Thorakotomie aufgrund postoperativer thorakaler Blutungskomplikationen erhalten haben.

Die TCH-OP's wurden in ihrem zeitlichen Auftreten nicht nur während der ECMO-Therapie, sondern in dem gesamten, mit der ECMO-Therapie assoziierten, stationären Aufenthalt erfasst. Zeitlich werden die Operationen in Operationen vor der ECMO, zeitgleich mit der ECMO-Implantation, während der ECMO, zeitgleich mit der ECMO-Explantation und nach der ECMO unterteilt.

Die meisten Operationen (n=43/69; 62,3%) erfolgten während der ECMO. Diese wurden zusätzlich noch in notfallmäßige TCH-OP's aufgrund Blutungskomplikationen (n=35/43; 81,4%) und elektive Operationen (n=8/43; 18,6%) eingeteilt. Unter die Indikationen der elektiven Operationen während ECMO fallen karnifizierende Pneumonie/Lungenabszess (n=4), Pleuraempyem (n=2) sowie offene Lungenbiopsie (n=2) bei interstitieller Lungenerkrankung.

Die folgende Abbildung zeigt alle Indikationen der TCH-OP's. Zur Vollständigkeit wird auch auf die Patienten eingegangen, die eine TCH-OP, jedoch ohne thorakale Blutungskomplikationen, erhalten haben.

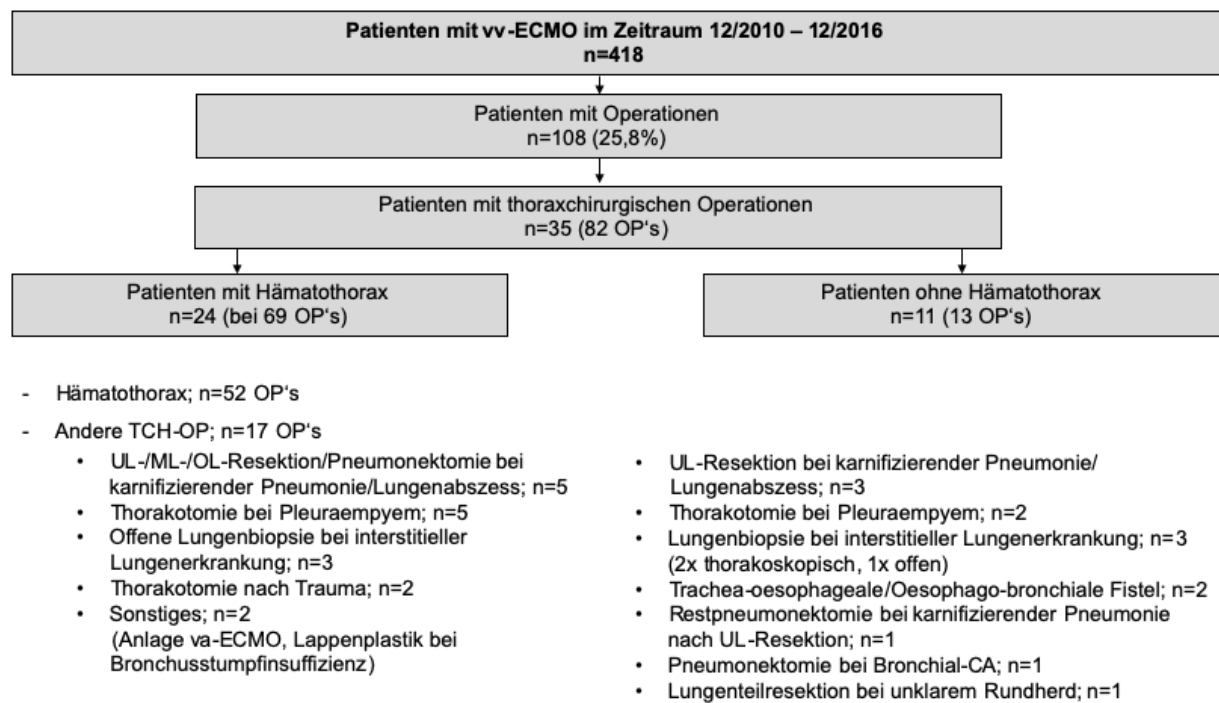


Abbildung 9: Indikationen aller TCH-OP's

Von den 108 Patienten mit Operationen, erhielten 35 Patienten insgesamt 82 TCH-OP's (s. Abb. 16). In der linken Spalte der Abbildung finden sich die Patienten, die unter anderem aufgrund einer thorakalen Blutung operiert wurden: 69 thoraxchirurgische Eingriffe wurden bei diesen 24 Patienten durchgeführt, davon war 52-mal (75,4%) ein Hämatothorax die Indikation zur Operation. Als Hämatothorax wurden hier einerseits die Operationen definiert, die tatsächlich bei einer thorakalen Blutung als Thorakotomie mit Hämatomausräumung und eventuellem Packing mit

Bauchtüchern durchgeführt wurden (n=44). Andererseits wurden auch das Entpacking (n=4), die Anlage einer intrathorakalen Vakuum-Therapie bei Hämatothorax (n=1) mit einmaligem Vac-Wechsel (n=1) und anschließend sekundärem Thorax-Verschluss (n=1) oder Thorax-Verschluss bei Thorax apertum (n=1) nach mehrmaligen Revisionen bei thorakaler Blutung, als Hämatothorax bezeichnet, da diese Operationen ohne das vorherige Auftreten mehrmaliger Blutungskomplikationen nicht nötig gewesen wären.

Neben einem Hämatothorax als OP-Indikation kamen in diesen 24 Patienten mit thorakalen Blutungen auch 17 andere thoraxchirurgische OP-Indikationen vor, wie offene Lungenbiopsie bei interstitieller Lungenerkrankung, Lobektomie/Pneumektomie bei karnifizierender Pneumonie oder Lungenabszess, Thorakotomie mit Dekortikation bei Pleuraempyem sowie Thorakotomie nach Trauma und Sonstiges.

Die rechte Spalte beinhaltet elf Patienten, die in ihrem mit der ECMO-Therapie einhergehenden stationären Aufenthalt thoraxchirurgisch operiert wurden, bei denen jedoch keine thorakale Blutung aufgetreten ist. Diese elf Patienten wurden 13-mal operiert. Zwei Patienten wurden je zweimal thoraxchirurgisch versorgt: ein Patient erhielt primär bei karnifizierender Bronchopneumonie im Unterlappen mit begleitendem Pleuraempyem eine Thorakotomie mit Unterlappenresektion und Dekortikation und wurde sechs Tage später aufgrund karnifizierender Pneumonie im Oberlappen rethorakotomiert und restpneumonektomiert. Ein zweiter Patient erhielt primär eine Thorakotomie mit Lungenteilresektion des rechten Unterlappens bei einem unklaren Rundherd im Unterlappen nach Ösophaguskarzinom. Im Verlauf war bei Auftreten einer Tracheo-ösophagealen Fistel eine erneute thoraxchirurgische Intervention mit Übernähung der Trachea und Muskelplastik sowie gleichzeitiger vv-ECMO-Anlage im OP bei erheblich respiratorischer Erschöpfung notwendig. Die restlichen 11 Patienten benötigten nur eine TCH-OP.

5.4.3 Art der Thorax-Operation

Eine offene Thorakotomie war die häufigste Art der Thorax-Operation. Nur in zwei der 35 thoraxchirurgischen Patienten wurde eine VATS durchgeführt (s. Tab. 13). In beiden Fällen diente die VATS der Lungenbiopsie mit Keilresektionen von Ober-, Unter- und Mittellappen bei interstitieller Lungenerkrankung und ARDS.

Tabelle 13: Detaillierte Darstellung der TCH-OP's

Thorakotomie	n=80	Thorakoskopie	n=2
– Hämatomausräumung	52	– thorakoskopische Lungenbiopsie mit Keilresektionen von Ober-, Mittel- und Unterlappen bei interstitieller Lungenerkrankung und ARDS	2
– Empyemausräumung/ Dekortikation/ Debridement bei Pleuraempyem	7		
– Lobektomie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oberlappenresektion bei Lungenabszess (n=2) ▪ Mittellappenresektion bei karnifizierender Pneumonie ▪ Unterlappenresektion <ul style="list-style-type: none"> • bei unklarem Rundherd nach Ösophaguskarzinom • bei karnifizierender Pneumonie/Lungenabszess (n=3) 	7		
– Pneumektomie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Bronchialkarzinom ▪ Bei karnifizierender Pneumonie – Restpneumonektomie bei karnifizierender Pneumonie/ Lungenabszess (n=2)	4		
– Offene Lungenbiopsie mit Keilresektionen von Ober-, Mittel- und Unterlappen bei Verdacht auf Lungenfibrose (n=2)/H1N1/unklares ARDS	4		
– Lappenplastik (M. latissimus dorsi) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Trachea-ösophagealer Fistel ▪ Bei Bronchusstumpfsuffizienz nach Pneumonektomie 	2		
– Bronchusnaht <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei traumatischer Hauptbronchusruptur ▪ Bei Ösophago-bronchialer Fistel bei Z.n. Resektion eines Ösophaguskarzinoms 	2		
– Anlage va-ECMO bei Schock (mit intrathorakalem Packing)	1		
– Trauma Traumatische Aortenruptur der proximalen Aorta descendens: Clamshell-Thorakotomie und Prothesenersatz	1		

5.4.4 Postoperative Komplikationen

Da die 35 thoraxchirurgischen Patienten insgesamt 82-mal operiert wurden, handelt es sich bei 35 Operationen um die primäre TCH-OP, während die restlichen 47 Operationen aufgrund von postoperativen Komplikationen indiziert waren. Bei postoperativen Komplikationen handelte es sich in den meisten Fällen um thorakale Nachblutungen (n=41; 87,2%). Die weiteren sechs (12,8%) komplikationsbedingten Operationen waren:

- Eine Tracheo-ösophageale Fistel mit Übernähung der Trachea und Muskelplastik sowie gleichzeitiger vv-ECMO-Anlage im OP nach primärer Lobektomie des rechten Unterlappens bei unklarem Rundherd nach Ösophaguskarzinom
- Eine Restpneumonektomie bei karnifizierender Pneumonie im linken Oberlappen nach primärer Unterlappenresektion und Dekortikation bei karnifizierender Bronchopneumonie und begleitendem Pleuraempyem
- Eine Dekortikation bei postoperativem Pleuraempyem nach primärer Dekortikation und Empyemausräumung bei Pleuraempyem mit Packing bei diffuser Blutungsneigung
- Die Anlage einer zentralen va-ECMO bei Schock mit Packing bei diffuser Blutungsneigung nach vier vorherigen Operationen bei Hämatothorax
- Eine Restpneumonektomie bei Lungenabszess mit Packing bei primär erfolgter Mittellappenresektion bei karnifizierender Pneumonie
- Eine Lappenplastik auf einen Bronchusstumpf bei Bronchusstumpfsuffizienz nach Pneumonektomie

Insgesamt waren thorakale Blutungen in 63,4% aller TCH-OP's (52 von 82 TCH-OP's) die Ursache zur OP-Indikation. Fünfzehn Patienten (42,9%) erhielten nur eine TCH-OP, mindestens eine weitere Re-OP benötigten 20 Patienten. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um postoperative thorakale Blutungskomplikationen (n=18/20; 90%). Drei oder mehr TCH-OP's waren in neun Patienten notwendig, bei acht Patienten (n=8/9; 89%) aufgrund postoperativer thorakaler Blutungskomplikationen.

Die Letalität der Patienten mit nur einer TCH-OP liegt bei 40%, die der Patienten mit zwei TCH-OP's bei 36,4% und die der Patienten mit drei TCH-OP's bei 66,7%.

Die thorakalen Blutungen mit der Notwendigkeit einer operativen Intervention (n=52) wurden in ihrem zeitlichen Auftreten bezüglich der ECMO-Therapie untersucht: eine Blutung (1,9%) trat bereits vor der ECMO auf, hierbei handelte es sich um einen iatrogenen Hämatothorax (Blutung aus der neunten Interkostalarterie nach Leberbiopsie). Gleichzeitig zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation ereigneten sich fünf (9,6%) Blutungskomplikationen, während der ECMO-Therapie traten 35 (67,3%) Blutungsereignisse auf. Zum Zeitpunkt der ECMO-Explantation kam es zu zwei (3,8%) und nach Beendigung der ECMO-Therapie zu neun (17,3%) thorakalen Blutungskomplikationen mit operativer Versorgung.

5.4.5 Überleben und Todesursache

Tabelle 14: Überleben und Todesursachen im Krankenhaus der Patienten mit (Gruppe 6) und ohne (Gruppe 7) TCH-OP infolge thorakaler Blutung im Vergleich

Überleben und Todesursache	Gruppe 6 (n=24)	Gruppe 7 (n=394)	p-Wert
Überleben	14 (58,3)	252 (64)	
Letalität im Krankenhaus	10 (41,7)	142 (36)	0,578
Tod an ECMO	9 (90)	92 (64,8)	
Tod nach ECMO-Explantation	1 (10)	50 (35,2)	
Todesursache			
MOV	3 (30)	36 (25,4)	
Respiratorische Insuffizienz	2 (20)	31 (21,8)	
Septisches Kreislaufversagen	3 (30)	22 (15,5)	
Andere zerebrale Ursache	0 (0)	22 (15,5)	
Niedrige Herzleistung	2 (20)	11 (7,7)	
Blutung	0 (0)	7 (4,9)	
Therapieeinstellung	0 (0)	5 (3,5)	
Intestinale Ischämie	0 (0)	3 (2,1)	
Lungenembolie	0 (0)	2 (1,4)	
Hirntrauma	0 (0)	2 (1,4)	
Zerebrale Hypoxie	0 (0)	1 (0,7)	

Von der ECMO konnten 15 Patienten (62,5%) der 24 Patienten mit TCH-OP nach Blutung entwöhnt werden. Neun Patienten (37,5%) verstarben während der ECMO-Therapie. Von den Patienten, die erfolgreich entwöhnt worden waren, verstarb einer (1/15; 6,7%) nach der ECMO-Explantation noch im Verlauf des stationären Aufenthaltes. Insgesamt 14 der 24 Patienten (58,3%) überlebten und konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden. Die Letalität im Krankenhaus der Patienten mit TCH-OP nach Blutung betrug 41,7% (n=10/24).

Den 24 Patienten mit TCH-OP aufgrund Blutungskomplikationen während vv-ECMO stehen 394 Patienten ohne TCH-OP nach Blutung gegenüber. 252 (64%) der 394 Patienten überlebten und wurden aus dem Krankenhaus entlassen, 142 (36%) starben im Krankenhaus. Die Letalität im Krankenhaus der Patienten ohne TCH-OP infolge thorakaler Blutungskomplikationen (36%) ist somit geringer als die Letalität der Patienten mit TCH-OP nach Blutungen (41,7%; p=0,578; s. Tab. 14).

Tabelle 15: Überleben und Todesursachen im Krankenhaus der Patienten mit TCH-OP infolge thorakaler Blutung (Gruppe 6) und anderen thoraxchirurgischen Indikationen (nicht aufgrund Blutung; Gruppe 8) im Vergleich

Überleben und Todesursache	Gruppe 6 (n=24)	Gruppe 8 (n=11)	p-Wert
Überleben	14 (58,3)	7 (63,6)	
Letalität im Krankenhaus	10 (41,7)	4 (36,4)	0,766
Tod an ECMO	9 (90)	2 (50)	
Tod nach ECMO-Explantation	1 (10)	2 (50)	
Todesursache			
MOV	3 (30)	0 (0)	
Respiratorische Insuffizienz	2 (20)	3 (75)	
Septisches Kreislaufversagen	3 (30)	1 (25)	
Andere zerebrale Ursache	0 (0)	0 (0)	
Niedrige Herzleistung	2 (20)	0 (0)	
Blutung	0 (0)	0 (0)	
Therapieeinstellung	0 (0)	0 (0)	
Intestinale Ischämie	0 (0)	0 (0)	
Lungenembolie	0 (0)	0 (0)	
Hirntrauma	0 (0)	0 (0)	
Zerebrale Hypoxie	0 (0)	0 (0)	

Im Vergleich der Krankenhausletalität der Patienten mit TCH-OP infolge thorakaler Blutung (n=24) und thoraxchirurgischen Patienten mit anderen Indikationen ohne das Auftreten von thorakalen Blutungskomplikationen (n=11) weist die erste Gruppe eine höhere Letalität von 41,7% zu 36,4% der zweiten Gruppe auf (s. Tab. 15), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

6 Diskussion

Seit den Anfängen der ECMO-Therapie in den 1970er Jahren gibt es nur drei randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), die Unterschiede in Behandlung und Überleben zwischen konventioneller Behandlung und ECMO-Therapie untersuchten (11,22,38). In den 1970er Jahren wurde die erste RCT des US National Institutes of Health durchgeführt, die nur ca. 10% Überlebenschancen bei ARDS sowohl bei konventioneller als auch extrakorporaler Therapie zeigte. Die Patienten wurden in dieser Studie jedoch veno-arteriell anstelle der komplikationsärmeren veno-venösen Methode kanüliert. Außerdem mussten die Patienten therapiebedingt stark antikoaguliert werden, sodass von schweren Blutungen berichtet wurde (11).

Eine zweite RCT zur CO₂-Eliminierung mittels ECMO wurde in den 1990er Jahren ebenfalls in den Vereinigten Staaten veröffentlicht, die auch keine signifikanten Vorteile im Überleben der extrakorporalen Therapie beschreibt. Auch in dieser Studie trat eine hohe Anzahl an Blutungskomplikationen auf (38). Aufgrund des technischen Fortschritts und steigender Erfahrung der Kliniken im Umgang mit extrakorporalen Unterstützungssystemen sind diese beiden Studien als veraltet anzusehen und liefern keine wertvollen Empfehlungen für Therapiestrategien bei respiratorischer Insuffizienz heutzutage.

In der aktuellsten RCT des Vereinigten Königreichs von 2006, „Conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial“; werden signifikant bessere Überlebensraten für Patienten an ECMO (52,9%) im Vergleich zur konventionellen Therapie (36,7%) publiziert (39). Dies ist derzeit die einzige RCT, die vergleichend die ECMO sowie die konventionelle Therapie bei Erwachsenen mit ARDS prospektiv gegenüberstellt. In der internationalen, randomisierten EOLIA-Studie („ECMO to rescue lung injury in severe ARDS“) (40), welche die Auswirkungen einer frühzeitigen ECMO-Therapie in der Versuchsgruppe sowie konventioneller Therapie in der Kontrollgruppe auf die Morbidität und Mortalität bei ARDS untersucht, konnte eine 60-Tagesmortalität von 35% in der ECMO-Gruppe im Vergleich zu 46% in der Kontrollgruppe erreicht werden. Dieses Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant und aufgrund der eingeschränkten Patientenzahl (n=249) sowie der Möglichkeit des Cross-Overs zwischen den Gruppen statistisch schwer zu interpretieren. Dennoch lässt sich bei gemeinsamer Betrachtung der CESAR- und EOLIA-Studie

schlussfolgern, dass eine ECMO-Behandlung bei Patienten mit schwerem ARDS und strikten Einschlusskriterien von Nutzen sein kann. Außerdem gibt es mehrere retrospektive Beobachtungsstudien, die inzwischen von sehr guten Ergebnissen der extrakorporalen Therapie berichten (13,23,25,41–45). Eine Kohortenstudie aus England kam beispielsweise zu dem Ergebnis, dass Patienten mit schwerem ARDS durch die H1N1-Pandemie in 2009, die mit einer vv-ECMO behandelt wurden, eine signifikant geringere Krankenhausletalität von nur 24% im Vergleich zu einem gematchten Patientenkollektiv ohne eine ECMO-Therapie mit einer Krankenhausletalität von 47% ($p < 0,001$) aufweisen (45).

Die Methode wird seitdem in immer mehr Kliniken eingesetzt. Im Dezember 2017 wurde auch eine S3-Leitlinie mit dem Titel „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin zum Einsatz der vv-ECMO bei Lungenversagen in Deutschland veröffentlicht (46). Ein im Juli 2015 bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) durch die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) angemeldetes Leitlinienvorhaben zum Thema „Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS/ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen“ soll im Juni 2020 fertig gestellt werden (47). Derzeit werden auch Empfehlungen für das Management an ECMO international von der ELSO zusammengefasst. Die ELSO besteht seit 1989 und betreibt die weltweit größte Datenbank aller ECLS-Patienten, um Fortschritte der extrakorporalen Therapie zu fördern und das Überleben nach ECLS zu verbessern. Das Universitätsklinikum in Regensburg ist Mitglied der ELSO und wurde im Mai 2017 mit der höchsten Auszeichnung, dem „ELSO Award for Excellence in Life Support – Platinum Level“ gewürdigt.

Trotz der Risiken, die eine invasive ECMO-Therapie mit ihrer notwendigen systemischen Antikoagulation und den daraus resultierenden Komplikationen birgt, ist ihr Behandlungserfolg der konservativen Therapie heutzutage überlegen. In den letzten Jahren stieg die Anzahl der Kliniken, die ECMO bei respiratorischer Insuffizienz bei Erwachsenen einsetzen, stark an (48,49). Dies ist wahrscheinlich auf die Veröffentlichung der Ergebnisse der CESAR-Studie sowie den Erfolgen der ECMO-Behandlung während der H1N1-Influenza-Pandemie in 2009 zurückzuführen (45,50,51).

Aus den Ergebnissen dieser retrospektiven Datenanalyse des Regensburger ECMO-Registers sowie einer umfassenden Literaturrecherche geht hervor, dass trotz den technischen Weiterentwicklungen der ECMO-Systeme immer noch eine Vielzahl an Blutungskomplikationen auftreten. Obwohl Oberflächenbeschichtungen aller Komponenten des extrakorporalen Kreislaufs die Biokompatibilität erhöhen und somit die Aktivierung des Gerinnungssystems einschränken, wird immer noch zusätzlich eine systemische Antikoagulation benötigt, um eine Thrombenbildung zu verhindern bzw. das Risiko zu vermindern. Blutungen gelten daher aufgrund der therapiebedingten systemischen Antikoagulation, Thrombozytopenie sowie Thrombozytopathie als Folge des Kontaktes mit künstlichem Material sowie einer systemischen Entzündungsreaktion als die häufigsten Komplikationen während einer ECMO-Unterstützung (18,19,31,34,52,53). Mögliche Blutungskomplikationen während einer ECMO-Therapie treten hauptsächlich intrakraniell, intrathorakal sowie intraabdominal auf (54). Vor allem thorakale Blutungskomplikationen mit der Notwendigkeit einer therapeutischen, operativen Intervention wurden im eigenen Patientenkollektiv häufig beobachtet.

In unserem gesamten Patientengut (n=418) traten bei 97 (32,2%) Patienten Blutungskomplikationen auf, von denen der größte Anteil (40/97; 41,2%) thorakalen Ursprungs war. Bei 24 der 40 Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen wurde mindestens eine thoraxchirurgische Intervention aufgrund einer thorakalen Blutung durchgeführt. Postoperativ traten in 11 der 24 Patienten (45,8%) erneute thorakale Nachblutungen mit der Notwendigkeit mindestens einer Re-OP zur wiederholten Hämatomausräumung auf. Insgesamt erhielten 35 Patienten aus dem gesamten Studienkollektiv (8,4%) in ihrem mit der ECMO-Therapie assoziierten stationären Aufenthalt thoraxchirurgische Operationen.

Die Krankenhausletalität der Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen betrug 52,5%. Sie ist im Vergleich zu den Patienten ohne thorakale Blutungskomplikationen (34,7%) signifikant ($p=0,026$) und im Vergleich zur Letalität der Patienten mit Blutungskomplikationen anderen Ursprungs deutlich (45,6%; $p=0,504$) erhöht. Dies kann aus der signifikant höheren Anzahl an transfundierten Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren sowie einer längeren Dauer der ECMO-Therapie, die einen Risikofaktor für erhöhte Letalität darstellt, resultieren (16,23). Die thorakalen Blutungen

traten zu 40% spontan an ECMO, zu 37.5% postoperativ, zu 20% postinterventionell und zu 2,5% posttraumatisch auf. Gerinnungsstörungen sowie nachfolgende Blutungskomplikationen an ECMO können aus verschiedenen Gründen auftreten. Der Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen in extrakorporalen Systemen führt zu Thrombozytenaktivierung und -aggregation bzw. ggf. auch zu einer Schädigung der Thrombozyten. Dieser Thrombozyten-reduzierende Effekt sowie mögliche Thrombozytendysfunktionen können gefährliche Thrombozytopenien mit erhöhtem spontanem Blutungsrisiko an ECMO auslösen. Außerdem tragen das erworbene Von Willebrand Syndrom und ein Mangel von speziellen Gerinnungsfaktoren wie beispielsweise Faktor XIII und Fibrinogen zu einer erhöhten Blutungsneigung an ECMO bei (55–57). Des Weiteren können die zugrundeliegenden Erkrankungen mit ihren konsekutiven Entzündungsreaktionen, schnelle Veränderungen des O₂- bzw. CO₂- Partialdruckes nach ECMO-Implantation, Hämolyse sowie systemische Antikoagulation eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Gerinnungsstörungen und Blutungskomplikationen an ECMO spielen (58,59). Eine Gerinnungsstörung bei ECMO-Patienten kann also erwartet werden, weswegen sämtliche invasive Maßnahmen vermieden werden sollten. Nichtsdestotrotz bedingen die zugrundeliegende Lungenerkrankung, ein Pleuraerguss, ein Pleuraempyem bzw. andere thorakale Komplikationen (z.B. Hämatothorax, Lungenfistel) oft eine notwendige diagnostische oder therapeutische thorakale Intervention (60,61). Die Tatsache, dass viele Blutungen postinterventionell bzw. postoperativ auftreten, zeigt das Risiko sämtlicher Interventionen während einer ECMO-Therapie sehr deutlich. Interventionen sowie Operationen an ECMO müssen aufgrund des möglichen Auftretens lebensbedrohlicher Blutungskomplikationen sehr gut abgewogen und deren Indikationen sollten streng gestellt werden.

Das Risiko sämtlicher invasiver Eingriffe bei ECMO-Patienten wurde bereits auch in der Literatur diskutiert. Besonders die Anlage von Thoraxdrainagen, die oftmals aufgrund der zugrundeliegenden Lungenerkrankung notwendig sein kann, birgt ein hohes Risiko für thorakale Blutungskomplikationen. Interventionen an ECMO können aufgrund der therapiebedingt notwendigen systemischen Antikoagulation lebensbedrohlich sein. Studien zeigen eine 4-fach höhere Letalität bei ECMO-Patienten mit Thoraxdrainage (61–63). In dieser retrospektiven Studie des ECMO-Zentrums in Regensburg erhielten insgesamt acht der 40 Patienten mit thorakalen Blutungen eine Thoraxdrainage. Bei fünf Patienten wurde die Thoraxdrainage als

Therapie zur primären Entlastung eines Hämatothorax eingesetzt, davon mussten jedoch vier Patienten anschließend zusätzlich operiert werden. Zwei der vier Patienten konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden und zwei verstarben noch an der ECMO. Ein Patient, dessen thorakale Blutung ausschließlich mittels Thoraxdrainage behandelt wurde, verstarb an der ECMO. Bei drei Patienten verursachte die Anlage einer Thoraxdrainage bei primärem Pleuraerguss starke Blutungen, die im Verlauf notfallmäßig operativ ausgeräumt werden mussten. Ein Patient verstarb an ECMO und zwei überlebten bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Letalität im Krankenhaus der Patienten mit thorakalen Blutungen und Thoraxdrainage betrug 50% (n=4/8). Die Tatsache, dass invasive Verfahren während ECMO oft Blutungskomplikationen auslösen und nachfolgend weitere Interventionen/Operationen zur Behandlung der Komplikationen nach sich ziehen, zeigte sich demnach auch im eigenen Patientengut. Weitere Studien verzeichnen ebenfalls Blutungskomplikationen, ob spontan oder nach kleinen Routineinterventionen, als die häufigste Komplikation an ECMO und betonen daher die Bedeutung alle invasiven Eingriffe an ECMO möglichst gering zu halten (52,53). Die thorakalen Blutungen wurden konservativ (n=6), interventionell (n=10) sowie operativ (n=24) therapiert. Bei vier der 24 Patienten mit TCH-OP aufgrund der thorakalen Blutung wurde zuvor versucht den Hämatothorax mittels Thoraxdrainage zu entlasten. Sie mussten im Verlauf jedoch zusätzlich operativ versorgt werden.

Die Krankenhausletalität aller in dieser Studie eingeschlossenen ECMO-Patienten (n=418) ist mit 36,4% verglichen zu anderer Literatur, in der meist eine Letalität von ca. 40-50% beschrieben wird, etwas geringer (14,15,48). Zu den am häufigsten auftretenden Komplikationen während ECMO zählen Blutungskomplikationen mit ca. 30%. Am ECMO-Zentrum in Regensburg traten Blutungen vergleichsweise in 23,2% der Fälle auf. In der Literatur werden Blutungen im OP-Gebiet, pulmonal, an der Kanülierungsstelle sowie zerebral des Öfteren berichtet und sind, analog zu den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie, mit einer erhöhten Letalität assoziiert (5,13,15,42,44,48,64).

Eine Meta-Analyse über Komplikationen und Letalität während ECMO (15) umfasst zwölf Studien, jede mit mehr als 100 eingeschlossenen Patienten, inklusive einer Studie des Universitätsklinikums in Regensburg (16), die von aufgetretenen Komplikationen an ECMO berichteten. Die Letalität lag bei 54%, schwerwiegende

63

Komplikationen umfassten unter anderem Nierenversagen (52%), bakterielle Pneumonie (33%), Blutungen (33%), Sepsis (26%) und Hämolyse (18%). Internationale Berichte, die sämtliche Informationen inklusive Komplikationen bezüglich der ECLS-Therapie aller teilnehmenden ECLS-Zentren beinhalten, werden von der ELSO regelmäßig veröffentlicht. Laut dem „Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016“ wurden seit der Gründung der ELSO im Jahr 1989 bis zum 1.07.2016 10.601 Erwachsene bei respiratorischer Insuffizienz mit einer ECMO behandelt und verzeichneten Überlebensraten von 58% bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Blutungen traten zu 13,2% an der Kanülierungsstelle, zu 10,5% im OP-Gebiet, zu 6,1% pulmonal und zu 3,9% zerebral auf (48).

Blutungen galten lange Zeit als absolute Kontraindikation für eine ECMO-Behandlung (30,31,43). Aufgrund technischer Entwicklungen und erhöhter Biokompatibilität der extrakorporalen Zirkulation durch Oberflächenbeschichtungen (meist Heparin oder Phosphorylcholin) ist es möglich geworden anfangs auf eine systemische Antikoagulation zu verzichten bis die Blutungsursache mittels Transfusionen, medikamentös, interventionell oder operativ behoben wurde. Allerdings ist bei Verzicht auf eine Antikoagulation genau auf eine potenzielle Thrombenbildung im System zu achten. Der Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen in extrakorporalen Systemen führt zur Aktivierung von Gerinnungs- und Inflammationskaskaden mit dem Risiko der Thrombenbildung im System sowie zur Verbrauchskoagulopathie und Thrombozytopenie (65). Durch die systemische Antikoagulation sollen Thromben im System mit einem möglicherweise daraus resultierenden Ausfall der Geräte, wie z.B. Oxygenatorthrombosen, sowie lebensgefährliche Embolien verhindert werden. Die richtige Balance zwischen ausreichender Antikoagulation zur Vermeidung von Thrombosen und der Gefahr des Auftretens von Blutungskomplikationen ist erforderlich (53,66,67). Problematisch ist hierbei sicherlich auch die Tatsache, dass derzeit noch keine etablierten, evidenzbasierten Richtlinien über das Gerinnungsmanagement an ECMO vorliegen und diese unter internationalen ECMO-Zentren sehr stark variieren (68). Zur Therapie der Blutungskomplikationen während ECMO liegen in der Literatur verschiedene Ansätze vor. Um die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wieder auf ein physiologisches Level zu bringen, wird die Antikoagulation auf niedrigere ACT- oder PTT-Werte eingestellt und Thrombozytenkonzentrate,

64

antifibrinolytische Medikamente, Gefrierplasma sowie spezifische Gerinnungsfaktoren (bei nachgewiesenem Mangel) verabreicht (13,19). Wie einige Studien zeigen, kann für kurze Zeit auch komplett auf eine systemische Antikoagulation verzichtet werden (10,18,25,34,52,69,70). Dies ermöglicht auch schweren Trauma-Patienten mit bereits bestehenden Blutungen eine Chance auf ECMO-Therapie.

Publikationen zur Verwendung von rekombinantem aktiviertem Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa) als weitere mögliche Therapiemethode bei unkontrollierbaren Blutungen während ECMO liegen vor (31,62,63). Zunächst sollte jedoch versucht werden die Blutung mittels Operation, Embolisation, Bluttransfusionen und Neutralisierung der Antikoagulation zu stoppen und erst bei Fortbestehen einer unkontrollierbaren Blutung eine Therapie mittels rFVIIa in Erwägung gezogen werden. Dieser gentechnisch hergestellte Gerinnungsfaktor wurde entwickelt, um lebensbedrohliche Blutungskomplikationen bei Hämophiliepatienten zu behandeln. Die Anwendung kann jedoch zu thrombotischen Ereignissen führen, die z.B. als Oxygenatorthrombose in extrakorporalen Kreisläufen schwerwiegende Folgen haben kann. Als off-label Einsatz wurde rFVIIa bereits erfolgreich in der Herzchirurgie sowie bei Trauma- und ECMO-Patienten eingesetzt. Die Ergebnisse der Studie von Repessé et al. zeigten, dass starke Blutungen nach rFVIIa-Gabe abgenommen haben und keine lebensbedrohlichen Systemthrombosen auftraten. Eine geringere Letalität wurde im Vergleich zu Patienten ohne rFVIIa-Therapie bei unkontrollierbaren Blutungen jedoch nicht verzeichnet (62). In einem weiteren Fallbericht von Rigby et al. konnte der Erfolg einer rFVIIa-Gabe an ECMO bei lebensbedrohlichen Blutungen ebenfalls nachgewiesen werden (63).

Nichtsdestotrotz wurden auch schon mehrere lebensbedrohliche thrombotische Ereignisse bei ECMO-Patienten unter rFVIIa-Gabe beobachtet (71–74). Die Anwendung von rFVIIa kann das Thromboserisiko drastisch erhöhen und somit zu lebensbedrohlichen Komplikationen, wie dem Thrombosieren des extrakorporalen Kreislaufs, führen. Da das Risiko-Nutzen-Profil von rFVIIa bei ECMO-Patienten generell unklar bleibt, ist eine rFVIIa-Gabe nur nach Ausschöpfen sämtlicher anderer Therapiemaßnahmen und unter größter Vorsicht gut abzuwägen.

Bei schweren Blutungskomplikationen an ECMO und dem Versagen von Transfusionen sowie interventioneller Therapieversuche (bspw. Bronchoskopien mit Absaugen von intrapulmonalen Hämatomen, Suprarenin-Instillation, Bronchusblocker-

Anlage, angiographische Bronchialarterienembolisation, medikamentöse Intervention mittels Fibrinogen, Tranexamsäure oder rFVIIa) kann auch eine operative Intervention zur Blutstillung bzw. Hämatomausräumung notwendig werden.

Insgesamt 108 ECMO-Patienten (25,8%) unserer Studie wurden operiert, davon handelte es sich bei 35 Patienten (32,4%) um thoraxchirurgische Eingriffe. Bei 24 der 35 Patienten (68,6%) mit TCH-OP's traten thorakale Blutungskomplikationen auf und sie benötigten mindestens eine OP aufgrund eines Hämatothorax. Bei den restlichen elf thoraxchirurgischen Patienten ereigneten sich keine thorakalen Blutungskomplikationen. Besonders auffällig ist jedoch, dass es sich bei 52 der insgesamt 82 TCH-OP's (63,4%) um eine Operation aufgrund eines Hämatothorax nach thorakalen Blutungskomplikationen handelt.

Andere Studien berichten von deutlich mehr Patienten, teilweise bis zu 48%, die an ECMO operativ versorgt wurden. Dabei handelte es sich in 23,4% um TCH-OP's, häufiger waren jedoch viszeral- (39,2%) sowie gefäßchirurgische (29,5%) Eingriffe. Die Patienten mit Operationen hatten wie in unserer Studie auch einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt, mehr Wundinfektionen sowie Blutungskomplikationen (60). Unsere Datenanalyse zeigte, dass Patienten mit Operationen einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt von ca. 45,9 Tagen im Vergleich zu den Patienten ohne Operationen (31,8 Tage; $p=0,010$) hatten. Betrachtet man speziell die Patienten mit TCH-OP's genauer, fällt auch hier auf, dass diese verglichen mit Patienten ohne TCH-OP's eine signifikant längere Dauer ihres Krankenhausaufenthaltes aufweisen (57,3 vs. 32,8 Tage; $p=0,031$).

Insgesamt 82 thoraxchirurgische Eingriffe wurden bei 35 Patienten unseres Studienkollektivs durchgeführt (ca. 2,3 TCH-OP's pro Patient). Auffällig ist der Unterschied in der Anzahl der Operationen der Patienten mit und ohne thorakalen Blutungskomplikationen: Die 24 Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen erhielten insgesamt 69 TCH-OP's (ca. 2,9 TCH-OP's pro Patient), dabei waren thorakale Blutungen in 75,4% der TCH-OP's die Indikation zur OP. Im Vergleich dazu benötigten die elf Patienten ohne thorakale Blutungskomplikationen nur insgesamt 13 TCH-OP's (ca. 1,2 TCH-OP's pro Patient). Bei der genaueren Betrachtung der 52 TCH-OP's bei Hämatothorax nach thorakalen Blutungskomplikationen wird deutlich, dass nur zwei TCH-OP's (2/52; 4%) nach spontan aufgetretener Blutung an ECMO, zwei weitere TCH-OP's (4%) posttraumatisch, aber 48 TCH-OP's (92%) nach

vorherigen Interventionen an ECMO notwendig waren. In den meisten Fällen (n=41) war nach einer zuvor erfolgten Operation eine erneute TCH-OP aufgrund wiederholter thorakaler Blutungskomplikationen notwendig. Dies verdeutlicht nochmals das Risiko jeglicher Art von Intervention bzw. Operation während einer ECMO-Therapie und betont deren absolut strenge Indikationsstellung.

Auf alle 35 thoraxchirurgischen Patienten gerechnet waren Blutungskomplikationen in dieser Datenanalyse in 63,4% (52 von 82 TCH-OP's) die Ursache zur OP-Indikation. In einer anderen Studie wurden Blutungskomplikationen sogar in 75% als Ursache für eine Thorakotomie beschrieben (61). Joshi et al. berichten darin speziell von TCH-OP's bei erwachsenen ECMO-Patienten: insgesamt 18 Patienten erhielten 40 Thorakotomien (ca. 2,2 TCH-OP's pro Patient), was sich mit unseren Daten deckt. Bei deren primären Indikationen zur Thorakotomie handelte es sich in 63% um eine Hämatomausräumung. Von den 35 thoraxchirurgischen Patienten waren bei 20 Patienten (57%) insgesamt 47 Re-Thorakotomien notwendig, wobei thorakale Blutungskomplikationen bei 41 der 47 Re-Thorakotomien (87,2%) die Ursache darstellten. In der Literatur wird bei ca. 56% der Patienten von Re-Thorakotomien aufgrund persistierender Blutungen berichtet. Die Letalität im Krankenhaus der Patienten mit Thorakotomie betrug 39% im Vergleich zu 32% der ECMO-Patienten ohne Thorakotomie (61). Unsere Daten bestätigen diese Ergebnisse mit einer Krankenhausletalität von 40% der Patienten mit TCH-OP. Diese war im Vergleich zur Letalität aller Patienten ohne TCH-OP (n=383; Letalität 36%) sowie im Vergleich zu den Patienten ohne jegliche OP (n=310; Letalität = 32,3%) erhöht. Die Patienten mit anderen, nicht-thoraxchirurgischen Operationen, wiesen jedoch sogar eine noch höhere Letalität im Krankenhaus (52,1%) auf als die Patienten mit TCH-OP's.

Insgesamt kommen TCH-OP's in unserem Studienkollektiv zu 8,4% vor und sind mit erhöhter Morbidität und Letalität assoziiert (75). Aus diesem Grund sind eine strenge Indikationsstellung sowie ein optimiertes interdisziplinäres perioperatives Management bei Patienten mit Operationen während ECMO notwendig. Blutungen stellen die häufigsten Komplikationen an ECMO dar und gehen mit höherer Letalität sowie der Notwendigkeit operativer Interventionen einher. Daher sind eine Reduzierung bzw. der Verzicht auf Antikoagulation im Rahmen der Operation, Transfusionen von Blutprodukten oder Gerinnungsfaktoren sowie chirurgische Maßnahmen intraoperativ zur Vermeidung von Blutungen empfohlen. Es existieren

jedoch noch keine evidenz-basierten Leitlinien zur bestmöglichen Antikoagulation sowie Transfusionen an ECMO (31,60). Im Rahmen des perioperativen Managements war an unserer Institution eine enge Zusammenarbeit mit dem Intensivmediziner gegeben. Bei Blutungskomplikationen an ECMO wurde die PTT auf 40-50 Sekunden reduziert (Zielbereich an ECMO: ca. 50-60 Sekunden, je nach Institution unterschiedlich) und engmaschige PTT-Kontrollen bei Abweichungen vom Zielbereich durchgeführt. Medikamentös wurde Tranexamsäure oder bei pulmonalen Blutungen bronchoskopisch lokal Suprenin verabreicht. Transfusionen von Blutprodukten waren bei vielen Patienten notwendig, obwohl die Menge an Bluttransfusionen in der Literatur mit negativen Auswirkungen und erhöhter Mortalität assoziiert war (52,60,76). Dieser Zusammenhang konnte in der eigenen Datenanalyse nicht bestätigt werden.

Trotz der Risiken, die die ECMO-Therapie mit sich bringt, werden in den letzten Jahren dank des technischen Fortschritts und zunehmender Erfahrung immer bessere Überlebensraten verzeichnet. Die Anzahl an Kliniken, die ECMO bei Erwachsenen mit respiratorischer Insuffizienz anwenden, hat in den letzten Jahren exponentiell zugenommen. Dies wirft jedoch Bedenken auf, dass kleinere, unerfahrenere Kliniken mit einer niedrigen Anzahl an ECMO-Fällen pro Jahr die Effizienz der ECMO-Therapie im Allgemeinen beeinträchtigen könnten. Der Zusammenhang zwischen Quantität an ECMO-Fällen pro ECMO-Zentrum pro Jahr und Letalität wurde in einer Studie von Barbaro et al. 2015 veröffentlicht: die Letalität war geringer in Zentren mit einer höheren Anzahl an ECMO-Patienten pro Jahr. Mit einer erhöhten Quantität an ECMO-Fällen gehen Training und Erfahrung des Personals, entwickelte Protokolle und Standards zur Therapie, Patientenauswahl für ECMO-Indikationen und ein ausgearbeitetes Antikoagulations-Management einher, um Komplikationen zu minimieren und möglichst hohe Überlebensraten zu erreichen (49). Daher empfiehlt auch die im Dezember 2017 erschienene S3-Leitlinie zum Einsatz extrakorporaler Verfahren bei ARDS die Behandlung von schweren ARDS-Patienten in einem ECMO-Zentrum mit mindestens 20 ECMO-Fällen pro Jahr (29). In unserer Datenanalyse zeigte sich, dass trotz der zunehmenden Erfahrung mit extrakorporalen Systemen die Letalität im ECMO-Zentrum in Regensburg über die Jahre hinweg nicht merkbar abgenommen hat. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die ECMO-Indikationen immer breiter gestellt werden: mehr und vor allem ältere Patienten mit vielen Komorbiditäten werden inzwischen häufiger mit ECMO behandelt.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie verglichen mit Literatur anderer ECLS-Zentren weltweit lassen darauf schließen, dass Blutungskomplikationen heutzutage während einer ECMO-Therapie mit ca. 23-30% immer noch häufig auftreten. Blutungen im Operationsgebiet sowie intrathorakal zählen zu den am meisten verzeichneten Komplikationen. Obwohl der Schweregrad der Blutungskomplikationen während ECMO aufgrund technischer Fortschritte der ECLS-Geräte in den letzten Jahren nicht mehr mit den aufgetretenen Blutungskomplikationen in den Anfangsjahren der ECMO-Therapie verglichen werden kann, gehören sie dennoch immer noch zu den häufigsten Komplikationen und sind mit erhöhter Letalität bis zu mehr als 50% verglichen mit Patienten ohne Blutungskomplikationen (Letalität 32,7%) assoziiert. Letale Blutungen treten jedoch kaum mehr auf (13,42).

Diese Studie weist aufgrund ihres Designs auch Limitationen auf: es handelte sich um eine retrospektive, nicht-randomisierte Single-Center-Studie ohne Kontrollgruppe. Außerdem konnten keine Aussagen zum Langzeitüberleben der Patienten getroffen werden. Als Vorteile der Studie sind die große Patientenzahl, das Universitätsklinikum Regensburg als erfahrenes ECMO-Zentrum mit vorhandener thoraxchirurgischer Expertise sowie eine einheitliche intensivmedizinische Versorgung der ECMO-Patienten basierend auf einem klinikinternen und ELSO-Leitlinien-gerechten Protokoll aufzuführen. In dieser Arbeit werden prospektiv gewonnene Daten des Regensburger ECMO-Registers präsentiert.

7 Zusammenfassung

Trotz den anfänglichen Problemen der ECMO-Therapie ist diese heutzutage nach technischen Fortschritten eine vielversprechende Therapiemöglichkeit bei respiratorischer Insuffizienz als „bridge-to-recovery“, „bridge-to-transplantation“ bzw. als perioperative Unterstützung bei herz- und thoraxchirurgischen Eingriffen. Lebensbedrohliche Blutungskomplikationen waren zu Beginn die häufigsten Komplikationen während einer ECMO-Therapie und haben deren Erfolg stark negativ beeinflusst. Allerdings treten Blutungskomplikationen trotz biokompatiblen Oberflächenbeschichtungen der extrakorporalen Systeme sowie der Möglichkeit einer deutlich reduzierten Antikoagulation heutzutage immer noch auf.

Ziele der Studie waren es, die Inzidenz und Konsequenz thorakaler Blutungskomplikationen mit deren Auswirkungen auf die Morbidität und Letalität der Patienten sowie Indikationen für thoraxchirurgische Operationen und deren postoperative Komplikations- sowie Letalitätsraten am ECMO-Zentrum der Universitätsklinik in Regensburg zu ermitteln und klinisch relevante Schlussfolgerungen sowie Empfehlungen auszusprechen. Hierfür wurden prospektiv gesammelte Patientendaten des Regensburger ECMO-Registers retrospektiv ausgewertet. In die Studie eingeschlossen waren alle Patienten, die im Zeitraum von Dezember 2010 bis Dezember 2016, eine vv-ECMO bei respiratorischer Insuffizienz erhalten haben.

Im untersuchten Patientenkollektiv erhielten insgesamt 418 Patienten eine vv-ECMO-Therapie bei respiratorischer Insuffizienz. Blutungskomplikationen traten bei 97 Patienten (23,2%) auf, diese waren bei 40 Patienten ($n=40/97$; 41,2%) thorakalen Ursprungs. Im gesamten Patientengut kamen thorakale Blutungen somit zu 9,6% vor. Von den 40 Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen musste bei 24 Patienten ($n=24/40$; 60%) eine Thorakotomie zur Entlastung eines Hämatothorax durchgeführt werden. Postoperativ traten in 11 der 24 Patienten (45,8%) erneute thorakale Nachblutungen mit der Notwendigkeit mindestens einer Revisionsoperation zur wiederholten Hämatomausräumung auf. Die Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen wiesen eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer sowie Dauer der ECMO-Therapie und eine signifikant erhöhte Krankenhausletalität mit 52,2% im Vergleich zu den Patienten ohne thorakale Blutungskomplikationen (34,7% Krankenhausletalität) auf.

Insgesamt 108 (25,8%) aller ECMO-Patienten benötigten eine Operation. Eine TCH-OP wurde bei 35 Patienten durchgeführt, davon erhielten 24 Patienten (68,6%) eine TCH-OP bei Hämatothorax nach thorakalen Blutungskomplikationen. Bei den primären OP-Indikationen handelte es sich in 31,4% der Fälle um einen Hämatothorax, gefolgt von karnifizierender Pneumonie/Lungenabszess (20%), Lungenbiopsie (17,1%), Pleuraempyem (17,1%) und sonstige Indikationen (14,3%). Insgesamt 82 thoraxchirurgische Eingriffe wurden in den 35 Patienten durchgeführt (im Mittel 2,3 TCH-OP's pro Patient). Besonders auffällig ist jedoch, dass es sich bei 52 der 82 TCH-OP's (63,4%) um eine Operation aufgrund eines Hämatothorax nach thorakalen Blutungskomplikationen handelt. Bemerkenswert ist hierbei, dass 48 der 52 OP's bei Hämatothorax (92%) nach zuvor erfolgten Interventionen, wie z.B. vorhergehenden TCH-OP's bzw. Thoraxdrainagen-Anlagen, notwendig waren. Nur zwei der 52 TCH-OP's (4%) mussten posttraumatisch und zwei (4%) weitere nach spontaner Blutung an ECMO durchgeführt werden.

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass sämtliche Interventionen bzw. Operationen während einer ECMO-Therapie sehr risikoreich sind. Oft führen Interventionen während ECMO zu Blutungskomplikationen, die häufig einer operativen Therapie bedürfen und die postoperativ wiederum erneute Nachblutungen mit mehreren Revisiosoperationen nach sich ziehen können. Thoraxchirurgische Interventionen müssen also genau abgewogen werden und sollten nur wenn unbedingt notwendig, bei klinisch relevanter Indikation (z.B. Blutung, Empyem), erfolgen. Dabei besteht jedoch immer die Gefahr postoperativer Nachblutungen bei eingeschränkter Gerinnung bzw. Gerinnungsstörungen an ECMO.

Die Patienten mit TCH-OP infolge thorakaler Blutungskomplikationen hatten einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt sowie eine nahezu doppelt so lange ECMO-Therapie als die Patienten ohne TCH-OP infolge thorakaler Blutungskomplikationen. Die Letalität im Krankenhaus der Patienten ohne TCH-OP infolge thorakaler Blutungskomplikationen beträgt 36% und ist somit geringer als die Letalität der Patienten mit TCH-OP nach thorakalen Blutungskomplikationen mit 41,7% ($p=0,578$).

Obwohl die Letalität der Patienten mit thorakalen Blutungskomplikationen mit 52,5% sowie der Patienten mit TCH-OP nach Hämatothorax mit 41,7% sehr hoch ist, beträgt die Krankenhausletalität des gesamten Patientenkollektivs nur 36,4%. Im Vergleich zu den ersten publizierten Ergebnissen der ECMO-Therapie mit nur ca. 10% Überleben

ist der Erfolg der ECMO durch Weiterentwicklung der Geräte sowie klinischen Erfahrungen und Routine großer ECMO-Zentren deutlich sichtbar.

Aufgrund der guten Ergebnisse heutzutage wenden immer mehr, vor allem auch kleinere Kliniken, die ECMO-Behandlung an. Die ELSO berichtet von einem enormen Zuwachs an ECMO-Zentren und -Therapien bei Erwachsenen in den letzten Jahren, wahrscheinlich verursacht durch die Veröffentlichung der Ergebnisse der CESAR-Studie sowie den Erfolgen der ECMO-Behandlung während der H1N1 Influenza-Pandemie in 2009 (50). Das Auftreten vieler Komplikationen unterstreicht jedoch die Notwendigkeit erfahrener ECMO-Spezialisten und angepasstem Management. Vor allem Blutungskomplikationen, die spontan an ECMO, postinterventionell oder postoperativ auftreten können, müssen berücksichtigt und bei der Planung von notwendigen operativen Interventionen während ECMO bedacht werden. Da Patienten mit vv-ECMO bei respiratorischer Insuffizienz aufgrund ihrer zugrundeliegenden Lungenerkrankung auch oft thoraxchirurgisch operiert werden müssen, kann es hierbei zu lebensbedrohlichen thorakalen Blutungen kommen. Die Indikationsstellung zu sämtlichen Interventionen bzw. Operationen während ECMO muss gut abgewogen und das perioperative Management besonders in Bezug auf möglicherweise auftretende Blutungskomplikationen angepasst werden. Hierfür ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem Intensivmediziner notwendig, um das Gerinnungsmanagement ggf. für operative Eingriffe anzupassen sowie den Zeitpunkt und das Ausmaß der Operation bestmöglich wählen zu können. Wie diese Studie zeigen konnte, treten relevante thorakale Blutungskomplikationen bei ca. 9,6% der ECMO-Patienten auf, zudem ist der Anteil thoraxchirurgischer Patienten unter den operativ versorgten ECMO-Patienten mit ca. 32,4% sehr hoch. Da dieses Patientengut ein hohes Blutungsrisiko bei eingeschränkter Gerinnung an ECMO sowie eine hohe Letalität (ca. 40-50%) aufweist, sollte die ECMO nur in erfahrenen Zentren mit thoraxchirurgischer Expertise angewandt werden, um möglicherweise lebensgefährliche thorakale Komplikationen abwenden und thoraxchirurgisch therapieren zu können.

8 Literaturverzeichnis

1. Schmid C, Philipp A, Mueller T, Hilker M. Extracorporeal life support - systems, indications, and limitations. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57(8):449–54. doi:10.1055/s-0029-1186149
2. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–33. doi:10.1001/jama.2012.5669
3. ARDS Netzwerk Deutschland [Internet] [cited 2017 May 29]. Available from: <http://www.ardsnetwork.de/%C3%9Cber%20ARDS.html>
4. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent J-L, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1573–82. doi:10.1007/s00134-012-2682-1
5. Michaels AJ, Schriener R.J., Kolla S, Awad SS, Rich PB, Reickert C, Younger J, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal Life Support in Pulmonary Failure after Trauma. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 1999;1999(46(4)):638–45.
6. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016;315(8):788–800. doi:10.1001/jama.2016.0291
7. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1685–93. doi:10.1056/NEJMoa050333

8. A H Morris, C J Wallace, R L Menlove, T P Clemmer, J F Orme, Jr, L K Weaver, N C Dean, F Thomas, T D East, N L Pace, M R Suchyta, E Beck, M Bombino, D F Sittig, S Böhm, B Hoffmann, H Becks, S Butler, J Pearl, and B Rasmusson. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;(149):295–305. doi:10.1164/ajrccm.149.2.8306022
9. Schmid C, Philipp A. Leitfaden extrakorporale Zirkulation. Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. 126 p.
10. Müller T, Lubnow M, Pfeifer M, Bein T, Philipp A. Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren beim ARDS des Erwachsenen: Eine Standortbestimmung. *Intensivmed.* 2009;46(2):109–19. doi:10.1007/s00390-008-0914-y
11. Peek GJ, Clemens F, Elbourne D, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, Killer H, Mugford M, Thalanany M, Tiruvoipati R, Truesdale A, Wilson A. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:163. doi:10.1186/1472-6963-6-163
12. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adult Respiratory Failure. *Chest.* 1997;112(3):759–64. doi:10.1378/chest.112.3.759
13. Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal Life Support for 100 Adult Patients With Severe Respiratory Failure. *Annals of Surgery.* 1997;226(4):544–66. doi:10.1097/00000658-199710000-00015
14. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, Kon Z, Lee J, Griffith B, Rajagopal K, Pham S. Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):682–9. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.07.046
15. Zangrillo A, Land G, oni, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesen A, ti, Pappalardo F. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenations. *Critical Care and Resuscitation.* 2013 September.

16. Camboni D, Philipp A, Lubnow M, Bein T, Haneya A, Diez C, Schmid C, Muller T. Support time-dependent outcome analysis for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(6):1341-6;discussion 1346-7. doi:10.1016/j.ejcts.2011.03.062
17. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1905–14. doi:10.1056/NEJMct1103720
18. Arlt M, Philipp A, Voelkel S, Rupprecht L, Mueller T, Hilker M, Graf BM, Schmid C. Extracorporeal membrane oxygenation in severe trauma patients with bleeding shock. *Resuscitation.* 2010;81(7):804–9. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.02.020
19. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). General Guidelines for all ECLS Cases. 2013.
20. Muller T, Bein T, Philipp A, Graf B, Schmid C, Riegger G. Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults: a treatment rediscovered. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(10):159–66. doi:10.3238/arztebl.2013.0159
21. Agerstrand CL, Bacchetta MD, Brodie D. ECMO for adult respiratory failure: current use and evolving applications. *ASAIO J.* 2014;60(3):255–62. doi:10.1097/MAT.0000000000000062
22. Boeken U, Assmann A, Born F, Schmid C, editors. *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: Indikationen, Systeme, Implantationstechniken*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013.
23. Schmid C, Philipp A, Hilker M, Rupprecht L, Arlt M, Keyser A, Lubnow M, Muller T. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(1):9–15. doi:10.1016/j.healun.2011.07.013
24. Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM, Vogel-Claussen J, Haverich A, Schäfer A, Bauersachs J. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(4):283–96. doi:10.1007/s00392-015-0941-1

25. Ried M, Bein T, Philipp A, Muller T, Graf B, Schmid C, Zonies D, Diez C, Hofmann H-S. Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience. *Crit Care*. 2013;17(3):R110. doi:10.1186/cc12782
26. Oliver WC. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;13(3):154–75. doi:10.1177/1089253209347384
27. Tauber H, Streif W, Fritz J, Ott H, Weigel G, Loacker L, Heinz A, Velik-Salchner C. Predicting Transfusion Requirements During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(3):692–701. doi:10.1053/j.jvca.2016.01.009
28. Lubnow M. Neue Therapieverfahren zur Organprotektion beim schweren Lungenversagen. 94 p.
29. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin. Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz: Langfassung der Leitlinie. 2017.
30. Cordell-Smith JA, Roberts N, Peek GJ, Firmin RK. Traumatic lung injury treated by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Injury*. 2006;37(1):29–32. doi:10.1016/j.injury.2005.03.027
31. P.N. Odonkor, L. Stansbury, J.P. Garcia, P. Rock, S.P. Deshpande, A.M. Grigore. Perioperative Management of Adult Surgical Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Support.
32. Muellenbach RM, Kredel M, Kunze E, Kranke P, Kuestermann J, Brack A, Gorski A, Wunder C, Roewer N, Wurmb T. Prolonged heparin-free extracorporeal membrane oxygenation in multiple injured acute respiratory distress syndrome patients with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(5):1444–7. doi:10.1097/TA.0b013e31824d68e3
33. Voelckel W, Wenzel V, Rieger M, Antretter H, Padosch S, Schobersberger W. Temporary extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of acute traumatic lung injury. *Can J Anaesth*. 1998;45(11):1097–102. doi:10.1007/BF03012399

34. Wen P-H, Chan WH, Chen Y-C, Chen Y-L, Chan C-P, Lin P-Y. Non-heparinized ECMO serves a rescue method in a multitrauma patient combining pulmonary contusion and nonoperative internal bleeding: a case report and literature review. *World J Emerg Surg.* 2015;1015. doi:10.1186/s13017-015-0006-9
35. Ranucci M. The conundrum of anticoagulation and hemostatic management in ECMO patients. *Minerva Anestesiologica.* 2016;2016(82 (2)):147–8.
36. Garcia JP, Iacono A, Kon ZN, Griffith BP. Ambulatory extracorporeal membrane oxygenation: a new approach for bridge-to-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):e137-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.12.021
37. Camboni D, Philipp A, Lubnow M, Bein T, Zausig Y, Hilker M, Florchinger B, Rupprecht L, Keyser A, Kobuch R, Lunz D, Schopka S, Haneya A, Schmid C, Muller T. Extracorporeal membrane oxygenation by single-vessel access in adults: advantages and limitations. *ASAIO J.* 2012;58(6):616–21. doi:10.1097/MAT.0b013e31826a8a32
38. A H Morris, C J Wallace, R L Menlove, T P Clemmer, J F Orme, Jr, L K Weaver, N C Dean, F Thomas, T D East, N L Pace, M R Suchyta, E Beck, M Bombino, D F Sittig, S Böhm, B Hoffmann, H Becks, S Butler, J Pearl, and B Rasmusson. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome.
39. Giles J Peek, Miranda Mugford, Ravindranath Tiruvoipati, Andrew Wilson, Elizabeth Allen, Mariamma M Thalanany, Clare L Hibbert, Ann Truesdale, Felicity Clemens, Nicola Cooper, Richard K Firmin, Diana Elbourne, for the CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial.
40. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1965–75. doi:10.1056/NEJMoa1800385

41. Enger T, Philipp A, Videm V, Lubnow M, Wahba A, Fischer M, Schmid C, Bein T, Muller T. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. *Crit Care*. 2014;18(2):R67. doi:10.1186/cc13824
42. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med*. 2009;35(12):2105–14. doi:10.1007/s00134-009-1661-7
43. Anderson HL, Shapiro MB, Delius RE, Steimle CN, Chapman RA, Bartlett RH. Extracorporeal life support for respiratory failure after multiple trauma. *J Trauma*. 1994;37(2):266-72; discussion 272-4.
44. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, Haft JW, Swaniker F, Arbabi S, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal Life Support for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults. *Transactions of the ... Meeting of the American Surgical Association*. 2004;CXXII(&NA;):193–205. doi:10.1097/01.sla.0000141159.90676.2d
45. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, Sadique MZ, Sekhon JS, McAuley DF, Firmin RK, Harvey C, Cordingley JJ, Price S, Vuylsteke A, Jenkins DP, Noble DW, Bloomfield R, Walsh TS, Perkins GD, Menon D, Taylor BL, Rowan KM. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306(15):1659–68. doi:10.1001/jama.2011.1471
46. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin. Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz: Kurzfassung der Leitlinie. 2017.
47. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen [Internet]. 2018. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/011-021.html>
48. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, Paden ML. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO Journal* 2017;60–7.

49. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, Annich GM. Association of Hospital-Level Volume of Extracorporeal Membrane Oxygenation Cases and Mortality: Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;894–901.
50. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, Forrest P, Gattas D, Granger E, Herkes R, Jackson A, McGuinness S, Nair P, Pellegrino V, Pettilä V, Plunkett B, Pye R, Torzillo P, Webb S, Wilson M, Ziegenfuss M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888–95. doi:10.1001/jama.2009.1535
51. Combes A, Bacchetta M, Brodie D, Müller T, Pellegrino V. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):99–104. doi:10.1097/MCC.0b013e32834ef412
52. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, Scheinkestel C, Pellegrino V. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R73. doi:10.1186/cc12681
53. Delnoij TSR, Driessen R, Sharma AS, Bouman EA, Strauch U, Roekaerts PM. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Intractable Pulmonary Insufficiency: Practical Issues and Future Directions. *Biomed Res Int*. 2016;20169367464. doi:10.1155/2016/9367464
54. Reynolds MM, Annich GM. The artificial endothelium. *Organogenesis*. 2014;7(1):42–9. doi:10.4161/org.7.1.14029
55. Tauber H, Ott H, Streif W, Weigel G, Loacker L, Fritz J, Heinz A, Velik-Salchner C. Extracorporeal membrane oxygenation induces short-term loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers. *Anesth Analg*. 2015;120(4):730–6. doi:10.1213/ANE.0000000000000554
56. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion*. 2015;30(8):675–82. doi:10.1177/0267659115579714

57. Malfertheiner MV, Pimenta LP, Bahr Vv, Millar JE, Obonyo NG, Suen JY, Pellegrino V, Fraser JF. Acquired von Willebrand syndrome in respiratory extracorporeal life support: a systematic review of the literature. *Crit Care Resusc.* 2017;19(Suppl 1):45–52.
58. Luyt C-E, Bréchet N, Demondion P, Jovanovic T, Hékimian G, Lebreton G, Nieszkowska A, Schmidt M, Trouillet J-L, Leprince P, Chastre J, Combes A. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):897–907. doi:10.1007/s00134-016-4318-3
59. Omar HR, Mirsaiedi M, Socias S, Sprenger C, Caldeira C, Camporesi EM, Mangar D. Plasma Free Hemoglobin Is an Independent Predictor of Mortality among Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124034. doi:10.1371/journal.pone.0124034
60. Taghavi S, Jayarajan SN, Mangi AA, Hollenbach K, Dauer E, Sjöholm LO, Pathak A, Santora TA, Goldberg AJ, Rappold JF. Examining Noncardiac Surgical Procedures in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J.* 2015;61(5):520–5. doi:10.1097/MAT.0000000000000258
61. Joshi V, Harvey C, Nakas A, Waller DA, Peek GJ, Firmin R. The need for thoracic surgery in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a 16-year experience. *Perfusion.* 2013;28(4):328–32. doi:10.1177/0267659113480401
62. Repessé X, Au SM, Bréchet N, Trouillet J-L, Leprince P, Chastre J, Combes A, Luyt C-E. Recombinant factor VIIa for uncontrollable bleeding in patients with extracorporeal membrane oxygenation: report on 15 cases and literature review. *Crit Care.* 2013;17(2):R55. doi:10.1186/cc12581
63. Rigby MR, Kamat P, Vats A, Heard M. Controlling intrathoracic hemorrhage on ECMO: help from Factor VIIa and Virchow. *Perfusion.* 2013;28(3):201–6. doi:10.1177/0267659112469549
64. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt C-E, Trouillet J-L, Bréchet N, Nieszkowska A, Dupont H, Ouattara A, Leprince P, Chastre J, Combes A. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1704–13. doi:10.1007/s00134-013-3037-2

65. Panigada M, Artoni A, Passamonti SM, Maino A, Mietto C, L'Acqua C, Cressoni M, Boscolo M, Tripodi A, Bucciarelli P, Gattinoni L, Martinelli I. Hemostasis changes during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Minerva Anestesiologica*;2016 February(82 (2)):170–9.
66. Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby IJ. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg*. 2014;118(4):731–43. doi:10.1213/ANE.000000000000115
67. Willms DC, Wachtel TL, Daleiden AL, Dembitsky WP, Schibanoff JM, Gibbons JA. Venovenous extracorporeal life support in traumatic bronchial disruption and adult respiratory distress syndrome using surface-heparinized equipment: case report. *J Trauma*. 1994;36(2):252–4.
68. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(2):e77-84. doi:10.1097/PCC.0b013e31827127e4
69. Herbert DG, Buschner H, Nair P. Prolonged venovenous extracorporeal membrane oxygenation without anticoagulation: a case of Goodpasture syndrome-related pulmonary haemorrhage. *Critical Care and Resuscitation*. 2014;(16):69–72.
70. Biderman P, Einav S, Fainblut M, Stein M, Singer P, Medalion B. Extracorporeal life support in patients with multiple injuries and severe respiratory failure: a single-center experience? *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(5):907–12. doi:10.1097/TA.0b013e3182a8334f
71. Bui JD, Despotis GD, Trulock EP, Patterson G, Goodnough LT. Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrates in a patient supported by extracorporeal membrane oxygenation who had received activated recombinant factor VII. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(4):852–4. doi:10.1067/mtc.2002.126038
72. Chalwin RP, Tiruvoipati R, Peek GJ. Fatal thrombosis with activated factor VII in a paediatric patient on extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(3):685–6. doi:10.1016/j.ejcts.2008.05.022

73. Swaminathan M, Shaw AD, Greenfield RA, Grichnik KP. Fatal Thrombosis After Factor VII Administration During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(2):259–60. doi:10.1053/j.jvca.2007.09.009
74. Syburra T, Lachat M, Genoni M, Wilhelm MJ. Fatal outcome of recombinant factor VIIa in heart transplantation with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(5):1643–5. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.09.039
75. Marasco SF, Prevolos A, Lim K, Salamonsen RF. Thoracotomy in adults while on ECMO is associated with uncontrollable bleeding. *Perfusion.* 2007;22(1):23–6. doi:10.1177/0267659106074789
76. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, Song HK, Clough ER, Shore-Lesserson LJ, Goodnough LT, Mazer CD, Shander A, Stafford-Smith M, Waters J, Baker RA, Dickinson TA, FitzGerald DJ, Likosky DS, Shann KG. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(3):944–82. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.11.078

9 Anhang

9.1 Publikationen

9.1.1 Publikation im Zentralblatt für Chirurgie

Online publiziert: 15.10.2018

Originalarbeit – Thoraxchirurgie

Thieme

Nicht elektive thoraxchirurgische Operationen bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und Einsatz einer venösen extrakorporalen Membranoxxygenierung

Non-Elective Thoracic Surgery in Patients with Respiratory Insufficiency During Support with Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation

Autoren

Laura Sommerauer¹, Alois Philipp², Matthias Lubnow³, Thomas Müller³, Dirk Lutz⁴, Hans-Stefan Hofmann^{1,5}, Michael Redl⁵

Institute

- 1 Abteilung für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg
- 2 Fachbereich Kardiotechnik, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg
- 3 Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg
- 4 Anästhesiologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg
- 5 KH Barmherzige Brüder Regensburg, Klinik für Thoraxchirurgie, Regensburg

Schlüsselwörter

respiratorische Insuffizienz, extrakorporale Membranoxxygenierung, Blutung, Hämatothorax, Thoraxchirurgie

Key words

respiratory insufficiency, extracorporeal membrane oxygenation, hemothorax, bleeding, thoracic surgery

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0721-1983>
Online-publiziert 15.10.2018 | Zentralbl Chir 2019; 144: 93–99 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0044-409X

Korrespondenzadresse

Laura Sommerauer
Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Thoraxchirurgie
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg
Tel.: 09 41/9 449801, Fax: 09 41/9 4498 02
laura.sommerauer@hotmail.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und venöser extrakorporaler Membranoxxygenierung (vv-ECMO) benötigen häufig eine diagnostische oder therapeutische thoraxchirurgische Intervention.

Material und Methode Retrospektive Analyse von prospektiv erhobenen Daten (Regensburger ECMO-Register) aller Patienten im Zeitraum von Dezember 2010 bis Dezember 2016, die aufgrund eines akuten Lungenversagens (ALV) mit einer vv-ECMO behandelt wurden und bei denen eine diagnostische oder therapeutische thoraxchirurgische Operation (TCH-OP) durchgeführt wurde. Endpunkte waren die Indikation zur TCH-OP sowie die postoperative Morbidität und Letalität.

Ergebnis Es wurden 418 Patienten ($n = 285$, 68 %; mittleres Alter $50,0 \pm 16,5$ Jahre) mit einer vv-ECMO behandelt. Die häufigsten Indikationen zur vv-ECMO waren ein ALV bei Pneumonie (59,8 %), postoperativ (18,7 %), posttraumatisch (9,8 %), nach Chemotherapie (2,8 %) oder sonstigen Gründen (8,9 %). Insgesamt wurden 102 (24,4 %) Patienten unter vv-ECMO operiert, davon 29 Patienten (28,4 %) thoraxchirurgisch. Die häufigste primäre Indikation für eine TCH-OP war therapeutisch bei Hämatothorax ($n = 13$; 44,8 %), gefolgt von karnifizierender Pneumonie/Lungenabszess ($n = 5$; 17,2 %), Pleuraempyem ($n = 3$; 10,3 %) und sonstigen Ursachen ($n = 3$; 10,3 %). Bei interstitieller Lungenerkrankung unklarer Genese ($n = 5$; 17,2 %) erfolgte eine diagnostische Lungenbiopsie. Bei den Ersteingriffen wurde bei 27 Patienten eine Thorakotomie (93,1 %), seltener eine VATS ($n = 2$; 6,9 %) durchgeführt. Mindestens eine Re-thorakotomie erfolgte in 15 Patienten (51,7 %) und 9 Patienten (31,0 %) wurden mehr als 2× operiert. Die Letalität im Krankenhaus der Patienten mit TCH-OP (44,8 %) war höher als die der Patienten ohne TCH-OP (35,7 %; $p = 0,326$).

Schlussfolgerung Die Indikationen für eine thoraxchirurgische Operation bei Patienten mit vv-ECMO sollten streng gestellt werden, da häufig postoperative Komplikationen mit einer hohen Reoperationsrate (58,6 %) auftreten. Daher sollte eine ECMO-Therapie nur in spezialisierten Zentren mit thoraxchirurgischer Expertise erfolgen.

Hieruntergeladen von: Universität Regensburg. Urheberrechtlich geschützt.

ABSTRACT

Introduction Patients with severe respiratory failure and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (vv-ECMO) often require diagnostic or therapeutic thoracic surgery.

Methods Retrospective analysis of prospectively collected data (Regensburg ECMO Registry) on all patients requiring vv-ECMO between December 2010 and December 2016 due to acute lung failure (ALF) with diagnostic or therapeutic thoracic surgery. Endpoints were the indications for thoracic surgery as well as postoperative morbidity and in-hospital mortality.

Results A total of 418 patients (male n = 285, 68%, mean age 50.0 ± 16.5 years) with severe respiratory insufficiency refractory to conventional therapy required vv-ECMO. Indications for vv-ECMO were ALF due to pneumonia (59.8%), postoperative (18.7%), posttraumatic (9.8%), after chemotherapy (2.8%) and others (8.9%). Overall, in 24.4% (n = 102) of patients with vv-ECMO surgery was performed. Of these, 28.4% (n = 29) of patients required thoracic surgery. Primary indica-

tions for thoracic surgery were most frequently therapeutic due to hemothorax (n = 13; 44.8%), followed by cavitating pneumonia/pulmonary abscess (n = 5; 17.2%), pleural empyema (n = 3; 10.3%) and others (n = 3; 10.3%). In patients with interstitial lung disease of unknown origin (n = 5; 17.2%), diagnostic pulmonary biopsy was performed. For initial thoracic intervention thoracotomy was carried out in 93.1% (n = 27) of patients, whereas only two patients (6.9%) received thoracoscopy. At least one repeated thoracotomy was performed in 15 patients (51.7%) and nine patients (31.0%) underwent more than two surgeries. In-hospital mortality of patients with thoracic surgery (44.8%) was higher than in patients without thoracic surgery (35.7%; p = 0.326).

Conclusion Thoracic surgery in patients with vv-ECMO warrants strict indications, because postoperative complications are common and surgical revision (58,6%) is often required. Therefore, ECMO therapy should only be carried out in specialised centers with thoracic surgery.

Einleitung

Seit den 1970er-Jahren werden Verfahren zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und akutem Lungenversagen vermehrt eingesetzt [1–3]. Grundlage der respiratorischen Insuffizienz ist meist eine ausgeprägte, diffuse Schädigung des Lungenparenchyms, die entweder durch systemische Erkrankungen (z. B. Sepsis) oder Erkrankungen primär an der Lunge (z. B. Pneumonie, Thoraxtrauma, Inhalationstrauma, Aspiration) hervorgerufen wird. Die Akutform des Lungenversagens ist das „Acute respiratory Distress Syndrome“ (ARDS), das trotz Fortschritten in der Intensivmedizin weiterhin mit einer hohen Letalität von ca. 40–70%, basierend auf dem Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung sowie dem Grad der Hypoxämie, verbunden ist [4–7]. Das ARDS wurde seit 1994 nach der „American-European Consensus Conference on ARDS“ definiert und 2012 von der „Berlin Definition“ der „European Society of Intensive Care Medicine“, unterstützt von der „American Thoracic Society“ und der „Society of Critical Care Medicine“, abgelöst. Die Berlin Definition präzisiert das ARDS als akuten Beginn innerhalb einer Woche, bilateralen, diffusen Infiltraten im Röntgenthorax (nicht erklärbar durch Pleuraerguss, Atelektasen oder malignen Veränderungen), wobei die respiratorische Insuffizienz nicht Folge einer kardialen Ursache oder Volumenüberschuss sein darf. Anhand der Oxygenierung werden mittels des reduzierten Horowitz-Indexes ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) sowie positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) 3 Schweregrade des ARDS unterschieden: mild ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg und PEEP oder CPAP ≥ 5 cmH₂O [CPAP: continuous positive airway pressure]), moderat ($100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg und PEEP ≥ 5 cmH₂O) und schwer ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg und PEEP ≥ 5 cmH₂O) [2, 8]. Bei Versagen der konventionellen Therapiemöglichkeiten bei einem ARDS kann eine vv-ECMO zur Sicherstellung einer ausrei-

chenden Oxygenierung sowie Decarboxylierung bis zur Erholung der Lungenfunktion indiziert sein [1, 9, 10].

Bei diesen Patienten mit vv-ECMO können nicht elektive diagnostische (z. B. Lungenbiopsie) oder therapeutische (z. B. Hämatothorax, Lungenabszess, Pleuraempyem) thoraxchirurgische Operationen erforderlich sein. Ziel dieser Studie war die Analyse aller nicht elektiven thoraxchirurgischen Operationen bei Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz und vv-ECMO zur Evaluation der Indikationen, Komplikationen sowie des Überlebens bis zur Krankenhausentlassung.

Patienten und Methoden**Studiendesign**

Es wurde eine retrospektive Analyse von prospektiv erhobenen Daten des Regensburger ECMO-Registers durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Zeitraum von Dezember 2010 bis Dezember 2016 aufgrund eines akuten Lungenversagens (ALV) mit einer vv-ECMO behandelt wurden und bei denen eine diagnostische oder therapeutische thoraxchirurgische Operation (TCH-OP) durchgeführt wurde. Die Auswertung umfasste die Datenbank des Regensburger ECMO-Registers, Patientenakten, OP-Protokolle sowie den intensivmedizinischen Verlauf. Im ECMO-Register des Universitätsklinikums Regensburg werden prospektiv Daten zu den Patientencharakteristika, zur ECMO-Indikation, zur Antikoagulation, zu den verwendeten ECMO-Systemen, Labor- und Beatmungsparameter sowie eventuell aufgetretene Komplikationen dokumentiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg genehmigt. Eine Aufklärung der Patienten war aufgrund des retrospektiven Designs, der anonymisierten Auswertung und der Datenerhebung von routinemäßig gewonnenen klinischen Parametern nicht erforderlich.

Die Indikationen zur vv-ECMO-Therapie an unserem Zentrum umfassen eine potenziell therapierbare Grunderkrankung bzw. zeitnah mögliche Lungentransplantation, eine „Rescue-Indikation“ bei lebensbedrohlichem hypoxämischem Lungenversagen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 65$ mmHg, positivem endinspiratorischem Beatmungsdruck [PIP] > 35 cmH₂O, $\text{pH} < 7,25$) sowie hämodynamischer Instabilität, eine „Non-Rescue-Indikation“ bei zu aggressiver, nicht protektiver Beatmung zum Erreichen eines lebensnotwendigen Gasaustausches (PIP > 32 cmH₂O, $\text{FiO}_2 > 0,9$, Atemzugvolumen [TV] > 6 ml/kgKG) und dem Ausschluss von Kontraindikationen (z. B. kardiogener Schock oder terminale Lungenerkrankung ohne Aussicht auf zeitnahe Transplantation) [2].

Die Gruppe der vv-ECMO-Patienten mit nicht elektiven thoraxchirurgischen Eingriffen ($n = 29$) wurde mit der Gruppe der vv-ECMO-Patienten ohne thoraxchirurgische Eingriffe ($n = 389$) verglichen. Die Patientencharakteristika, Labor- und Antikoagulationsparameter, Daten der ECMO-Unterstützung sowie durchgeführte thoraxchirurgische Interventionen und die Krankenhausletalität wurden ausgewertet.

Studienhypothese

Basierend auf eigenen klinischen Erfahrungen am Regensburger ECMO-Zentrum sowie der internationalen Literatur stellten wir die Studienhypothese auf, dass bei ALV-Patienten mit vv-ECMO-Therapie eine Indikation zu nicht elektiven diagnostischen und/oder therapeutischen thoraxchirurgischen Interventionen notwendig sein kann. Primäre Endpunkte waren die Indikationen für eine TCH-OP, postoperative Komplikationen sowie die Letalität im Krankenhaus. Sekundäre Endpunkte umfassten den perioperativen Verlauf sowie das Management dieser Patientengruppe.

Prinzip der vv-ECMO

Standardmäßig wird bei vv-ECMO-Systemen venöses Blut aus der V. femoralis drainiert, zum Membranoxygenator geleitet, dort oxygeniert und decarboxyliert und anschließend meist in die V. jugularis interna geleitet. Anstelle von 2 Kanülen kann zur besseren Mobilisierung des Patienten auch eine einzelne Doppellumenkanüle (Maquet GmbH, Getinge, Rastatt) in die rechte V. jugularis interna implantiert werden [2, 11–13].

Die maximale Leistung der ECMO-Systeme wird von verschiedenen Größen determiniert: der verfügbaren extrakorporalen Gasaustauschfläche (MO-Typ), der geförderten Blutflussrate (L/min) und der Höhe des ventilierten Gasflow zum MO. Die Kanüलगrößen stellen den limitierenden Faktor für den Blutfluss dar [14]. Technische Daten, verwendete ECMO-Systeme und Implantationstechniken wurden bereits ausführlich von unserer Arbeitsgruppe beschrieben [11, 15–17].

Patienten an extrakorporalen Unterstützungssystemen bedürfen einer systemischen Antikoagulation, da die künstlichen Oberflächen der ECLS-Geräte (ECLS: Extracorporeal Life Support) keine Endothelauskleidung besitzen und somit thrombogen sind [2]. Thrombozytenadhäsion, Thrombenbildung und Aktivierung des Gerinnungssystems sind die Folge, die zu potenziell lebensbedrohlichen Risiken wie Oxygenatorthrombose, Thrombosieren des extrakorporalen Kreislaufs sowie tiefer Beinvenenthrombose führen können [18, 19]. Heparin wurde während der ECMO-Therapie kontinuierlich als i.v. Infusion mit einer Ziel-PTT (partial

thromboplastin time = Partielle Thromboplastinzeit) von ca. 50 Sekunden verabreicht. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten erfolgte in der Regel bei der Unterschreitung von 30 000 Thrombozyten im Labor und wurde auch durch die individuelle Situation des Patienten bestimmt. Die Patienten erhielten perioperativ bei diffuser Blutungsneigung zusätzlich eine antifibrinolytische Therapie (Tranexamsäure).

Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten wurde mit Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) sowie mit IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Patienteneigenschaften werden mithilfe deskriptiver Statistik beschrieben. Kategoriale Variablen werden in absoluten Häufigkeiten (n) und in Prozentangaben (%) mit einer Nachkommastelle bzw. als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (25.–75. Interquartilsabstand) angegeben. Der t-Test wurde verwendet, um normalverteilte, metrische Daten zu vergleichen und der Mann-Whitney-U-Test wurde für nicht normalverteilte Daten eingesetzt. Der Chi-Quadrat-Test wurde für nominalskalierte (kategorische) Variablen verwendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Die Studie umfasste 418 Patienten (männlich $n = 285$), die im Zeitraum von Dezember 2010 bis Dezember 2016 eine vv-ECMO bei respiratorischer Insuffizienz erhalten haben (► **Tab. 1**). Die häufigsten Indikationen zur vv-ECMO waren ein ALV bei Pneumonie (59,8%), postoperativ (18,7%), posttraumatisch (9,8%), nach Chemotherapie (2,8%) oder sonstigen Gründen (8,9%). Der Zeitpunkt der ECMO-Implantation nach Erkrankungsbeginn betrug im Mittel 10,7 Tage. Der SOFA-Score (SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score) betrug $11,9 \pm 3,9$ und der Lung Injury Severity Score $3,3 \pm 0,5$ vor Implantation der vv-ECMO.

Management der vv-ECMO

Die mittlere Unterstützungsdauer betrug $11,3 \pm 11,0$ Tage. Die Antikoagulation erfolgte in 413 Patienten (98,8%) mit Heparin. In knapp 10% aller Patienten traten während der vv-ECMO klinisch relevante thorakale Blutungskomplikationen auf. Während der ECMO-Therapie benötigten 266 Patienten (63,6%) eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK), 106 Patienten (25,4%) erhielten Gefrierplasma (FFP) und 93 Patienten (22,2%) wurden Thrombozytenkonzentrate (TK) verabreicht. ECMO-Patienten mit TCH-OPs benötigten signifikant mehr EKs ($p = 0,005$) und FFPs ($p = 0,033$) als Patienten ohne TCH-OP.

Thoraxchirurgische Operationen

Insgesamt 102 Patienten (24,4%) benötigten eine Operation, davon wurden bei 29 Patienten (28,4%) insgesamt 70 thoraxchirurgische Eingriffe (2,4 TCH-OPs pro Patient) durchgeführt. Die häufigste primäre Indikation für eine TCH-OP war therapeutisch bei einem Hämatothorax ($n = 13$; 44,8%), gefolgt von karnifizierender Pneumonie/Lungenabszess ($n = 5$; 17,2%), Pleuraempyem ($n = 3$;

► **Tab. 1** Patientencharakteristika aller vv-ECMO-Patienten.

	Patienten (n = 418; 100%)
männliches Geschlecht (n; %)	285 (68,2)
Alter (Jahre, Mittelwert ± St.abw.)	50,0 ± 16,5
BMI (kg/m ² , Mittelwert ± St.abw.)	30,0 ± 9,3
SOFA-Score (Mittelwert ± St.abw.)	11,9 ± 3,9
LIS (Mittelwert ± St.abw.)	3,3 ± 0,5
Horowitz-Index (mmHg, Mittelwert ± St.abw.)	78 ± 54,3
PaO ₂ (mmHg, Mittelwert ± St.abw.)	68 ± 26,4
PaCO ₂ (mmHg, Mittelwert ± St.abw.)	70 ± 29,1
pH (Mittelwert ± St.abw.)	7,22 ± 0,1
PEEP (cmH ₂ O, Mittelwert ± St.abw.)	15 ± 4,2
ECMO-Ätiologie	
Pneumonie (n; %)	250 (59,8)
ALV postoperativ (n; %)	78 (18,7)
ALV posttraumatisch (n; %)	41 (9,8)
ALV nach Chemotherapie (n; %)	12 (2,8)
sonstige Gründe für ALV (n; %)	37 (8,9)
Dauer der ECMO-Therapie (Tage, Mittelwert ± SD)	11,3 ± 11,0
Krankenhausaufenthalt (Tage, Mittelwert ± SD)	34,8 ± 29,6
Krankenhausletalität (n; %)	152 (36,4)
▪ Tod während ECMO	101 (66,4)
▪ Tod nach ECMO-Explantation	51 (33,6)
ALV = akutes Lungenversagen; BMI = Body-Mass-Index; LIS = Lung Injury Severity Score; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score; St.abw. = Standardabweichung.	

10,3%) und sonstigen Ursachen (n = 3; 10,3%; ► **Abb. 1**). Bei einer interstitiellen Lungenerkrankung unklarer Genese (n = 5; 17,2%) erfolgte eine diagnostische Lungenbiopsie. Bei den Ersteingriffen wurde in 27 Fällen eine Thorakotomie (93,1%), seltener eine VATS (n = 2; 6,9%) durchgeführt. Bei 23 (79,3%) der insgesamt 29 thoraxchirurgischen Patienten traten thorakale Blutungskomplikationen an ECMO mit der Notwendigkeit einer operativen Hämatomausräumung auf. Mindestens eine Rethorakotomie war in 15 Patienten (51,7%) notwendig und 9 Patienten (31,0%) wurden mehr als 2 × operiert.

Insgesamt wurden 50 der 70 TCH-OPs (71,4%) aufgrund eines Hämatothorax durchgeführt (► **Abb. 2**). Bei der genaueren Betrachtung der 50 TCH-OPs aufgrund eines Hämatothorax nach thorakalen Blutungskomplikationen zeigte sich, dass nur 2 TCH-OPs (4,0%) nach spontan aufgetretener Blutung an ECMO, 1 TCH-OP (2,0%) posttraumatisch und 47 TCH-OPs (94,0%) nach vorherigen Interventionen an ECMO notwendig waren. In den meisten Fällen war nach einer zuvor erfolgten TCH-OP (n = 41) oder einer Thoraxdrainagenanlage (n = 4) eine erneute TCH-OP aufgrund wiederholter thorakaler Blutungskomplikationen notwendig (► **Abb. 2**).

Zeitlich wurden die Operationen während der ECMO (n = 60; 85,7%) sowie nach der ECMO (n = 10; 14,3%) unterschieden. Die

TCH-OPs während laufender ECMO-Unterstützung wurden durchschnittlich 13,6 Tage nach der ECMO-Implantation durchgeführt. Alle 29 Patienten erhielten mindestens eine OP während der ECMO-Therapie, manche benötigten jedoch komplikationsbedingt nach Beendigung der extrakorporalen Unterstützung eine weitere chirurgische Intervention, meist aufgrund eines Hämatothorax (8/10 TCH-OPs).

Komplikationen und Überleben

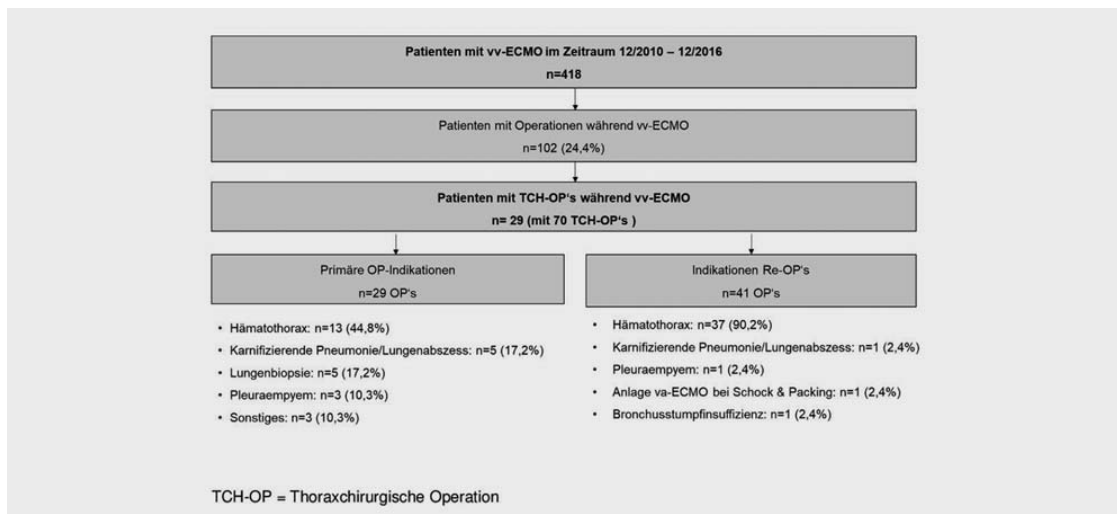
14 Patienten (48,3%) erhielten nur eine TCH-OP, mindestens eine weitere Re-OP benötigten 15 Patienten (51,7%). Blutungskomplikationen traten bei allen 15 Patienten mit Re-OPs auf und stellten insgesamt mit 71,4% (50/70 TCH-OPs) die häufigste Indikation zur Operation dar. Da die 29 Patienten insgesamt 70 TCH-OPs erhielten, handelte es sich bei 29 TCH-OPs um die primäre und bei 41 TCH-OPs um komplikationsbedingte Re-OPs. Bei den Re-OPs betrug der Anteil thoraxchirurgischer Eingriffe aufgrund thorakaler Blutungskomplikationen 90,2% (37/41 TCH-OPs). Bei den restlichen 4 Re-OPs handelte es sich um eine Dekortikation bei Pleuraempyem, eine Anlage einer zentralen va-ECMO bei Schock mit intrathorakalem Packing, eine Restpneumektomie bei Lungenabszess sowie die Revision einer Bronchusstumpfsuffizienz nach Pneumektomie (► **Abb. 1**).

Die Patienten mit TCH-OP hatten verglichen mit Patienten ohne TCH-OP eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer (65,8 vs. 32,8 Tage; p = 0,023; ► **Tab. 2**). Die Krankenhausletalität aller Patienten lag bei 36,4% (n = 152/418). Davon starben 66,4% der Patienten während der ECMO-Unterstützung und 33,6% nach der ECMO-Explantation. Die häufigsten Todesursachen waren ein Multiorganversagen (25,7%), die respiratorische Insuffizienz (21,7%) oder ein septisches Kreislaufversagen (16,4%). Die Krankenhausletalität der Patienten mit TCH-OP (44,8%) war tendenziell etwas höher als die der Patienten ohne TCH-OP (35,7%; p = 0,326).

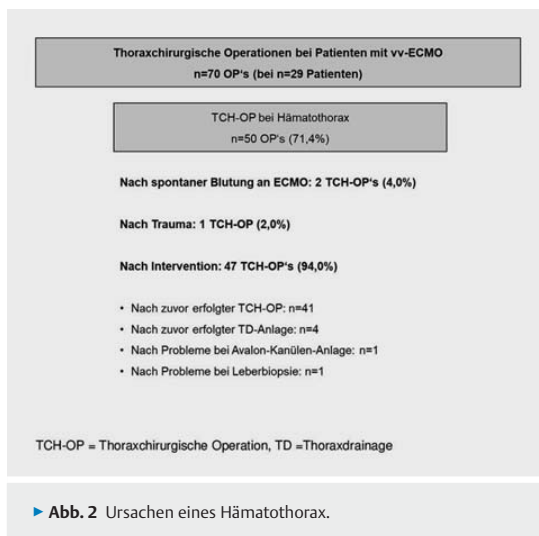
Diskussion

Die Anwendung der vv-ECMO bei respiratorischer Insuffizienz nahm in den letzten Jahren dank des technischen Fortschritts sowie steigender klinischer Erfahrung weltweit zu. Aufgrund der zugrunde liegenden Lungenerkrankung benötigen manche Patienten mit vv-ECMO eine diagnostische oder therapeutische thoraxchirurgische Intervention. In unserem gesamten Patientengut wurden insgesamt 70 TCH-OPs in 29 Patienten mit vv-ECMO durchgeführt, dabei handelte es sich bei der Mehrzahl der TCH-OPs (50/70; 71,4%) um die Versorgung eines Hämatothorax. Mindestens eine Rethorakotomie war in 15 Patienten notwendig und in 90,2% der Re-OPs war eine thorakale Nachblutung die Indikation zur Revision. Dies untermauert die Erfahrungen in der Literatur, denn Blutungskomplikationen zählen zu den am häufigsten auftretenden Komplikationen während der ECMO [3, 19, 20].

Eine andere Studie berichtete über einen deutlich höheren Anteil operativ versorgter ECMO-Patienten, teils bis zu 48% [21]. Davon handelte es sich bei 23,4% um TCH-OPs. Die Patienten mit Operationen hatten ähnlich zu unserer Studie auch einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt, mehr Wundinfektionen sowie häufiger Blutungskomplikationen [21]. Blutungskomplikatio-



► **Abb. 1** Thoraxchirurgische ECMO-Patienten und deren OP-Indikationen.



► **Abb. 2** Ursachen eines Hämatothorax.

nen stellten in dieser Datenanalyse mit 71,4% die häufigste Indikation zur TCH-OP dar. In der Literatur werden Blutungskomplikationen ebenfalls mit bis zu 75% als Indikation für eine Thorakotomie angegeben. Joshi et al. beschrieben in 63% der primären OP-Indikationen eine Hämatomausräumung. Rethorakotomien aufgrund persistierender Blutungen wurden in 56% der Patienten berichtet. Die Letalität im Krankenhaus der Patienten mit Thorakotomie betrug 39% im Vergleich zu 32% der ECMO-Patienten ohne Thorakotomie [22]. Auch unsere Datenanalyse zeigte bei 51,7% der Patienten die Notwendigkeit einer Rethorakotomie aufgrund persistierender Blutungen sowie eine erhöhte Letalität der Patienten

mit TCH-OP (44,8%) im Vergleich zu den Patienten ohne TCH-OP (35,7%; $p = 0,326$). Dennoch bleibt der genaue Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit von TCH-OPs und der erhöhten Letalität sowie der längeren ECMO- und Krankenhausaufenthaltsdauer unklar. Es konnte keine Aussage darüber getroffen werden, ob eine ECMO-Therapie und der Krankenhausaufenthalt aufgrund eines schwereren ARDS oder aufgrund der benötigten TCH-OPs verlängert waren oder ob diese Merkmale unabhängig voneinander vorlagen. In bereits oben erwähnter Studie von Taghavi et al. konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Krankenhausletalität und nicht kardiochirurgischen OPs bei ECMO-Patienten nachgewiesen werden. In deren Studie waren jedoch mehr Patienten eingeschlossen, die eine ECMO aufgrund eines kardiogenen Schocks als infolge respiratorischer Insuffizienz erhalten haben [21].

Operative Interventionen während ECMO sind aufgrund der Notwendigkeit einer fortbestehenden Antikoagulation sowie der Aktivierung des Gerinnungssystems im extrakorporalen System und dem darauffolgenden Mangel an Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren besonders gefährlich [22]. Die Ursachenanalyse der 50 hämatothoraxbedingten TCH-OPs zeigte, dass thorakale Blutungen in 94,0% aus vorherigen Interventionen resultierten. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen (87,2%) um vorherige TCH-OPs, die postoperative thorakale Blutungskomplikationen mit der Notwendigkeit einer erneuten operativen Intervention auslösten.

Auch in der Literatur waren Thorakotomien während ECMO mit dem Auftreten unkontrollierbarer Blutungskomplikationen assoziiert [23]. Ein Bericht der ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), der weltweit größten Datenbank aller ECLS-Patienten, verzeichnete Blutungskomplikationen im OP-Gebiet bei 16,7% der erwachsenen Patienten mit einer Überlebensrate von 42% [24]. Diagnostische oder Routineeingriffe an ECMO können auf-

► **Tab. 2** Vergleich der verschiedenen Patientengruppen.

Patienten- und Therapiedaten	Patienten mit TCH-OP (n = 29)	Patienten ohne TCH-OP (n = 389)	p-Wert
männliches Geschlecht (n; %)	26 (89,7)	259 (66,6)	0,010
Alter (Jahre, Mittelwert ± St.abw.)	49,1 ± 14,4	50,1 ± 16,7	0,753
SOFA-Score (Mittelwert ± St.abw.)	12,8 ± 3,9	11,7 ± 3,9	0,160
LIS (Mittelwert ± St.abw.)	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,5	0,846
Krankenhausaufenthalt (Tage, Mittelwert ± St.abw.)	65,8 ± 52,1	32,8 ± 26,6	0,023
ECMO-Implantation bis Entlassung (Tage, Mittelwert ± St.abw.)	57,8 ± 52,8	29,7 ± 23,7	0,051
ECMO-Dauer (Tage, Mittelwert ± St.abw.)	18,9 ± 18,8	10,7 ± 10,0	0,028
Letalität im Krankenhaus (n; %)	13 (44,8)	139 (35,7)	0,326
▪ Tod während ECMO	10 (76,9)	91 (65,5)	
▪ Tod nach ECMO-Explantation	3 (23,1)	48 (34,5)	

LIS = Lung Injury Severity Score; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score; St.abw. = Standardabweichung.

grund der systemischen Antikoagulation, Thrombozytopenie und Thrombozytopathie im perioperativen Verlauf unkontrollierbare Blutungen verursachen [25]. Die Anlage einer Thoraxdrainage während ECMO, die aufgrund der zugrunde liegenden Lungenerkrankung oder Komplikationen notwendig sein kann, kann zu gravierenden thorakalen Blutungskomplikationen führen [26]. Ein Hämatothorax mit der Notwendigkeit einer thoraxchirurgischen Hämatomausräumung resultierte in dieser Studie in 8,5% aus vorherigen Thoraxdrainagenanlagen. Eine 4-fach höhere Letalität bei ECMO-Patienten mit Thoraxdrainage wurde bereits in anderen Studien nachgewiesen [22, 27, 28]. Einige routinemäßige Interventionen (z. B. endotracheales Absaugen, Thoraxdrainage), diagnostische Verfahren (z. B. transösophageale Echografie) sowie Operationen während einer ECMO-Therapie stellen daher ein erhöhtes Risiko für diese Patienten dar und betonen die Notwendigkeit einer strengen Indikationsstellung für sämtliche invasiven Maßnahmen [20, 25].

In unserem Studienkollektiv waren TCH-OPs bei insgesamt 6,9% der Patienten notwendig und sind mit erhöhter Morbidität und Letalität assoziiert, was bereits auch eine andere Studie belegte [23]. Aus diesem Grund sind eine strenge Indikationsstellung sowie ein optimiertes interdisziplinäres perioperatives Management bei Patienten mit Operationen während ECMO notwendig. Daher werden eine Reduzierung bzw. der Verzicht auf Antikoagulation im Rahmen der Operation, Transfusionen von Blutprodukten oder Gerinnungsfaktoren sowie eine strenge Indikationsstellung für invasive Maßnahmen empfohlen [25, 26]. Aufgrund möglicherweise auftretender, schwerer, diffuser Blutungen kann operativ zunächst eine Austamponierung notwendig werden. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko sekundärer Blutungen, selbst bei primärer Bluttrockenheit.

Diese Studie weist aufgrund ihres Designs Limitationen auf: Es handelte sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Single-Center-Studie ohne Kontrollgruppe. Außerdem konnten keine Aussagen zum Langzeitüberleben der Patienten getroffen werden. Als Vorteile der Studie sind die große Patientenzahl an einem ausgewiesenen ECMO-Zentrum mit vorhandener thoraxchirurgi-

scher Expertise sowie eine einheitliche intensivmedizinische Versorgung der ECMO-Patienten, basierend auf einem klinikinternen und ELSO-Leitlinien-gerechten Protokoll, aufzuführen.

Schlussfolgerung

Die vv-ECMO bietet eine Therapieoption bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz mit einer Überlebensrate von ca. 64%. Operationen wurden bei 24,4% der ECMO-Patienten durchgeführt, thoraxchirurgische Operationen erhielten 6,9% des Studienkollektivs. Thorakale Blutungskomplikationen sind schwerwiegende Komplikationen an ECMO, die postinterventionell, postoperativ oder sogar spontan an ECMO auftreten können. Daher müssen vor allem potenziell lebensbedrohliche Blutungen nach operativen Eingriffen bedacht und das perioperative Management diesbezüglich angepasst werden. Eine ECMO-Therapie sollte demnach vor allem in spezialisierten Zentren mit zusätzlich vorhandener thoraxchirurgischer Expertise erfolgen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Schmid C, Philipp A, Mueller T et al. Extracorporeal life support – systems, indications, and limitations. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 449–454
- [2] Muller T, Bein T, Philipp A et al. Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults: a treatment rediscovered. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 159–166
- [3] Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J* 2017; 63: 60–67
- [4] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685–1693
- [5] Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal

Sommerauer L et al. Nicht elektive thoraxchirurgische... *Zentralbl Chir* 2019; 144: 93–99

- for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 295–305
- [6] Michaels AJ, Schriener RJ, Kolla S et al. Extracorporeal Life Support in Pulmonary Failure after Trauma. *J Trauma* 1999; 46: 638–645
- [7] Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315: 788–800
- [8] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–2533
- [9] Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med* 2009; 35: 2105–2114
- [10] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351–1363
- [11] Schmid C, Philipp A, Hilker M et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 9–15
- [12] Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM et al. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 283–296
- [13] Boeken U, Assmann A, Born F et al. Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: Indikationen, Systeme, Implantationstechniken. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013
- [14] Müller T, Lubnow M, Pfeifer M et al. Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren beim ARDS des Erwachsenen: Eine Standortbestimmung. *Intensivmed* 2009; 46: 109–119
- [15] Muller T, Philipp A, Luchner A et al. A new miniaturized system for extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure. *Crit Care* 2009; 13: R205
- [16] Ried M, Bein T, Philipp A et al. Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience. *Crit Care* 2013; 17: R110
- [17] Malfertheiner MV, Philipp A, Lubnow M et al. Hemostatic Changes During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Prospective Randomized Clinical Trial Comparing Three Different Extracorporeal Membrane Oxygenation Systems. *Crit Care Med* 2016; 44: 747–754
- [18] Panigada M, Artoni A, Passamonti SM et al. Hemostatic changes during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Minerva Anestesiol* 2016; 82: 170–179
- [19] Oliver WC. Antikoagulation and coagulation management for ECMO. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 13: 154–175
- [20] Aubron C, Cheng AC, Pilcher D et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care* 2013; 17: R73
- [21] Taghavi S, Jayarajan SN, Mangi AA et al. Examining Noncardiac Surgical Procedures in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J* 2015; 61: 520–525
- [22] Joshi V, Harvey C, Nakas A et al. The need for thoracic surgery in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a 16-year experience. *Perfusion* 2013; 28: 328–332
- [23] Marasco SF, Prevolos A, Lim K et al. Thoracotomy in adults while on ECMO is associated with uncontrollable bleeding. *Perfusion* 2007; 22: 23–26
- [24] Paden ML, Conrad SA, Rycus PT et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J* 2013; 59: 202–210
- [25] Delnoji TSR, Driessen R, Sharma AS et al. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Intractable Pulmonary Insufficiency: Practical Issues and Future Directions. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 9367464
- [26] Huang PM, Ko WJ, Tsai PR et al. Aggressive management of massive hemothorax in patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Asian J Surg* 2012; 35: 16–22
- [27] Rigby MR, Kamat P, Vats A et al. Controlling intrathoracic hemorrhage on ECMO: help from Factor VIIa and Virchow. *Perfusion* 2013; 28: 201–206
- [28] Repešé X, Au SM, Bréchet N et al. Recombinant factor VIIa for uncontrollable bleeding in patients with extracorporeal membrane oxygenation: report on 15 cases and literature review. *Crit Care* 2013; 17: R55

Thoracic Bleeding Complications in Patients With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation

Michael Ried, MD, Laura Sommerauer, Matthias Lubnow, MD, Thomas Müller, MD, Alois Philipp, Dirk Lunz, MD, and Hans-Stefan Hofmann, MD

Departments of Thoracic Surgery, Internal Medicine II, Cardiothoracic Surgery, and Anesthesiology, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

Background. Patients with respiratory failure are treated more frequently with venovenous extracorporeal membrane oxygenation (vv-ECMO). These patients are at risk for bleeding due to complex multifactorial coagulation disorders resulting from the extracorporeal circulation.

Methods. A retrospective analysis was conducted of prospectively collected data on all patients requiring vv-ECMO between December 2010 and December 2016. End points were the incidence, consequence, and in-hospital mortality of patients with thoracic bleeding complications.

Results. The study included 418 patients (aged 50 ± 16.5 years) requiring vv-ECMO. In 23.2% ($n = 97$) of patients, relevant hemorrhage was documented. Thoracic bleeding developed in 40 patients (41.2%), followed by diffuse (21.6%), cerebral (14.4%), gastrointestinal (6.2%), cannulation site (6.2%), and other bleeding locations. Thoracic bleeding complications occurred spontaneously (40%), postoperatively (37.5%), after interventions (20%),

and after trauma (2.5%). A thoracic operation was performed in 60% ($n = 24$) of these patients, and a repeated operation due to bleeding was necessary in 45.8%. Mean ECMO duration (18.6 ± 16.8 days; $p = 0.035$) and hospital length of stay (58 ± 50 days; $p = 0.002$) were significantly longer than that in patients without bleeding. In-hospital mortality was significantly higher in patients with thoracic bleeding complications (52.5%) than in patients without bleeding complications (32.7%; $p = 0.013$).

Conclusions. Thoracic bleeding complications were observed in 9.6% of patients and represented the most frequent bleeding complication during vv-ECMO treatment. Almost 60% of patients required surgical revision, and nearly half of these patients underwent a repeated operation. Because mortality is high in these patients, vv-ECMO should be performed in only centers experienced with thoracic surgery.

(Ann Thorac Surg 2018;■:■-■)

© 2018 by The Society of Thoracic Surgeons

Indications for venovenous extracorporeal membrane oxygenation (vv-ECMO) are expanding, and the number of centers providing vv-ECMO to patients with respiratory failure has increased worldwide in recent years [1]. vv-ECMO is more frequently used in patients with respiratory insufficiency due to pneumonia, trauma, surgical intervention, or other reasons for damaged lung parenchyma [2, 3]. These patients suffer from acute lung failure (ALF) and acute respiratory distress syndrome (ARDS), which are still associated with high mortality rates, between 40% and 60%, depending on the severity of the underlying disease and the degree of hypoxemia [4, 5].

Today, miniaturized extracorporeal devices are used as a temporary support in patients with severe respiratory

insufficiency to provide sufficient oxygenation, carbon dioxide elimination, and time for lung recovery, after all conventional treatment options have failed [6–8]. Despite technical improvements in systems and surfaces of ECMO devices, extraneous material leads to damage of platelets with coagulation disorders [3]. In addition, systemic anticoagulation is necessary to reduce the risk of oxygenator thrombosis, extracorporeal circuit clotting, and deep vein thrombosis [9, 10]. Therefore, clinically relevant bleeding complications of up to 56% have been reported in the literature and were also observed in our own patient cohort [11, 12]. Thoracic bleeding complications are the most frequently reported bleeding complication. Patients with these complications often underwent surgical revisions with appropriate risk factors and increased postoperative morbidity [13].

Accepted for publication July 9, 2018.

Presented at the Twenty-sixth Annual Meeting of the German Society of Thoracic Surgery, Munich, Germany, October 2017.

Address correspondence to Dr Ried, Department of Thoracic Surgery, University Medical Center Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, D-93053 Regensburg, Germany; email: michael.ried@ukr.de.

Dr Lunz discloses a financial relationship with MAQUET Cardiopulmonary AG and CSL Behring.

© 2018 by The Society of Thoracic Surgeons
Published by Elsevier Inc.

0003-4975/\$36.00
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.07.020>

Our study hypothesis indicates that these bleeding complications negatively affect the survival of patients treated with vv-ECMO. Thus, the objective of this study was to evaluate thoracic bleeding complications in patients treated with vv-ECMO with respect to their incidence, therapeutic strategies, and effect on mortality.

Patients and Methods

Study Design

This was a retrospective single-center analysis of prospectively collected data from the Regensburg ECMO Registry. The study sample included 418 consecutive patients with severe ALF and treated with vv-ECMO between December 2010 and December 2016. None of the patients in this study sample were indicated for transplantation. The local Ethics Committee approved the study. The requirement of individual patient consent was waived because of the study's retrospective design, data collection from routine care, and anonymized data analysis.

The study population was divided into groups of patients with any bleeding complication ($n = 97$) and patients with thoracic bleeding (within in the thoracic cavity) complications ($n = 40$). These subgroups were compared with patients who had no bleeding complication or patients without thoracic bleeding complications. Thoracic bleeding complications were defined as a clinically relevant decrease in hemoglobin with the need for transfusions within a short time interval, a hemodynamic deterioration of the patient, radiographic/ultrasound evidence of bleeding (eg, hemothorax), relevant blood loss through a chest tube if already placed, and need for interventional or surgical therapy. The threshold for the transfusion of packed red blood cells was a hemoglobin level of less than 8 g/dL.

Patient characteristics, laboratory and anticoagulation data, ECMO support data, thoracic surgical procedures, and clinical outcome data were analyzed. Respiratory insufficiency with ALF was defined if the partial pressure of arterial oxygen/fraction of inspired oxygen ratio was less than 80 mm Hg, there was a positive end-expiratory pressure of more than 14 cm H₂O, or there was a persistent respiratory acidosis ($\text{pH} < 7.25$) despite optimized mechanical ventilation and optimization of conservative treatment options [14, 15].

Study Hypothesis

Based on the international literature and our own clinical experience, we hypothesized that patients treated with vv-ECMO would have a high incidence of bleeding complications leading to repeated surgical interventions and negatively affecting survival. The primary end point was the in-hospital mortality of patients with thoracic bleeding complications. Secondary end points included the incidence of thoracic bleeding complications, therapeutic consequences, and clinical outcomes of the patients.

vv-ECMO Technique

The aim of vv-ECMO is to provide sufficient oxygenation and carbon dioxide removal. Technical data and the implantation techniques have been described in detail by our institution [14–16]. Percutaneous cannulation using the Seldinger technique in the internal jugular vein and the femoral vein or with a dual-lumen cannula inserted through the right jugular vein into the superior and inferior caval veins was the prevailing cannulation strategy used.

Three different ECMO systems were used, which are coated with heparin, heparin-like substances, or phosphorylcholine and have been described previously [17]. The extracorporeal device consisted of a membrane oxygenator and a centrifugal pump. Intravenous heparin was applied continuously, at approximately 400 to 1,500 IU/h, depending on the coagulation variables and the clinical situation, to achieve a partial thromboplastin time of approximately 45 to 55 seconds in patients without elevated bleeding risk. Patients with an elevated bleeding risk were patients with (eg, a drop of platelets) known coagulation disorders or after the operation. In these cases we paused the intravenous heparin for the operation and for the first 8 hours after the operative. Anticoagulation was held for even some days if there was ongoing active bleeding and was usually resumed if bleeding was controlled for more than 4 hours, commonly on a subtherapeutic range initially.

The pump flow was adapted to ensure adequate oxygenation and to accomplish protective mechanical ventilation. In patients who required thoracic operations due to bleeding complications, we routinely administered antifibrinolytics (tranexamic acid) perioperatively and substituted fibrinogen in case of hyperfibrinolysis. Exchange of oxygenator and pump followed an institutional protocol that requires exchange in case of deteriorating gas transfer, increasing transmembrane pressure, or signs of intraoxygenator clotting with activation of systemic coagulation (increase in D-dimers, decrease of fibrinogen and platelets). Further, less common indications would be a fast rise in free hemoglobin as a sign of pump-head thrombosis or a suspicion of bacterial contamination of the oxygenator [18].

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with SPSS 16.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL) and Stata SE 10.1 software (StataCorp, College Station, TX). Patient characteristics are described with descriptive statistics. Categorical variables are presented as frequency distributions (number) and simple percentages (%). The means and SDs were computed for normally distributed continuous variables, and medians and interquartile ranges (25th to 75th percentile) were used to describe nonnormally distributed continuous data. The Student *t* test was performed for comparison of normally distributed data, and the Mann-Whitney *U* test was used for nonnormally distributed data. The Fisher exact test was performed for categorical data in a 2×2 table or χ^2 test in a 2×3 table.

Table 1. Characteristics of All Patients With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation

Variables ^a	Patients (N = 418)
Male sex	285 (68.2)
Age, years	50 ± 16.5
Body mass index, kg/m ²	30 ± 9.3
Sequential Organ Failure Assessment score	11.9 ± 3.9
Lung Injury Severity score	3.3 ± 0.5
Indications for ECMO	
Pneumonia	250 (59.8)
Acute lung failure	
Postoperative	78 (18.7)
After trauma	41 (9.8)
After chemotherapy	12 (2.9)
Other reasons	37 (9.9)
Percutaneous cannulation	415 (99.3)
Single dual-lumen cannula	77 (18.4)
ECMO duration, days	11.3 ± 11
Time from ECMO implantation to discharge, days	31.4 ± 27
Hospital stay, days	34.8 ± 29.6
In-hospital mortality	152 (36.4)
Death during ECMO	101/152
Death after ECMO explantation	51/152

^a Categorical data are presented as number (%) and continuous data are shown as the mean ± SD.

ECMO = extracorporeal membrane oxygenation.

A *p* value of lower than 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

Patient Characteristics

The study sample consisted of 418 patients (285 men, 133 women) with a mean age of 50 ± 16.5 years (Table 1). The mean lung injury score was 3.3 ± 0.5, and the Sequential Organ Failure Assessment score was 11.9 ± 3.9 [19, 20]. Pneumonia was the most common cause of respiratory insufficiency (73%), followed by postoperative (18.7%) or posttraumatic (9.8%) ALF. Percutaneous cannulation was performed in more than 99% of patients. Three patients required surgical preparation of the venous vessel with subsequent cannulation. A dual-lumen cannula was inserted through the right jugular vein in 77 patients.

Standard anticoagulation was performed with intravenous heparin in 413 patients (98.8%) and was not changed in 366 (87.6%). For technical issues, thrombosis in the membrane oxygenator was the most frequent problem, and this occurred in 73 patients (17.5%). An device exchange was necessary for pump-head thrombosis in 12 patients. Acute thrombosis of the oxygenator or tubing occurred in 24 patients.

Transfusion of packed red blood cells was performed in 266 patients (63.6%), 106 patients (25.4%) received fresh frozen plasma, and 93 patients (22.2%) received platelet

Table 2. Transfusion of Blood Products and Coagulation Factors

Transfusion	Group 1 (n = 97)	Group 2 (n = 321)	Group 3 (n = 40)	Group 4 (n = 378)
PRBC				
Patients, No.	78	188	35	232
Mean units	9.8	3.1	13.6	3.8
<i>p</i> value		0		0.001
FFP				
Patients, No.	48	58	26	81
Mean units	5.5	2.9	8	3
<i>p</i> value		0.061		0.011
TC				
Patients, No.	36	57	20	74
Mean units	1.7	0.6	3	0.7
<i>p</i> value		0.011		0.013

FFP = fresh frozen plasma; Group 1 = patients with bleeding complications; Group 2 = patients without bleeding complications; Group 3 = patients with thoracic bleeding complications; Group 4 = patients without thoracic bleeding complications; PRBC = packed red blood cells; TC = thrombocyte concentrate.

concentrates. Patients with bleeding complications and the subgroup of patients with thoracic bleeding complications received significantly more blood products and coagulation factors than patients without hemorrhage (Table 2). Similar results were documented for patients who underwent a thoracic operation compared with patients without an operation.

Bleeding Complications

Relevant bleeding complications were documented in 23.2% (n = 97) of patients. Of these, thoracic bleeding complications developed in 40 patients (41.2%), followed by diffuse (21.6%), cerebral (14.4%), gastrointestinal (6.2%), local (cannulation site: 6.2%), and other bleeding locations (Table 3). Thoracic bleeding complications were

Table 3. Bleeding Complications With Localizations During Extracorporeal Membrane Oxygenation Support

Bleeding Location ^a	Patients (n = 97)
	No. (%)
Intrathoracic	40 (42)
Diffuse	21 (22)
Cerebral	14 (14)
Oral	6 (6)
Gastrointestinal	6 (6)
Retroperitoneal	6 (6)
Cannulation site	4 (4)

^a The clinically most relevant bleeding location is described.

Table 4. Comparison of Patients With and Without Thoracic Bleeding Complications

Variable ^a	Patients With Thoracic Bleeding (n = 40)	Patients Without Thoracic Bleeding (n = 378)	p Value
Male sex	30 (75)	255 (67.5)	0.33
Age, years	46.4 ± 14.8	50.4 ± 16.7	0.114
Body mass index, kg/m ²	28.5 ± 8.4	30.1 ± 9.4	0.244
Sequential Organ Failure Assessment score	12.5 ± 3.6	11.7 ± 3.9	0.196
Lung Injury Severity score	3.4 ± 0.4	3.3 ± 0.5	0.391
ECMO duration, days	18.6 ± 16.8	10.5 ± 9.9	<0.001
Time from ECMO implantation to discharge, days	55.4 ± 48.7	29.4 ± 23.8	<0.001
Hospital stay, days	58 ± 50	32.9 ± 26.8	0.001
In-hospital mortality	21 (52.5)	131 (34.7)	0.026
Death during ECMO	17/21	84/131	
Death after ECMO explantation	4/21	47/131	

^a Categorical data are presented as number (%) and continuous data as mean ± SD.

ECMO = extracorporeal membrane oxygenation.

documented in 9.6% of all patients (Table 4) and occurred spontaneously (40%), postoperatively (37.5%), after interventions (20%; eg, chest tube placement), and after trauma (2.5%). The average interval from implantation of ECMO to the occurrence of thoracic bleeding was 9.7 days.

Management of Thoracic Bleeding Complications

Preimplantation data (sex, age, body mass index, lung injury score, and Sequential Organ Failure Assessment Score) did not significantly differ between patients with (n = 40) and without thoracic bleeding complications (n = 378). The duration of ECMO support ($p < 0.001$) and the hospital length of stay were significantly longer ($p = 0.001$) in the subgroup of patients with thoracic bleeding complications than in the control group (n = 378). In addition, no significant differences were documented compared with patients regarding other locations of bleeding (n = 57); thus, the mean duration of ECMO and the hospital length of stay were slightly prolonged in the study group of 40 patients with thoracic bleedings.

Thoracic bleeding complications were treated conservatively in 6 patients (15%) or interventionally (eg, chest tube, interventional bronchoscopy) in 10 (25%) with an intrapulmonary origin of bleeding or who were no longer eligible for surgical intervention (Fig 1). A thoracic

operation was performed in 24 patients (60%) with thoracic bleeding, and repeated operation was necessary in 11 (45.8%) due to recurrent bleeding. These 24 patients underwent 69 thoracic surgical procedures, and 9 (37.5%) patients underwent more than two surgical interventions.

The most frequent indication for thoracic surgical intervention was open evacuation of a hemothorax, which was performed 52 times (75.4%). Other indications were a lobectomy/pneumonectomy in a carnifying pneumonia/lung abscess (n = 5), decortication of pleural empyema (n = 5), open lung biopsy for interstitial pulmonary disease (n = 3), emergency thoracotomy after trauma (n = 2), implantation of a venoarterial ECMO (n = 1), or a flapoplasty for bronchial stump insufficiency (n = 1). Most occurrences of thoracic bleeding were diffuse, and no origin of active bleeding could be detected intraoperatively.

Mortality

The survival rates of the different subgroups are presented in Figure 2. The in-hospital mortality of all patients was 36.4% (152 of 418). Death occurred in 101 patients (66.4%) during ECMO support and in 51 (33.6%) after ECMO explantation. The leading causes of death were

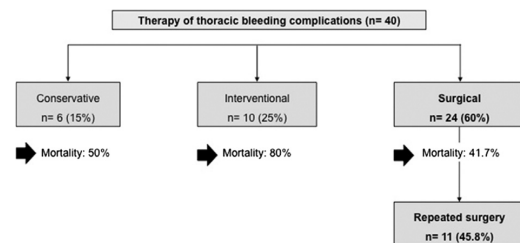


Fig 1. Treatment strategies in patients with thoracic bleeding complications.

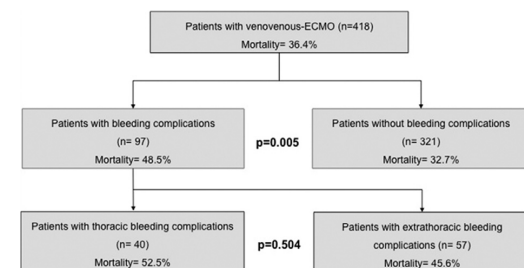


Fig 2. Mortality rates with respect to the different subgroups depending on the bleeding location. (ECMO = extracorporeal membrane oxygenation.)

multiorgan failure, including septic circulatory failure (44.7%), and progressive unresponsive respiratory deterioration (21.7%). After successful weaning from ECMO, 266 patients (63.6%) could be discharged from the hospital or transferred to another peripheral hospital or rehabilitation center.

The in-hospital mortality was significantly higher in patients with bleeding complications than in patients without bleeding complications (48.5% vs 32.7%; $p = 0.005$). In patients with thoracic bleeding complications, the overall in-hospital mortality was 52.5% ($n = 21$), which differed significantly compared with 34.7% in patients without any bleeding ($p = 0.026$). Mortality was increased after conservative (50%) and interventional (80%) treatment. The in-hospital mortality of patients who underwent thoracic surgical intervention due to hemothorax was 41.7%. Patients with extrathoracic bleeding complications ($n = 57$) had no statistically significant difference in the in-hospital mortality (45.6%) compared with patients with thoracic bleeding complications (52.5%; $p = 0.504$).

Comment

The application of ECMO is expanding, and an increasing number of centers worldwide provide ECMO to patients with respiratory failure. Adverse effects and complications associated with this technique are manifold and must not be left out of the clinical focus. Specifically, hemorrhage and thrombosis have been identified as major causes of morbidity and mortality in patients treated with ECMO [1, 9, 21]. In the present study, we demonstrate a bleeding rate of 23.2% in vv-ECMO patients, with a significantly increased mortality rate in these patients of 48.5% compared with patients without bleeding complications (32.7%). Previous studies comparing ECMO with conventional ventilation strategies reported hemorrhagic complications in approximately 33% and up to 56% of patients treated with ECMO [11, 13]. In the 2016 report of the Extracorporeal Life Support Organization registry, including 10,601 adult patients with a 58% survival rate to hospital discharge, bleeding complications during ECLS were frequently observed and resulted in higher mortality [1].

Reasons for the increased incidence of bleeding complications due to ECMO are, among other things, the complex interactions between the extracorporeal circuit and the coagulation system, possibly complicated by an elevated inflammatory response [3, 10, 22]. Recent studies suggested that modern devices with reduced foreign surface, diffusion membranes, and different pump and oxygenator design may decrease the risk for hemorrhagic complications. However, patients treated with ECMO are still associated with a higher risk of bleeding, and it remains a clinically significant issue [2, 9, 12, 14].

Potential hemorrhagic complications during ECMO treatment occur at any site with an emphasis on the intracranial, intrathoracic, and intraabdominal cavities [23]. In our study, thoracic bleeding ($n = 40$; 9.6% of all patients) was the most common bleeding complication

within the subgroup of patients with bleeding complications (41.2% of 97 patients). These data match with those in the literature [13]. The 2016 Extracorporeal Life Support Organization registry described cannula hemorrhage in 13.2% of patients, surgical hemorrhage in 10.5%, pulmonary hemorrhage in 6.1%, and cerebral hemorrhage in 3.9% [1]. Bleeding complications can be spontaneous and also may occur after the operation or at the cannulation sites [24].

Although we used only modern ECMO devices with coated circuits and a standardized anticoagulation protocol, the bleeding appeared spontaneously without previous intervention in 40% of patients with intrathoracic bleeding [14, 17]. Coagulation disorders with ECMO and subsequent bleeding complications appear due to various reasons: hyperfibrinolysis, platelet count decreases, impaired platelet function, acquired von Willebrand syndrome, and deficiency of certain coagulation components, such as factor XIII and fibrinogen, may contribute to this clinical entity [3, 9, 17, 25, 26]. In addition, the underlying disease with its consecutive inflammatory response, rapid changes in partial pressures of oxygen/carbon dioxide, hemolysis, and systemic anticoagulation might play a major role [27, 28]. Whether an early exchange of the oxygenator might reduce systemic bleeding complications because the activation of the coagulation system is interrupted is unclear.

These coagulation disorders can be expected in ECMO patients, and therefore, any sort of thoracic intervention should be avoided when possible. However, underlying lung disease, pleural effusion, pleural empyema, or other thoracic complications (eg, hemothorax, pulmonary fistula) while on ECMO sometimes necessitate diagnostic or therapeutic thoracic interventions [29, 30]. Our data confirmed this clinical experience, because approximately 60% of our patients with thoracic bleeding complications had undergone a previous intervention or thoracic operation.

Patients with thoracic bleeding complications often underwent further invasive therapies to control the bleeding. In most cases, only open thoracic operation was suitable. However, even after primarily successful surgical intervention and stopping of all systemic anticoagulation, almost half (45.8%) of patients with intrathoracic bleeding needed a repeated operation due to recurrent bleeding. These data are in agreement with the literature [29, 31]. In all patients with persistent or recurrent bleeding, ECMO treatment was continued without systemic anticoagulation, as previously reported by our working group [15].

Patients with thoracic hemorrhage had significantly higher in-hospital mortality rates than patients without bleeding complications (52.5% vs 32.7%; $p = 0.013$). The reasons for this difference might be the significantly greater requirement of blood products and coagulation factors (Table 2) and the longer duration of ECMO support, which has been shown to be a risk factor for reduced survival [16, 32]. Intrathoracic bleeding may further compromise an already very poor native lung function. Many of these patients also had clinically relevant

hemodynamic deterioration and consecutively a higher risk for multiorgan failure.

Limitations

This single-center study had some limitations. The main limitation of our study was its retrospective design. This implies that the conclusions are necessarily limited in their application and that causality cannot be determined. A clear and accurate definition for bleeding complications is difficult, leading to some implications. Bleeding complications might be influenced by the anticoagulation regimen, platelet transfusion, patient selection, and time of changing the oxygenator. Furthermore, we cannot provide updated data for midterm and long-term survival.

Conclusion

vv-ECMO offers a potentially lifesaving therapy for patients with severe respiratory insufficiency and has a survival rate of approximately 64% in our institutional experience. However, relevant bleeding complications are not uncommon, often prolong time on ECMO and length of stay in the intensive care unit, and can result in a worse survival rate. Thoracic bleeding complications were observed in 9.6% of all patients with vv-ECMO treatment and represented the most common bleeding complication. Almost 60% of these patients required thoracic surgical revision, and nearly half underwent a repeated operation. The mortality rate was significantly higher (52.5%) than that in patients without bleeding complications (32.7%). We therefore recommend a primary conservative approach and careful assessment of interventional techniques in patients treated with vv-ECMO, if clinically justifiable. Thoracic interventions should be avoided whenever possible, and vv-ECMO should be preferably performed in centers with expertise in ARDS, where at best thoracic surgeons are available in case of life-threatening thoracic bleeding complications.

The authors wish to extend a special thanks to all perfusionists and nurses who took care of the patients with ECMO.

References

1. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J* 2017;63:60–7.
2. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011;365:1905–14.
3. Mueller T, Bein T, Philipp A, Graf B, Schmid C, Riegger G. Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults: a treatment rediscovered. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:159–66.
4. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526–33.
5. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016;315:788–800.
6. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. for the CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;17;374:1351–63.
7. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med* 2009;35:2105–14.
8. Schmid C, Philipp A, Mueller T, Hilker M. Extracorporeal life support—systems, indications, and limitations. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:449–54.
9. Oliver WC. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;13:54–75.
10. Panigada M, Artoni A, Passamonti SM, et al. Hemostasis changes during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Minerva Anestesiol* 2016;82:170–9.
11. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenations. *Crit Care Resusc* 2013;15:172–8.
12. Enger T, Philipp A, Videm V, et al. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. *Crit Care* 2014;18:R67.
13. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, et al. Bleeding, transfusion, and mortality on extracorporeal life support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *Ann Thorac Surg* 2016;101:682–9.
14. Müller T, Philipp A, Luchner A, et al. A new miniaturized system for extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure. *Crit Care* 2009;13:R205.
15. Ried M, Bein T, Philipp A, et al. Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience. *Crit Care* 2013;17:R110.
16. Schmid C, Philipp A, Hilker M, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *J Heart Lung Transpl* 2012;31:9–15.
17. Malfertheiner MV, Pimenta LP, Bahr VV, et al. Acquired von Willebrand syndrome in respiratory extracorporeal life support: a systematic review of the literature. *Crit Care Resusc* 2017;19(Suppl 1):45–52.
18. Philipp A, De Somer F, Foltan M, et al. Life span of different extracorporeal membrane systems for severe respiratory failure in the clinical practice. *PLoS One* 2018;13:e0198392.
19. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720–3.
20. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Working Group on “Sepsis-Related Problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998;26:1793–800.
21. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care* 2013;17:R73.
22. Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby JJ. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg* 2014;118:731–43.
23. Reynolds MM, Annich GM. The artificial endothelium. *Organogenesis* 2011;7:42–9.

24. Odonkor PN, Stansbury L, Garcia JP, Rock P, Deshpande SP, Grigore AM. Perioperative management of adult surgical patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:329–44.
25. Tauber H, Ott H, Streif W, et al. Extracorporeal membrane oxygenation induces short-term loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers. *Anesth Analg* 2015;120:730–6.
26. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion* 2015;30:675–82.
27. Omar HR, Mirsaedi M, Socias S, et al. Plasma free hemoglobin is an independent predictor of mortality among patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *PLoS One* 2015;10:e0124034.
28. Luyt CE, Bréchet N, Demondion P, et al. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2016;42:897–907.
29. Joshi V, Harvey C, Nakas A, Waller DA, Peek GJ, Firmin R. The need for thoracic surgery in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a 16-year experience. *Perfusion* 2013;28:328–32.
30. Taghavi S, Jayarajan SN, Mangi AA, et al. Examining noncardiac surgical procedures in patients on extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2015;61:520–5.
31. Marasco SF, Prevolos A, Lim K, Salamonsen RF. Thoracotomy in adults while on ECMO is associated with uncontrollable bleeding. *Perfusion* 2007;22:23–6.
32. Camboni D, Philipp A, Lubnow M, et al. Support time-dependent outcome analysis for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:1341–7.

9.2 Selbstständigkeitserklärung

Ich, Sommerauer Laura, geboren am 22.09.1993 in Traunstein, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 07.01.2020

Laura Sommerauer

9.3 Danksagung

Mein Dank gilt all Jenen, die mir die Verfassung meiner Promotion ermöglicht und mich dabei jederzeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Hofmann für die Möglichkeit in seiner Abteilung zu promovieren und für seine herausragende Betreuung und Hilfe als Doktorvater danken.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Ried, der mit unglaublich großer Motivation und vollem Engagement immer mit bestem Rat zur Seite stand, der jederzeit ein offenes Ohr für Probleme hatte und auf dessen volle Unterstützung und Hilfsbereitschaft man immer zählen konnte. Seine außerordentliche Beteiligung hat bedeutend zu dem Erfolg meiner Dissertation beigetragen, eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können.

Darüber hinaus möchte ich mich für die wertvollen Anregungen und Mithilfe bei allen Ärzten der Abteilung für Thoraxchirurgie sowie Herrn Dr. Müller, Herrn Dr. Lubnow und Herrn Alois Philipp bedanken.

Natürlich gilt mein außerordentlicher Dank meinen lieben Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben, mich in jeder Situation tatkräftig und uneingeschränkt unterstützen und immer hinter mir stehen. Als Anerkennung für all ihre Mühen und in tiefer Dankbarkeit möchte ich meinen Eltern diese Arbeit widmen.