

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

aus dem  
Zentrum der Chirurgie  
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. Wolf Bechstein

betreut an der  
Asklepios Klinik Langen  
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

**Extrakorporale Membranoxygenierung – Indikation, Technik,  
Morbidity und Mortalität**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Norbert Banjas

aus Stuttgart

Frankfurt am Main, 2020

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem  
Referent: Prof. Dr. Dr. med. Ernst W. Hanisch  
Korreferent: Prof. Dr. Dr. Jörn Lötsch  
Tag der mündlichen Prüfung: 01.02.2021

## I. Inhaltsverzeichnis

I. INHALTSVERZEICHNIS	3
II. ZUSAMMENFASSUNG	4
III. SUMMARY	6
IV. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
V. ÜBERGREIFENDE ZUSAMMENFASSUNG	9
V.I. Einleitung	9
V.II. Methodik	10
V.III. Ergebnisse	11
V.IV. Diskussion	16
VI. ÜBERSICHT DES ZUR VERÖFFENTLICHUNG ANGENOMMENEN MANUSKRIPTS BZW. PUBLIKATION:	22
VII. MANUSKRIFT	23
VIII. DARSTELLUNG DES EIGENEN ANTEILS AN DER PUBLIKATION	32
IX. LITERATURVERZEICHNIS	33
X. LEBENS LAUF	38
XI. DANKSAGUNG	39
XII. SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG	40

## II. Zusammenfassung

Die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist ein extrakorporales Organersatzverfahren, welches heutzutage insbesondere als Lungenersatzverfahren oder als kreislaufunterstützendes Verfahren zum Einsatz kommt. Seit dem ersten Einsatz 1971 im Rahmen eines posttraumatischen „Acute Respiratory Distress Syndrom“ (ARDS) ist die Zahl der ECMO-Behandlungen im kardiopulmonalen Bereich massiv gestiegen. Dennoch wird der Nutzen der ECMO kontrovers diskutiert. Die aktuellste randomisiert kontrollierte Studie aus dem Jahre 2018 konnte keinen signifikanten Nachweis erbringen, dass die Therapie des ARDS mittels einer ECMO einen Überlebensvorteil bringt. Randomisiert kontrollierte Studien bei Patienten mit kardiogenem Schock liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vor und für den Einsatz bei septischem Schock ist die Datenlage und Evidenz schwach. Angesichts der ungeklärten Evidenz und weil die ECMO ein komplexes, kostenintensives und mit Risiken verbundenes Verfahren ist, scheint eine sorgfältige Indikationsstellung unverzichtbar zu sein. Das Ziel unserer Studie war daher die Analyse der Mortalität bei Patienten mit Lungenversagen, kardiogenem Schock und septischem Schock. Darüber hinaus sollten mit der Mortalität assoziierte prognostische Variablen identifiziert werden. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob sich mit steigender Fallzahl eine Lernkurve beobachten lässt.

Zu diesem Zwecke führten wir eine retrospektive Kohortenstudie an 131 Patienten durch, die zwischen April 2011 und Juli 2016 in der Asklepios Klinik Langen mit einer ECMO behandelt wurden. Die Patienten wurden hierbei in die drei oben genannten Gruppen kategorisiert. Mithilfe logistischer Regression erfolgte die Identifizierung prognostischer Variablen. Eine Lernkurve wurde anhand des „non-risk-adjusted cumulative observed minus expected failure graph“-Verfahrens erstellt.

Die Analyse der Daten ergab eine Gesamtmortalität von 56%. Die Mortalität bei Patienten mit Lungenversagen, kardiogenem Schock und septischem Schock betrug 54%, 59% bzw. 58%. Bei Patienten mit Lungenversagen waren das Alter, das Jahr und weniger als 20 Fälle pro Jahr signifikant mit der Mortalität assoziiert. Bei Patienten mit kardiogenem Schock waren mit der Mortalität assoziierte Variablen das Alter, der SAPS II-Score, der pH-Wert, der Serumlaktatwert

prä-ECMO, der Basenüberschuss prä-ECMO sowie eine Hyperlipidämie. Bei Patienten mit septischem Schock konnten keine mit der Mortalität assoziierten Variablen identifiziert werden. In der multivariaten Regressionsanalyse nach Modellabbau zeigten sich in der gesamten Kohorte das Alter, das prä-ECMO Serumlaktat sowie weniger als 20 Fälle pro Jahr als signifikant mit der Mortalität assoziierte Variablen. Patienten, die vor 2014 behandelt wurden, also in einem Zeitraum mit weniger als 20 ECMO-Fällen pro Jahr, hatten eine signifikant höhere Mortalität als Patienten die im Intervall 2014-2016 behandelt wurden. Mit steigender Fallzahl konnte eine Lernkurve nachgewiesen werden, die einen Wendepunkt im Jahr 2014 zeigte. Der im Jahr 2014 beginnende Abwärtstrend signalisierte eine geringere Sterblichkeitsrate als erwartet.

Zusammenfassend ist die Mortalität in allen Indikationen weiter hoch. Die Fallzahl und damit auch die Erfahrung scheint eine wichtige Rolle in Bezug auf die Mortalität zu spielen. Des Weiteren unterstützen unsere Ergebnisse frühere Studien, die einen Einfluss des Alters und des prä-ECMO Laktat-Wertes auf die Mortalität zeigen konnten.

### III. Summary

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is an extracorporeal organ replacement technic which nowadays is used in cases of severe lung failure or as mechanical circulation support. Since the first use 1971 in case of a post-traumatic acute respiratory distress syndrome (ARDS), the number of ECMO treatments for cardiopulmonary reasons has risen substantially. However, its benefit is still discussed controversially. The latest randomized controlled trial (RCT) of 2018 couldn't show a significant survival benefit of ECMO therapy in case of ARDS. None RCTs of ECMO usage in patients with cardiogenic shock are available at this moment and in patients with septic shock data and evidence are weak. With respect to the unclear evidence and because ECMO is a complex, expensive and risk-associated procedure, a thorough decision-making is indispensable. Therefore the objective of our study was to evaluate mortality in patients with lung failure, cardiogenic shock and septic shock and to identify associated prognostic variables. Furthermore assessment of a case-dependent learning curve was conducted.

Therefore a retrospective cohort study on 131 patients has been conducted, which were treated with ECMO between April 2011 and July 2016 in the Asklepios Hospital Langen. The patients were categorized into the three aforementioned groups. Logistic regression was used for identification of prognostic variables. The learning curve was conducted by a non-risk-adjusted cumulative observed minus expected failure graph procedure.

The data analysis showed an overall mortality of 56%. The mortality in patients with lung failure, cardiogenic shock and septic shock was 54%, 59% and 58% respectively. For patients with lung failure the age, year and less than 20 cases per year were associated with mortality. For patients with cardiogenic shock variables associated with mortality were age, SAPS II-score, pH-value, pre-ECMO lactate, pre-ECMO base excess and hyperlipidemia. For patients with septic shock no specific mortality associated variables could be identified. After backward elimination age, pre-ECMO lactate and less than 20 cases per year remained statistical significant on mortality. Patients treated before 2014 and therefore in a period with less than 20 cases per year showed significantly higher mortality compared with patients treated in the period between 2014-

2016. With increasing case-number a learning curve could be shown with a point of inflection in the year 2014. The downward trend beginning in 2014 pointed out a lower mortality rate than expected.

In conclusion the mortality remained high in all indications. The case-volume and therefore the experience seems to have an important influence on mortality. Furthermore our data supports the findings of earlier studies showing an influence of age and pre-ECMO lactate on mortality.

#### IV. Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
BE	Basenüberschuss
CESAR -Studie	Conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure - Studie
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPR	Cardio-Pulmonary-Resuscitation Kardiopulmonale Reanimation
CUSUM	Cumulative summation
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECPR	Extracorporeal cardio-pulmonary resuscitation
ECS	European Society of Cardiology
ELSO	Extracorporeal Life Support Organisation
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled trial Randomisiert kontrollierte Studie
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment

## V. Übergreifende Zusammenfassung

### V.I. Einleitung

Myokardinfarkt, Pneumonie und septischer Schock gehören zu den zehn häufigsten Krankheitsbildern auf einer Intensivstation.<sup>1</sup> Eine Behandlungsoption in besonders schweren Fällen mit kardiogenem Schock oder respiratorischer Insuffizienz stellt die extrakorporale Membranoxygenierung dar. Zum ersten Mal 1971 erfolgreich im Rahmen eines posttraumatischen ARDS eingesetzt<sup>2</sup> hat sich in den letzten Jahren die Anzahl an ECMO-Behandlungen im kardio-pulmonalen Bereich weltweit gesteigert<sup>3</sup>, ebenso in Deutschland.<sup>4</sup> Dies ist insofern beachtlich, dass der Nutzen der ECMO-Therapie nach wie vor kontrovers diskutiert wird und das Wachstum die Beweisgrundlage für seine Nutzung, laut einiger Autoren, aktuell übertrifft.<sup>5</sup> So konnten zwei randomisiert kontrollierte Studien in den Jahren 1979 und 1994 keinen Überlebensvorteil einer ECMO bzw. extrakorporalen CO<sub>2</sub>-Elimination gegenüber der konventionellen Behandlung des ARDS zeigen.<sup>6,7</sup> Erst 2011 gelang es der CESAR-Studie einen Überlebensvorteil zu zeigen.<sup>8</sup> Die Ergebnisse und Methodik werden bis zum heutigen Tag diskutiert.<sup>9-11</sup> Die aktuellste randomisiert kontrollierte Studie aus dem Jahre 2018 scheiterte erneut daran einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu konventionell beatmeten Patienten finden.<sup>12</sup>

Randomisiert kontrollierte Studien für die Anwendung der ECMO bei Patienten im kardiogenen Schock liegen aktuell nicht vor.<sup>5</sup> Laut der aktuellen ECS-Guideline bezüglich der Therapie des Myokardinfarktes gilt für die ECMO-Anwendung bei kardiogenem Schock nur eine Klasse IIb Empfehlung basierend auf einem Evidenzlevel C.<sup>13</sup> Diese Empfehlung wird aktuell zumindest von den Ergebnissen zweier Meta-Analysen und verschiedener Beobachtungsstudien unterstützt, die einen Benefit der ECMO bei kardiogenem Schock und Herzstillstand nahelegen.<sup>14-18</sup>

Die Datenlage für die Anwendung im septischen Schock dagegen ist bisher sehr begrenzt. Die Mortalität, die von Studien berichtet wird liegt zwischen 29% und 93%<sup>19-23</sup> und ist damit sehr heterogen, sodass der Bedarf nach weiteren Daten und Studien immens ist.

Angesichts der komplexen, risikoreichen und kostenintensiven Modalität<sup>24</sup>, die eine ECMO-Therapie mit sich führt, sowie der begrenzten Evidenz scheint eine

sorgfältige Auswahl geeigneter Patienten von wesentlichem Interesse zu sein. Vor dem Hintergrund der steigenden Zahl von ECMO-Behandlungen ist zudem die Frage zu stellen, ob im Interesse einer optimalen Patientenversorgung bestimmte Voraussetzungen, wie beispielsweise eine gewisse Fallzahl, nötig sind um eine dringend erforderliche Qualität und Erfahrung gewährleisten zu können.

Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen dieser Arbeit eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt.

Ziel der Studie war die Analyse der Mortalität in den genannten Einsatzgebieten. Darüber hinaus sollten Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf die Mortalität zeigen und in Zukunft bei der Selektion potentieller Patienten eine Rolle spielen könnten. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob eine Lernkurve mit steigender Fallzahl beobachtet werden kann.

## V.II. Methodik

Im Rahmen einer retrospektiven Kohorten-Studie erfolgte die Analyse der Daten von 131 Patienten, die zwischen April 2011 und Juli 2016 mit einer ECMO(veno-venös, veno-arteriell oder veno-venös-arteriell) behandelt wurden. Die Patienten wurden hierbei abhängig von ihrer Indikation in drei Gruppen unterteilt: akutes Lungenversagen (Gruppe 1), kardiogener Schock (Gruppe 2) sowie septischer Schock (Gruppe 3). Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen bewilligt (Aktenzeichen FF 88/2017).

Es erfolgte die Erhebung folgender Daten: Alter, Geschlecht, Gewicht, Diagnose und Vorerkrankungen, Blutgasanalysen(pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, Basenüberschuss (BE), Laktat) SAPS II Score, SOFA Score, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, Dauer der Beatmung, Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR), Notwendigkeit einer Dialyse, Notwendigkeit einer Tracheotomie.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels BiAS (Epsilon-Verlag, Version 11.08). Die Nullhypothese war, dass es zwischen den drei Gruppen keine Unterschiede in den erhobenen Variablen gab. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Liliefors Test. Quantitative Daten wurden als Median mit Interquartilsabstand angegeben, die Angabe von Nominaldaten erfolgte als Häufigkeit n (%). Die Analyse auf Unterschiede erfolgte bei

quantitativen Daten mittels des Kruskal-Wallis-Test, bei kategorialen Daten mittels des Mantel-Haenszel-Test oder des  $\chi^2$ -Test. Die Ablehnung der Null-Hypothese erfolgte bei einem zweiseitigen p-Wert  $< 0,05$ .

Logistische Regression mit Modellabbau wurde zur Identifikation von Einflussvariablen auf die Krankenhausmortalität verwendet und unter Angabe der Odds-Ratio (OR) und des Konfidenzintervalls (KI) dargestellt. Die multivariate Analyse erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl in der gesamten Kohorte.

Die Untersuchung einer möglichen Lernkurve erfolgte anhand einer „cumulative sum“-Kurve (CUSUM). Wir nutzten dazu das „non-risk-adjusted cumulative observed minus expected failure graph“-Verfahren wie von Rogers et al. beschrieben.<sup>25</sup> Anhand der epidemiologischen Daten von Karagiannidis et al.<sup>4</sup> zur ECMO-Therapie in Deutschland wählten wir eine akzeptable Fehlerrate, die der erwarteten Letalität entspricht, von  $p_0=0,6$  für eine gemischte veno-venöse und veno-arterielle-ECMO-Population. Die Formel zur Berechnung der CUSUM-Kurve berechnete sich wie folgt:  $C_i = C_{(i-1)} + (X_i - p_0)$  mit  $C_0 = 0$

### V.III. Ergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden die Daten von 131 Patienten analysiert. Nach der Kategorisierung in die oben genannten Gruppen zeigte sich folgende Verteilung: 54 Patienten in Gruppe 1, 58 Patienten in Gruppe 2 sowie 19 Patienten in Gruppe 3. Die Krankenhaussterblichkeit für die gesamte Studienpopulation lag bei 56%. In Gruppe 1 verstarben 29 von 54 Patienten (54%), in Gruppe 2 34 von 58 Patienten (59%) und in Gruppe 3 starben 11 von 19 Patienten (58%). Eine Entwöhnung von der ECMO gelang in Gruppe 1 in 35 von 54 Fällen, in Gruppe 2 waren es 30 von 58 Fällen und in Gruppe 3 10 von 19 Fällen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die demographischen und klinischen Ausgangsdaten.

Tabelle 1. Demographische und klinische Ausgangsdaten

	LV n=54	KS n=58	SS n=19	p-Wert global
Alter ,Jahre	62 (53-70)	67 (55-73)	62 (55-73)	0,28
Gewicht, kg <sup>a</sup>	76,5 (64-102)	88 (70-99)	89,5 (77-102)	0,33
Männlich	29 (54)	37 (64)	14 (74)	0,26
SOFA <sup>b</sup>	6 (3-9)	10 (8-11)	8 (6-12)	$< 0,01$

SAPS II <sup>c</sup>	40 (31-60)	67 (48-78)	42 (32-61)	< 0,01
Vorerkrankungen				
Art. Hypertonie	33 (61)	34 (60)	8 (42)	0,33
Koronare Herzerkrankung	7 (13)	40 (70)	4 (21)	< 0,01
Diabetes mellitus	11 (20)	16 (28)	2 (11)	0,26
Hyperlipidämie	4 (7)	8 (14)	5 (26)	0,11
Niereninsuffizienz	7 (13)	2 (4)	1 (5)	0,16
COPD	26 (48)	3 (5)	4 (21)	< 0,01
Krankenhausaufenthaltsdauer, Tage	27 (15-40)	10 (4-36)	26 (18-67)	< 0,01
Intensivaufenthalt, Tage	20 (8-31)	7 (3-25)	20 (17-65)	< 0,01
Dauer der ECMO Behandlung, Tage	12 (5-19)	5 (3-8)	14 (9-25)	< 0,01
CPR prä-ECMO	3 (6)	38 (66)	3 (16)	< 0,01
Beatmungsdauer, Stunden	391 (122-687)	129 (42-413)	423 (304-772)	< 0,01
Dialyse	36 (67)	45 (78)	18 (95)	< 0,05
Tracheotomie	33 (61)	20 (34)	17 (89)	< 0,01
Weaning von der ECMO	35 (65)	30 (52)	10 (53)	0,34
Tod	29 (54)	34 (59)	11 (58)	0,86
ECMO-Behandlung vor 2014	27 (50)	17 (29)	1 (5)	< 0,01

Die Angabe der Daten erfolgt als Median (Interquartilsabstand) und n(%)

LV bedeutet Lungenversagen; KS, kardiogener Schock; SS, septischer Schock; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPR kardiopulmonale Reanimation

<sup>a</sup> (n=48 in LV, n=46 in KS); <sup>b</sup> (n=50 in LV, n=56 in KS); <sup>c</sup> (n=51 in LV, n=56 in KS)

Tabelle 2 zeigt die Blutgasanalysen vor bzw. einen Tag nach Implantation der extrakorporalen Zirkulation. Der pH-Wert verbesserte sich bei allen Gruppen signifikant und zeigte einen Tag nach Beginn der ECMO-Behandlung einen Normalwert. Auch alle anderen Werte besserten sich innerhalb der ersten 24 Stunden.

Tabelle 2. Blutgasanalysen prä-ECMO sowie einen Tag nach ECMO Initiierung

prä-ECMO	LV n=46	KS n=49	SS n=17	p-Wert
pH <sup>a</sup>	7,25 (7,18-7,35)	7,11 (6,95-7,25)	7,21 (7, 11-7,3)	< 0,01
pCO <sub>2</sub> , mmHg	67 (54-83)	52 (42-68)	64 (53-84)	< 0,01
BE, mmol/l	2 (-5 bis 8)	-14 (-21 bis -5)	-4 (-8 bis -1)	< 0,01
Laktat, mg/dl	13 (8-26)	73 (34-114)	29 (13-62)	< 0,01
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	145 (99-233)	158 (83-254)	111 (77-147)	0,23

Ein Tag nach ECMO Initiierung	LV n=48	KS n=44	SS n=19	p-Wert
pH	7,40 (7,35-7,46)	7,39 (7,34-7,44)	7,42 (7,38-7,49)	0,43
pCO <sub>2</sub> , mmHg	48 (43-52)	42 (40-45)	47 (44-49)	< 0,01
BE, mmol/l	6 (2 bis 9)	1 (-1 bis 3)	4 (2 bis 10)	< 0,01
Laktat mg/dl	13 (9-21)	22 (16-34)	17 (14-35)	< 0,01
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	199 (163-262)	278 (180-472)	168 (117-260)	< 0,01

Die Angabe der Daten erfolgt als Median (Interquartilsabstand) und n (%)

LV bedeutet Lungenversagen; KS, kardiogener Schock; SS, septischer Schock; BE, Basenüberschuss

<sup>a</sup> (n=47 in LV); <sup>b</sup> (n=47 in LV, n=43 in KS, n=16 in SS)

In Anlehnung an die 2016 erstellte S3-Leitlinie für die Behandlung der respiratorischen Insuffizienz mit der Empfehlung von mindestens 20 ECMO-Behandlungen pro Jahr (S3 Leitlinie), untersuchten wir in welchem Jahr wie viele Patienten behandelt wurden: In den Jahre 2011-2016 waren das 10, 16, 19, 27, 32 und 27 Patienten.

Anschließend untersuchten wir wie viele Patienten in dem 3-Jahres-Zeitraum mit weniger als 20 Patienten pro Jahr verstorben waren. Hier zeigte sich, dass im Zeitraum 2011-2013 von den 45 behandelten Patienten 31 (69%) verstarben, wohingegen im Zeitraum 2014-2016 von 86 behandelten Patienten nur 43 (50%) verstarben (p=0,04). Bei näherer Betrachtung innerhalb der Gruppen 1-3 zeigte sich, dass dieser Effekt auch auf Gruppe 1 und 2 zutraf, wenn auch nicht signifikant in Gruppe 2. Im Zeitraum 2011-2013 verstarben in Gruppe 1 von 27 Patienten 19 (70%) wohingegen im Zeitraum 2014-2016 von 27 Patienten nur 10 (37%) verstarben (p=0,03). Bei Gruppe 2 verstarben im Zeitraum 2011-2013

12 von 17 Patienten (71%), im Zeitraum 2014-2016 waren es 22 von 41 Patienten (54%) ( $p=0,37$ ). Für die Gruppe des septischen Schocks konnte kein Vergleich gemacht werden, da die meisten Patienten mit septischem Schock im Zeitraum 2014-2016 behandelt wurden.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse der vor Anlage der ECMO erhobenen Variablen mit Bedeutung für die Krankenhaussterblichkeit.

Tabelle 3. Univariate logistische Regression der Prädiktoren für die Krankenhaussterblichkeit

	LV		KS		SS	
	Odds Ratio (KI)	p	Odds Ratio (KI)	p	Odds Ratio (KI)	p
Alter <sup>a</sup>	1,07 (1,01-1,12)	0,01	1,08 (1,02-1,13)	0,01	1,04 (0,96-1,13)	0,30
Jahr <sup>a</sup>	0,65 (0,45-0,93)	0,02	0,88 (0,59-1,31)	0,51	2,28 (0,62-8,42)	0,22
< 20 Patienten/Jahr <sup>a</sup>	4,04 (1,27-12,86)	0,02	2,07 (0,61-7,1)	0,25	KA	KA
SAPS II <sup>b</sup>	1 (0,97-1,03)	0,93	1,03 (1-1,06)	0,03	0,99 (0,94-1,04)	0,71
pH prä-ECMO <sup>c</sup>	0,55 (0,01-50,19)	0,79	0,22 (0-0,66)	0,03	0,21 (0-1118)	0,72
BE prä-ECMO <sup>d</sup>	0,94 (0,86-1,03)	0,17	0,89 (0,82-0,97)	0,01	1,04 (0,88-1,22)	0,69
Laktat prä-ECMO <sup>e</sup>	1,02 (0,99-1,05)	0,27	1,03 (1,01-1,05)	<0,01	0,99 (0,95-1,02)	0,34
Hyperlipidämie <sup>f</sup>	2,77 (0,26-29,72)	0,40	0,07 (0,01-0,64)	0,02	0,37 (0,04-3,4)	0,38

LV bedeutet Lungenversagen; KS, kardiogener Schock; SS, septischer Schock; KI, Konfidenzintervall; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; BE, Basenüberschuss.

<sup>a</sup> (n=54 in LV, n=58 in KS, n=19 in SS); <sup>b</sup> (n=51 in LV, n=56 in KS, n=19 in SS); <sup>c</sup> (n=47 in LV, n=49 in KS, n=17 in SS); <sup>d</sup> (n=46 in LV, n=49 in KS, n=17 in SS); <sup>e</sup> (n=46 in LV, n=49 in KS, n=17 in SS); <sup>f</sup> (n=54 in LV, n=57 in KS, n=19 in SS)

Bei Patienten mit septischem Schock konnten keine Variablen identifiziert werden, die mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit assoziiert waren.

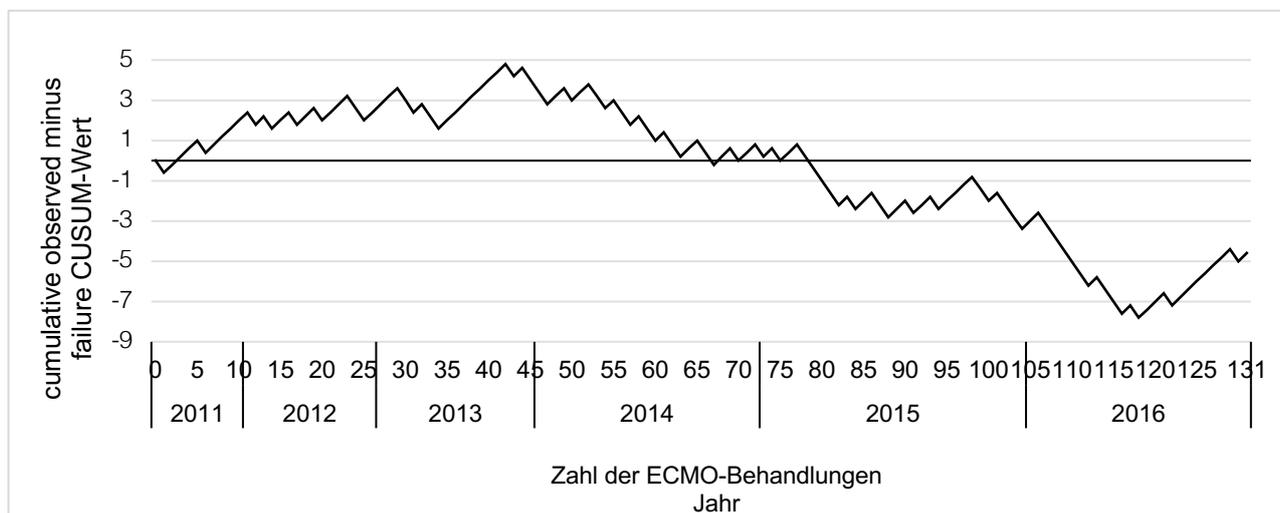
In der multivariaten logistischen Regression der Tabelle 5 in der gesamten Kohorte blieben nach dem Modellabbau drei Variablen statistisch signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert: Alter (OR 1,08; CI 1,04–1,12;  $p < 0,01$ ), weniger als 20 Patienten pro Jahr (OR 3,19; CI 1,19–8,51;  $p = 0,02$ ) sowie der prä-ECMO pH-Wert (OR 1,01; CI 1–1,02;  $p = 0,03$ )

Tabelle 4. Multivariate logistische Regression der Prädiktoren für die Krankenhaussterblichkeit in der gesamten Kohorte

	Univariate logistische Regression		Multivariate logistische Regression	
	Odds Ratio (KI)	p	Odds Ratio (KI)	p
Alter	1.07 (1.03-1.1)	< 0.01	1.08 (1.04-1.12)	< 0.01
< 20 Patients/Jahr	2.21 (1.03-4.76)	0.04	3.19 (1.19-8.51)	0.02
BE prä-ECMO	0.96 (0.92-1)	0.03		
Laktat prä-ECMO	1.01 (1-1.02)	0.01	1.01 (1-1.02)	0.03

Die univariate logistische Regression erfolgte in der gesamten Kohorte (n=131) ausgenommen die prä-ECMO Daten für BE und Laktat (n=112)

Abbildung 1 zeigt unsere CUSUM-Lernkurve. Sie zeigt einen initial ansteigenden Verlauf entsprechend einer erhöhten Sterblichkeitsrate. Diesem schließen sich ein horizontaler Verlauf an, entsprechend einer Sterblichkeitsrate die der erwarteten Sterblichkeitsrate  $p_0=0,6$  entspricht, sowie eine finale Phase mit sinkendem Kurvenverlauf, der den Lerneffekt mit einer erniedrigten Sterblichkeitsrate signalisiert. Dieser Abwärtstrend der Kurve beginnt im Jahr 2014.



**Abbildung 1** "Cumulative observed minus failure chart" für die Krankenhaussterblichkeit nach ECMO-Behandlung

Die vertikale Achse zeigt die CUSUM-Werte, die horizontale Achse zeigt die Anzahl der ECMO-Behandlungen. Die erwartete Fehlerrate wurde basierend auf den Daten der epidemiologischen Studie von Karagiannidis et al. für eine deutsche, gemixte vv- and va-ECMO Population auf 60% festgesetzt<sup>4</sup>. Eine aufsteigende Kurve repräsentiert eine höhere Fehlerrate als erwartet, eine sinkende Kurve repräsentiert eine niedrigere Fehlerrate als erwartet. Bei einer Fehlerrate, welche der Erwarteten entspricht pendeln die CUSUM-Werte um eine horizontale Achse.

## V.IV. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte die Analyse der Daten von 131 Patienten, die mit einer ECMO behandelt wurden. Als zentrale Ergebnisse konnte die Studie zeigen, dass die Mortalität in der gesamten Kohorte bei 56% lag. Patienten mit Lungenversagen zeigten eine Mortalität von 54%, bei Patienten mit kardiogenem Schock lag sie bei 59% und bei Patienten mit septischem Schock betrug sie 58%. Als Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren fanden sich in der multivariaten Regressionsanalyse das Alter, ein erhöhter prä-ECMO Laktatspiegel sowie eine Fallzahl von unter 20 Fällen pro Jahr. Mittels der CUSUM-Analyse konnte eine Lernkurve nachgewiesen werden, die das Konzept einer fallzahlabhängigen Mortalität unterstützt.

Mit einer Mortalitätsrate von 54% liegt die untersuchte Population mit Lungenversagen knapp unterhalb der Zahlen, die Karagiannidis et al. für die vv-ECMO in Deutschland angibt.<sup>4</sup> Im internationalen Vergleich mit den Daten der ELSO Registry liegt sie allerdings höher.<sup>3</sup> Auch im Vergleich zu den letzten zwei randomisiert kontrollierten Studien<sup>8,12</sup> ist die Mortalität in Deutschland und auch in unserer Studie wesentlich höher. Eine solche Abweichung zeigen auch die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie aus den USA.<sup>26</sup> Gründe für diese Abweichung sind laut Karagiannidis et al. eine zu weite Auslegung der Indikation, die technische Einfachheit heutiger Geräte und damit verbundene fehlende kritische Überlegung zur Perspektive des Therapiezieles sowie die Schwierigkeit die Erholung bzw. Nichterholung unter der Therapie zu erkennen, was zu einer unangemessenen Weiterführung führen könne.<sup>27</sup> Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die standardisierte Behandlung anhand von Protokollen in randomisierten Studien und die Auswahl von Zentren für die Datengrundlage der ELSO Registry zu einer geringeren Mortalitätsrate führt, als im klinischen Alltag erreichbar ist.<sup>26</sup> In der Literatur wird die Mortalität mit 35-70% angegeben<sup>8,12,28-31</sup> sodass in diesem Zusammenhang unsere Ergebnisse am ehesten einem klinischen „Real-Life“-Szenario zuzuordnen sind. Insbesondere bei Patienten mit ARDS im Rahmen einer H1N1-Influenza wurden sehr gute Überlebensraten von über 70% beschrieben. Gründe dafür könnten das junge Alter, wenig Vorerkrankungen und die geringe Beatmungsdauer vor ECMO-Beginn sein.<sup>32</sup> Zumindest für ausgewählte Patienten könnte die ECMO somit eine wertvolle Therapieoption bei der Behandlung des ARDS sein. Das Alter als Risikofaktor für eine

erhöhte Mortalität ist mittlerweile durch diverse Studien belegt worden.<sup>28–30</sup> Auch die Ergebnisse unserer Studie stützen dies. In den ELSO-Guidelines wird das Alter daher folgerichtig als relative Kontraindikation angesehen.<sup>33,34</sup> Studien die sich explizit mit der ECMO-Therapie bei älteren Patienten beschäftigten zeigten akzeptable Überlebensraten von 41% bei Patienten mit Lungenversagen und 30,5% bei Patienten mit kardiogenem Schock, sodass die Studien zum Schluss kommen, dass das Alter alleine keine absoluten Kontraindikation darstellen sollte.<sup>35,36</sup> Ein großer Unterschied, im Vergleich zu anderen Studien scheint der Zustand der Patienten vor der ECMO-Behandlung zu sein. Der mediane SOFA Score in bisher veröffentlichten Studien lag bei 12<sup>29–31</sup>, wohingegen er in unserer Studie bei 6 lag. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Indikationstellung in unserer Studie frühzeitig erfolgte. Der bei unseren Patienten vergleichsweise hohe mediane PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient vor Beginn der ECMO, verglichen mit einem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient <100mmHg wie im Falle der zuvor genannten Studien ist durch die Patienten mit hyperkapnischem Lungenversagen zu erklären (n=26), welche nur eine moderate Einschränkung der Oxygenierung zeigten (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient >150mmHg).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die veno-arterielle-ECMO im Rahmen des kardiogenen Schocks einen Überlebensvorteil bieten kann.<sup>14,16–18</sup> Diese Annahme wird von unseren Daten unterstützt. So lag die Mortalität in unserer Studie bei 59% und damit deutlich unter der vorhergesagten Mortalität von 75%.<sup>37</sup> In der Literatur wird die Mortalität zwischen 41% und 73,6% angegeben<sup>3,17,38–41</sup> und ist vergleichbar mit der in unserer Studie. Die Dauer der ECMO-Therapie bei Patienten mit kardiogenem Schock war signifikant kürzer als bei Patienten mit Lungenversagen oder bei Patienten mit septischen Schock. Dies spricht dafür, dass durch die ECMO eine rasche Stabilisierung der Patienten möglich ist. Unterstützt wird diese These auch dadurch, dass innerhalb der ersten 24 Stunden die Serumlaktatspiegel als Marker der Gewebespersion signifikant sanken.<sup>42</sup> Auch in vergleichbaren Studien von Patienten mit kardiogenem Schock lag die Behandlungsdauer bei wenigen Tagen<sup>17,18,38</sup>, am ehesten erklärbar mit einer raschen Erholung der Pumpfunktion des Herzens, einhergehend mit einer Verbesserung der Endorganperfusion. In Übereinstim-

mung mit diesen Ergebnissen, waren in unserer Untersuchung der Serumlaktat Spiegel und der pH-Wert Variablen, die mit der Krankenhaussterblichkeit assoziiert war. Dieser Zusammenhang wurde auch in weiteren Studien belegt.<sup>18,43</sup> Des Weiteren scheint die Laktat-Clearance im Verlauf der ECMO-Therapie eine prädiktive Aussage bezüglich der Mortalität zu erlauben.<sup>44</sup> Damit könnte es sich als geeigneter Marker erweisen um zwischen Patienten zu unterscheiden, bei denen die Fortführung einer ECMO-Therapie sinnvoll ist oder nicht. Von großem Interesse ist aktuell das „ECMO Cardio Pulmonary Resuscitation“- oder auch „Extracorporeal Cardio Pulmonary Resuscitation“-Konzept, kurz E-CPR. Es bezeichnet den Einsatz einer ECMO während der laufenden kardiopulmonalen Reanimation.<sup>45</sup> Dank portabler Geräte ist heutzutage auch der präklinische Einsatz möglich.<sup>46</sup> Sowohl im präklinischen als auch klinischen Setting ist das Ziel die „low-flow Zeit“ möglichst kurz zu halten, da diese mit einem schlechten Outcome assoziiert ist und das Risiko von Multiorganversagen und hypoxischem Hirnschaden erhöht.<sup>47-49</sup> Eine Meta-Analyse, die die E-CPR mit der konventionellen CPR verglich, konnte nicht nur einen Überlebensvorteil der ECMO beim Einsatz bei Herzstillstand zeigen, sondern auch das neurologische Outcome war im Vergleich zur konventionellen CPR besser<sup>15</sup>, sodass die E-CPR eine vielversprechende Therapieoption für ausgewählte Patienten mit einem Herzstillstand sein könnte.

Die Anwendung der ECMO bei septischem Schock galt vor einigen Jahren noch als Kontraindikation.<sup>50</sup> Mittlerweile wird der Einsatz im septischen Schock von der ELSO in ihren Guidelines als mögliche Indikation genannt.<sup>34</sup> Die berichteten Mortalitätsraten schwanken jedoch erheblich. In der Literatur wird von Mortalitätsraten zwischen 70,2–93% berichtet.<sup>20,21,23,51</sup> Mit 58% liegen unsere Ergebnisse deutlich darunter. Es gibt jedoch auch Ausnahmen: So berichtet Bréchet et al. von einer Mortalitätsrate von nur 29% bei Patienten mit septischem Schock, die mit einer veno-arteriellen-ECMO behandelt wurden.<sup>19</sup> Ein Grund für dieses gute Ergebnis könnte das Alter der Patienten sein - dies lag bei Bréchet et al. im Median bei 45 Jahren und damit deutlich unter dem Alter der Patienten von anderen Studien wie auch unter dem unserer Studie. Passend zu dieser Altersabhängigkeit sind gute Ergebnisse der ECMO-Behandlung gerade bei Kindern und Neugeborenen mit septischem Schock beschrieben.<sup>52,53</sup> Des Weiteren

lag bei keinem der Patienten ein Herzstillstand vor, wohingegen bei Park et al. und Huang et al. in 44% bzw. 40% eine Reanimation erfolgte.<sup>20,21</sup> Die Erweiterung zur veno-venös-arteriellen ECMO erfolgte bei Patienten mit septischem Schock und ARDS um sowohl eine effiziente Oxygenierung als auch eine suffiziente hämodynamische Unterstützung zu erreichen. Yeo et al. zum Beispiel behandelte acht Patienten mit septischem Schock und ARDS mittels einer solchen ECMO Konfiguration und vier Patienten überlebten, d.h. es zeigte sich eine Mortalitätsrate, die unseren Ergebnissen ähnelt.<sup>22</sup> Da schwere Sepsis bzw. septischer Schock häufig mit akutem Lungenversagen assoziiert sind<sup>54</sup>, könnte die veno-venös-arterielle ECMO einen Vorteil gegenüber der veno-arteriellen ECMO haben. Dieses Konzept muss jedoch erst noch bewiesen werden, weitere Studien hierzu sind nötig.

Wir fanden einen klaren Zusammenhang zwischen der Anzahl der behandelten Patienten und der Überlebensrate. Die 2016 veröffentlichte S3-Leitlinie für die Behandlung der respiratorischen Insuffizienz empfiehlt, dass ein Zentrum, welches ECMO-Therapien durchführt, mindestens 20 Patienten pro Jahr behandeln sollte<sup>55</sup>. Bei unseren Patienten fiel die Mortalität im Zeitraum 2014-2016 mit mehr als 20 ECMO Behandlungen pro Jahr von 69% auf 50%. Betrachtet man isoliert die Patientin mit Lungenversagen war der Abfall noch ausgeprägter: von 70% auf 37%. Damit übereinstimmend zeigt die CUSUM Kurve nach initialem Anstieg und einer kurzen horizontalen Phase einen Abwärtstrend, beginnend im Jahr 2014. Dieser Abwärtstrend reflektiert eine geringere Sterblichkeitsrate als erwartet, sodass anzunehmen ist, dass eine Mindestzahl an ECMO-Behandlungen pro Jahr Voraussetzung für eine erfolgreiche ECMO-Behandlung ist. Der Hintergrund könnte sein, dass durch eine erhöhte Fallzahl die Erfahrung zunimmt und dadurch das Outcome verbessert wird.<sup>56</sup> Des Weiteren war eine Fallzahl von unter 20 Behandlungen pro Jahr bzw. die Behandlung vor 2014 negativ mit der Krankenhaussterblichkeit assoziiert. Für Patienten mit Lungenversagen lag die Odds-Ratio hierbei bei 4,04, in der gesamten Kohorte betrug die Odds-Ratio 3,19. Unsere Ergebnisse scheinen somit die Daten der ELSO-Registry zu bestätigen. Zentren mit mehr als 30 Fällen pro Jahr zeigten signifikant geringere Mortalitätsraten verglichen mit Zentren, die fünf oder weniger Fälle pro Jahr behandelten.<sup>56</sup> Ein solcher Zusammenhang konnte auch für

den ECMO Einsatz bei pädiatrischen Patienten gezeigt werden.<sup>57</sup> Die Annahme einer fallzahlabhängigen Mortalität wird zusätzlich durch die Ergebnisse der CESAR-Studie unterstützt. In dieser wurden die Patienten der ECMO-Gruppe in ein spezialisiertes Zentrum mit großer Erfahrung in der ECMO-Behandlung verlegt<sup>8</sup>, sodass die hohe Fallzahl des Zentrums zu der besseren Überlebensrate beigetragen haben könnte. Darüber hinaus konnte Bréchet et al. zeigen, dass der Einsatz eines mobilen ECMO-Teams, welches vor Ort die ECMO-Implantation vornimmt und anschließend die Patienten in ein erfahrenes ECMO-Zentrum unter laufender ECMO transportiert, keinen negativen Einfluss auf die Sterberate auf der Intensivstation oder das Auftreten ECMO-assoziiierter Komplikationen hatte.<sup>58</sup> Eine Verlegung unter laufender ECMO-Behandlung scheint also sicher zu sein und könnte in Kombination mit erfahrenen Zentren die Überlebensrate von ECMO-Patienten weiter steigern.

Unsere Untersuchung weist verschiedene Limitationen auf. Erstens handelt es sich hierbei um eine „Single-Center-Studie“ mit relativ kleiner Fallzahl und retrospektivem Studiendesign. Zweitens wurde die Entscheidung zur Anwendung einer ECMO-Therapie vom behandelnden Arzt auf Basis einer individuellen Fall für Fall Entscheidung getroffen. Drittens existierte kein standardisiertes Protokoll, in welchem Fall die Indikation für eine ECMO-Therapie zu stellen ist, was zu einer Stichprobenverzerrung geführt haben könnte. Dies trifft ebenso auf den Zeitpunkt der Implantation zu, welcher alleine im Ermessen der behandelnden Ärzte lag. Viertens könnte die Heterogenität unserer Kohorte aufgrund einer großen Bandbreite von Grunderkrankungen die Aussagekraft unserer Erkenntnisse einschränken. Schließlich ist zu berücksichtigen, dass bei 29% der Patienten vereinzelt fehlende Daten, meist Blutgasanalysen, die Aussagekraft der Untersuchung limitieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Mortalitätsraten der Patienten mit Lungenversagen, kardiogenem Schock und septischem Schock, die mit einer ECMO behandelt werden nach wie vor hoch sind. Nichts desto trotz konnten wir drei Variablen identifizieren, die einen Einfluss auf die Krankenhaussterblichkeit hatten. Hierzu gehörten das Alter, der prä-ECMO Laktat-Wert sowie eine Fallzahl von unter 20 Fällen pro Jahr. Des Weiteren konnte die CUSUM-Analyse

zeigen, dass es eine fallzahl- und zeitabhängige Lernkurve für die Behandlung mit einer ECMO gab. Es ist daher anzunehmen, dass eine hohe Fallzahl in Verbindung mit der dadurch erhöhten Erfahrung zu einer Senkung der Mortalität führen könnte. Zusätzlich könnte die Berücksichtigung der genannten Variablen bei der Indikationsstellung helfen, die Sterblichkeit der Patienten unter einer ECMO-Therapie weiter zu senken, indem die gezielte Identifikation von geeigneten Patienten unterstützt wird.

VI. Übersicht des zur Veröffentlichung angenommenen Manuskripts bzw. Publikation:

Banjas N, Hopf HB, Hanisch E, Friedrichson B, Fichte J, Buia A.

ECMO-treatment in patients with acute

lung failure, cardiogenic, and septic shock: mortality and ECMO-learning curve over a 6-year period.

Journal of Intensive Care. 2018; 6:84. doi: 10.1186/s40560-018-0352-2

RESEARCH

Open Access



# ECMO-treatment in patients with acute lung failure, cardiogenic, and septic shock: mortality and ECMO-learning curve over a 6-year period

Norbert Banjas<sup>1</sup>, Hans-Bernd Hopf<sup>2</sup>, Ernst Hanisch<sup>1</sup>, Benjamin Friedrichson<sup>2</sup>, Julia Fichte<sup>2</sup> and Alexander Buia<sup>1\*</sup>

**Abstract**

**Background:** Based on promising results over the past 10 years, the method of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has developed from being used as a 'rescue therapy' to become an accepted treatment option for patients with acute lung failure (ARDS). Subsequently, the indication was extended also to patients suffering from cardiogenic and septic shock. Our aim was to evaluate hospital mortality and associated prognostic variables in patients with lung failure, cardiogenic, and septic shock undergoing ECMO. Furthermore, a cumulative sum (CUSUM) analysis was used to assess the learning curve of ECMO-treatment in our department.

**Methods:** We retrospectively analysed the data of 131 patients undergoing ECMO treatment in the intensive care unit of the Asklepios Hospital of Langen over the time period from April 2011 to July 2016. We categorised the patients into three groups: lung failure ( $n = 54$ ); cardiogenic shock ( $n = 58$ ); and septic shock ( $n = 19$ ). The primary outcome variable was hospital mortality along with identification of prognostic variables on mortality before initiating ECMO using logistic regression. Second outcome variable was the learning curve of our department in patients with ECMO.

**Results:** 6-year hospital mortality was 54% in patients with lung failure, 59% in patients with cardiogenic shock, and 58% in patients with septic shock. The CUSUM analysis revealed a typical learning curve with a point of inflection in the year 2014. Patients treated before 2014 had a worse outcome ( $p = 0.04$  whole cohort;  $p = 0.03$  for lung failure). Furthermore, less than 20 treatments per year respectively treatment before 2014 were associated negatively with hospital mortality of lung failure patients showing an odds ratio of 4.04, as well as in the entire cohort with an odds ratio of 3.19.

**Conclusion:** For the first time, a steep ECMO-learning curve using the CUSUM tool has been described. Obviously, the experience with ECMO has to be taken into account when defining the role of ECMO in ARDS, cardiogenic, and septic shock.

**Keywords:** Extracorporeal membrane oxygenation, CUSUM-learning curve, Mortality, Predictors, ARDS, Cardiogenic shock, Septic shock

\* Correspondence: [a.buia@t-online.de](mailto:a.buia@t-online.de)

<sup>1</sup>Department of Visceral and Thoracic Surgery, Asklepios Klinik Langen, Röntgenstr 20, 63220 Langen, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

In addition to its application as veno-venous (vv-) ECMO in cases of severe lung failure, ECMO is now accepted as a treatment option in the form of veno-arterial (va) or veno-venous-arterial (vva) ECMO for patients with cardiogenic shock [1]. Current guidelines on respiratory failure and cardiogenic shock in the context of myocardial infarction now recommend ECMO treatment as a 'rescue therapy' for severe cases [2, 3], even if, as in the case of patients with cardiogenic shock, there is still only limited evidence for its effectiveness [2, 4]. In fact, the number of veno-arterial and veno-venous ECMO treatments over the last few years has risen substantially both in Germany and around the world [5, 6]. Whilst the use of ECMO in patients with ARDS or cardiogenic shock at least as rescue therapy is an accepted approach, little data are available regarding its use in adult patients suffering from septic shock, with survival rates varying between 15% and 71% [7–10].

Accordingly, our first objective was to assess hospital mortality in our patients with acute lung failure, cardiogenic, and septic shock treated by ECMO and to identify pre-ECMO variables associated with good or poor outcome respectively, i.e. which patients probably might benefit from ECMO and which not. Second objective was to evaluate whether in a complex medical procedure like ECMO a 'learning curve' can be observed with increasing routine and patients per year.

## Methods

### Study design

We analysed the data of 131 patients in a retrospective cohort study from April 2011 to July 2016, treated with a veno-venous ECMO (vv-ECMO), veno-arterial ECMO (va-ECMO) or veno-venous-arterial ECMO (vva-ECMO) in the Asklepios Hospital Langen. We divided our patients in three indication groups: acute lung failure, cardiogenic, and septic shock. The presentation of the study has been carried out following STROBE guidelines (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [11]. The study was approved by the Ethics Commission of the State Medical Council of Hessen (file reference no. 88/2017).

### Setting

The Asklepios Hospital in Langen is a teaching hospital of the Goethe University in Frankfurt am Main with 10 departments, 401 beds, and > 16,000 in-patients per year. ECMO treatment is carried out on the interdisciplinary intensive care unit, led by anesthesiology, with 14 artificial-respiration beds, equipped with haemodiafiltration and dialysis treatment options. Data collection was carried out between November 2017 and January 2018.

The ECMO treatment team made all decisions regarding treatment with ECMO. Where respiratory insufficiency

was the sole indication, the treatment was carried out as vv-ECMO. In patients with septic or cardiogenic shock, the treatment was carried out as va-ECMO or vva-ECMO. Cannulations were guided by ultrasound imaging. In the vv-ECMO variant, cannulation was carried out in the right internal jugular vein (15 or 19F) and the femoral vein (23 or 25F), or in cases of AVALON double-lumen cannulas (31F) via the right internal jugular vein alone. In the va-ECMO mode, cannulation was carried out in the femoral artery (15 or 17F) and vein (23 or 25F). When applying the vva-ECMO mode, an additional venous cannula was placed in the right internal jugular vein in addition to the cannulas in the femoral artery and vein (15 or 19F).

### Study participants and study size

We identified 132 patients being treated with ECMO (vv-ECMO, va-ECMO, vva-ECMO) on the intensive care unit of the Asklepios Hospital in Langen. These patients were treated consecutively over the aforementioned time period. Of these, 131 were included in the study; one patient was excluded from the study due to lacking data. We divided patients into three groups:

Group 1 (lung failure) included all patients that received veno-venous ECMO for hypoxic and/or hypercapnic respiratory failure, regardless of the underlying disease. The indication for use of ECMO was based on the Berlin definition of acute lung failure [12] and was determined after having exhausted all conventional treatment options. Patients simultaneously suffering from treatment-refractory septic shock and treated with vva-ECMO were not included in this group but included in group 3 considering the septic shock to be the primary disease.

Group 2 (cardiogenic shock) included all patients that received va-ECMO treatment for cardiogenic shock. Post-cardiotomy patients were excluded. Cardiogenic shock was defined as persistent hypotension despite adequate volume replacement (ultrasound of inferior vena cava) and the need for noradrenaline infusion at a dose > 0.5 µg/kg/min in order to maintain a mean arterial blood pressure  $\geq$  65 mmHg.

Group 3 (septic shock) included all patients treated with vva-EMCO to provide both circulatory and respiratory support due to suffering from treatment-refractory septic shock. The definition of septic shock corresponds with the third international consensus definitions for sepsis and septic shock [13]. Criteria for application of vva-ECMO were mean arterial pressure < 65 mmHg and/or progressive lactic acidosis and end-organ dysfunction despite adequate administration of fluids and increasing noradrenaline infusion (> 0.5 µg/kg/min).

### Data sources and variables

After identification of patients, the following variables were recorded: age, gender, weight, diagnosis and pre-existing

conditions, blood gas analyses (pH, pO<sub>2</sub>, and pCO<sub>2</sub>, base deficit, lactate), need for resuscitation, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, length of hospital and ICU stay, duration of artificial ventilation, need for and number of patients treated with dialysis, and necessity of tracheostomy. Scores and laboratory variables were recorded at comparable times. All the data collected were recorded in a Microsoft Excel database. The primary outcome variable was the hospital mortality in the individual groups along with the identification of prognostic pre-ECMO variables on mortality. Second outcome variable was to assess whether there was a learning curve of the procedure with increasing routine and patient numbers over time.

### Statistics

A cumulative sum chart (CUSUM chart) was used to investigate a possible learning curve. We used the non-risk-adjusted cumulative observed minus expected failure graph procedure, such as that described by Rogers et al. [14]. The CUSUM curve is calculated on the basis of the following considerations: where the ECMO treatment is successful,  $X_i = 0$ ; and where the treatment is not successful, and the patient dies over the period of the hospital stay,  $X_i = 1$ . On the basis of epidemiological data from Karagiannidis et al. [5], we selected an acceptable error rate for ECMO treatment in Germany, which corresponds to the expected mortality of  $p_0 = 0.6$  for a mixed vv and va-ECMO population. The formula for calculation of the CUSUM curve was calculated as follows:  $C_i = C_{(i-1)} + (X_i - p_0)$  with  $C_0 = 0$ . The interpretation of the curve characteristics is carried out as follows: each successful treatment lowers the CUSUM value by  $p_0$ , and the curve drops. Each failed treatment results in an increase of  $1 - p_0$ , and the curve rises. Where the actual error rate corresponds to the rate expected, the curve will oscillate along a horizontal axis. Logistic regression was used for identification of variables influencing mortality, specifying the odds ratio (OR) and the confidence interval (CI). Logistic regression was first performed as a univariate analysis. Variables with a significant  $p$  value in the univariate analysis were furthermore used for multivariate logistic regression as an additional sensitivity analysis. Due to the small sample size, multivariate analysis was performed in the entire patients and stepwise backwards elimination process was used with  $p < 0.05$ .

The statistical analysis was performed with BiAS (version 11.08, Epsilon-Verlag). The null hypothesis was that there were no differences between the three groups in the recorded variables. The normal distribution verification was carried out using the Kolmogorov-Smirnov-Liliefors test. Quantitative data were specified as median values with interquartile range; nominal data were specified as a frequency  $n$  (%). Differences in medians of quantitative

data were analysed with the Kruskal-Wallis test. Differences in categorical variables were tested using the Mantel-Haenszel test or the  $\chi^2$  test. The null hypothesis was rejected with a two-tailed  $p$  value  $< 0.05$ .

## Results

### Demographic data of the patients

We investigated 131 patients who received ECMO treatment from April 2011 to July 2016. Patients were categorised as follows: group 1 (lung failure) contained 54 patients; group 2 (cardiogenic shock) contained 58 patients; and group 3 (septic shock) contained 19 patients.

Table 1 gives an overview of the demographic and clinical data of the three groups, as well as the distribution of cases before 2014. Table 2 shows the underlying diseases for patients in groups 1–3.

In group 1, the most common cause of lung failure was an infection of the lungs ( $n = 31$ , 57%). The median SOFA score before starting ECMO was 6; the median SAPS II score 40.

In group 2, the most common cause for cardiogenic shock was myocardial infarction ( $n = 40$ , 69%). The median SOFA score before starting ECMO was 10; the median SAPS II score 67. The patients in group 2 had the highest SAPS II score when compared with patients from group 1 and group 3 ( $p < 0.01$  vs. group 1; and  $p = 0.03$  vs. group 3) and the highest SOFA score when compared with patient from group 1 ( $p < 0.01$ ).

In group 3, the most common cause of septic shock was infection of the lungs ( $n = 10$ , 53%). The second common cause was an abdominal infection ( $n = 8$ ). The causes of abdominal septic shock were anastomotic insufficiency ( $n = 3$ ), pancreatitis ( $n = 2$ ), gastric perforation ( $n = 1$ ), mesenteric vein thrombosis ( $n = 1$ ), and cholangitis ( $n = 1$ ). The median SOFA score was 8; the median SAPS II score 42.

### Clinical outcomes

Clinical outcomes are also shown in Table 1. The hospital stays for group 1 (27 days) and group 3 (26 days) were significantly longer than that of group 2 (10 days) (group 1 vs group 2:  $p = 0.01$ ; and group 2 vs group 3:  $p = 0.02$ ) (Table 1). The median duration of ECMO treatment was 11 days for group 1, 5 days for group 2, and 14 days for group 3 (group 2 vs groups 1 and 3  $p < 0.01$ ). Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was carried out previously to the ECMO implantation (within a 24-h time frame) in 3 patients in group 1, 38 patients in group 2, and 3 patients in group 3. A bypass operation was carried out in five patients with cardiogenic shock (group 2). In six out of eight patients with septic shock due to abdominal cause abdominal surgery was performed.

Table 3 shows the blood gas analyses both before and 1 day after implantation of the extracorporeal circulation.

**Table 1** Patients and treatment characteristics

	RF, n = 54	CS, n = 58	SS, n = 19	p value
Age, years	62 (53–70)	67 (55–73)	62 (55–73)	0.28
Weight, kg <sup>a</sup>	76.5 (64–102)	88 (70–99)	89.5 (77–102)	0.33
Male	29 (54)	37 (64)	14 (74)	0.26
SOFA <sup>b</sup>	6 (3–9)	10 (8–11)	8 (6–12)	< 0.01
SAPS II <sup>c</sup>	40 (31–60)	67 (48–78)	42 (32–61)	< 0.01
Comorbidities				
-Art. hypertension	33 (61)	34 (60)	8 (42)	0.33
-Coronary disease	7 (13)	40 (70)	4 (21)	< 0.01
-Diabetes mellitus	11 (20)	16 (28)	2 (11)	0.26
-Hyperlipidaemia	4 (7)	8 (14)	5 (26)	0.11
-Kidney injury	7 (13)	2 (4)	1 (5)	0.16
-COPD	26 (48)	3 (5)	4 (21)	< 0.01
Duration of hospitalisation, days	27 (15–40)	10 (4–36)	26 (18–67)	< 0.01
Duration of ICU stay, days	20 (8–31)	7 (3–25)	20 (17–65)	< 0.01
Time on ECMO support, days	12 (5–19)	5 (3–8)	14 (9–25)	< 0.01
CPR pre-ECMO	3 (6)	38 (66)	3 (16)	< 0.01
Mechanical ventilation time, h	391 (122–687)	129 (42–413)	423 (304–772)	< 0.01
Renal replacement therapy	36 (67)	45 (78)	18 (95)	< 0.05
Tracheotomy	33 (61)	20 (34)	17 (89)	< 0.01
Weaning from ECMO	35 (65)	30 (52)	10 (53)	0.34
Death	29 (54)	34 (59)	11 (58)	0.86
ECMO-treatment before 2014	27 (50)	17 (29)	1 (5)	< 0.01

Data is given as median (interquartile range) and n(%)

RF, respiratory failure; CS, cardiogenic shock; SS, septic shock; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; COPD, chronic obstructive lung disease; CPR, cardiopulmonary resuscitation

<sup>a</sup>(n = 48 in RF, n = 46 in CS)

<sup>b</sup>(n = 50 in RF, n = 56 in CS)

<sup>c</sup>(n = 51 in RF, n = 56 in CS)

The pH value significantly improved and showed standard values after 1 day of ECMO treatment. Also, all other values improved within the first 24 h.

#### Mortality

The 6-year hospital mortality for the entire study population was 56%. In group 1, 29 of 54 patients died (54%), in group 2, 34 of 58 (59%), in group 3, 11 of 19 (58%) (Table 1). Patients with septic shock due to abdominal infection compared with lung infection had the worst prognosis: six out of eight patients died. Patients with septic shock due to lung infection survived in 5 of 10 cases. The patient with the soft tissue infection survived. Withdrawal of ECMO was successful in 35 of 54 cases in group 1, in 30 of 58 cases in group 2, and 10 of 19 cases in group 3.

Since national guidelines for the treatment of respiratory insufficiency recommended at least 20 ECMO treatments per year [2], we investigated how many patients have been treated by us each year: in the years from 2011 to 2016, we treated 10, 16, 19, 27, 32, and 27 patients respectively.

We subsequently examined how many patients had died in the 3-year period with < 20 patients per year. In fact, in the period 2011–2013, 31 of the 45 patients treated died (69%), whereas in the period 2014 to 2016, only 43 of 86 patients treated died (50%) ( $p = 0.04$ ). With respect to the groups 1–3, this effect was also apparent in groups 1 and 2, although not significant in group 2. In the period 2011–2013, 19 of 27 patients from group 1 died (70%), whereas in the period 2014–2016, only 10 of 27 patients died (37%) ( $p = 0.03$ ).

In group 2, 12 of 17 patients (71%) died in the time period from 2011 to 2013, whereas in the 2014–2016 time period, 22 of 41 patients died (54%) ( $p = 0.37$ ).

For the septic shock group, no comparison could be made since most of the patients with septic shock were treated in the period 2014–2016.

Figure 1 shows our CUSUM learning curve. Mortality rate initially increased followed by a horizontal progression, relating to a mortality rate which corresponds with the expected mortality rate  $p_0 = 0.6$ , in addition to a final section, with a falling curve indicating the learning effect

**Table 2** Aetiology of respiratory failure, cardiogenic shock and septic shock

	RF, n = 54	CS, n = 57	SS, n = 19	p value
Pneumonia	31 (57.41)	–	10 (52.63)	0.41
Intra-abdominal infection	4 (7.41)	–	8 (42.11)	< 0.01
Soft tissue infection	1 (1.85)	–	1 (5.26)	0.49
Trauma	1 (1.85)	–	–	–
Cardiac decompensation	6 (11.11)	–	–	–
Shock	3 (5.56)	–	–	–
Decompensated chronic lung disease	3 (5.56)	–	–	–
Other	5 (9.25)	–	–	–
Acute myocardial infarction	–	41 (70.69)	–	–
Cardiomyopathy	–	4 (6.9)	–	–
Pulseless electrical activity	–	4 (6.9)	–	–
Pulmonary emboli	–	3 (5.17)	–	–
Ventricular fibrillation	–	2 (3.45)	–	–
Myocarditis	–	1 (1.72)	–	–
Other	–	3 (5.17)	–	–

Data is given as n(%)

RF, respiratory failure; CS, cardiogenic shock; SS, septic shock

with a reduced mortality rate. This downward trend of the curve begins in the year 2014.

Table 4 shows the results from the univariate logistic regression analysis of the variables recorded before application of ECMO with respect to hospital mortality.

In patients with lung failure, age (OR 1.07, CI 1.01–1.12;  $p = 0.01$ ), number of patients treated per year (< 20/a) (OR 4.04; CI 1.27–12.86;  $p = 0.02$ ), and the year of performing ECMO (OR 0.65; CI 0.45–0.93;  $p = 0.02$ ) were significantly associated with hospital mortality. In patients with cardiogenic shock, age (OR 1.08; CI 1.02–1.13;  $p < 0.01$ ), SAPS II score (OR 1.03; CI 1–1.06;  $p = 0.03$ ), pH value (OR 0.22; CI 0–0.66;  $p = 0.03$ ), serum lactate value (OR 1.03; CI

1.01–1.05;  $p < 0.01$ ), base excess (OR 0.89; CI 0.82–0.97;  $p = 0.01$ ), and hyperlipidaemia (OR 0.07; CI 0.01–0.64;  $p = 0.02$ ) were associated with hospital mortality.

In patients with septic shock, no variables could be identified that were associated with an increased hospital mortality.

Table 5 shows the multivariate logistic regression analysis results of pre-ECMO variables associated with hospital mortality. In the multivariate logistic regression after backward elimination with  $p < 0.05$ , three variables remained statistically significant on hospital mortality in the whole patients' population; age (OR 1.08; CI 1.04–1.12;  $p < 0.01$ ), less than 20 patients per year (OR 3.19; CI 1.19–8.51;  $p =$

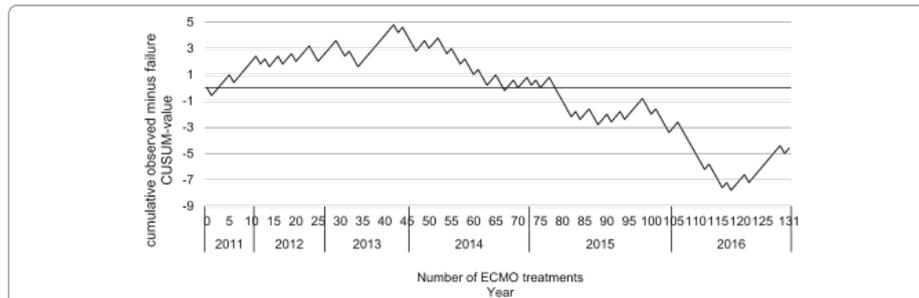
**Table 3** Blood gas analysis pre ECMO and 1 day after ECMO initiation

	RF, n = 46	CS, n = 49	SS, n = 17	p value
Pre-ECMO				
pH <sup>a</sup>	7.25 (7.18–7.35)	7.11 (6.95–7.25)	7.21 (7.11–7.3)	< 0.01
pCO <sub>2</sub> , mmHG	67 (54–83)	52 (42–68)	64 (53–84)	< 0.01
BE, mmol/l	2 (–5 to 8)	–14 (–21 to –5)	–4 (–8 to –1)	< 0.01
Lactate, mg/dl	13 (8–26)	73 (34–114)	29 (13–62)	< 0.01
pO <sub>2</sub> /FI <sub>O</sub> <sub>2</sub> <sup>b</sup>	145 (99–233)	158 (83–254)	111 (77–147)	0.23
1 day after ECMO initiation				
pH, mmHg	7.40 (7.35–7.46)	7.39 (7.34–7.44)	7.42 (7.38–7.49)	0.43
pCO <sub>2</sub> , mmHg	48 (43–52)	42 (40–45)	47 (44–49)	< 0.01
BE, mmol/l	6 (2 to 9)	1 (–1 to 3)	4 (2 to 10)	< 0.01
Lactate, mg/dl	13 (9–21)	22 (16–34)	17 (14–35)	< 0.01
pO <sub>2</sub> /FI <sub>O</sub> <sub>2</sub>	199 (163–262)	278 (180–472)	168 (117–260)	< 0.01

Data is given as median (interquartile range)

RF, respiratory failure; CS, cardiogenic shock; SS, septic shock; BE, base excess

<sup>a</sup>(n = 47 in RF)<sup>b</sup>(n = 47 in RF, n = 43 in CS, n = 16 in SS)



**Fig. 1** Cumulative observed minus failure (CUSUM) chart for in-hospital mortality after ECMO treatment. Legend: the vertical axis shows the CUSUM value, which increases for each failure or decreases on each success. The horizontal axis shows the number of ECMO treatments and the corresponding year. Expected failure rate was set at the expected mortality rate of 60% based on the data of the epidemiologic study of Karagiannidis et al. for a mixed vv- and va-ECMO population in Germany [5]. An upward slope represents a failure rate higher than expected and a downward slope represents a failure rate fewer than expected. With a failure rate equal the expected failure rate, the CUSUM curve should oscillate around a horizontal axis

0.02) and pre-ECMO lactate (OR 1.01; CI 1–1.02;  $p = 0.03$ ) were negatively associated with hospital mortality.

**Discussion**

Our data in patients treated with ECMO showed an overall 6-year hospital mortality of 54% for patients with lung failure, 59% in patients with cardiogenic shock and 58% for patients in septic shock. We were able to show that there is a typical learning curve for the use of the ECMO in our department (Fig. 1). The CUSUM analysis furthermore supports the assumption of a case number-dependent survival rate.

The hospital mortality of patients with lung failure ranges from 39 to 70% [5, 15–19]. Of note, the median average age in 4 of the 6 studies was 44 years, and as

such was almost 18 years less than in our study. Thus, the patient’s age seems to be a significant negative prognostic variable on hospital mortality and may explain the mortality differences between these studies and our data. In fact, both the 2013 and 2017 ELSO guidelines specified an increased age as a relative contraindication for both vv-ECMO as well as va-ECMO, even though no specific cut-off age has been stated [1, 20]. A major difference to other studies seems to be the condition of the patients prior to the ECMO treatment. The median SOFA score of patients published previously was 12 [16–18], whereas this score was 6 points for the patients investigated in the present study. One reason for this could be that the decision for treatment was carried out at an early stage in our study. The comparatively high

**Table 4** Univariate logistic regression of predictors for in-hospital mortality

	RF		CS		SS	
	Odds ratio (CI)	<i>p</i>	Odds ratio (CI)	<i>p</i>	Odds ratio (CI)	<i>p</i>
Age <sup>a</sup>	1.07 (1.01–1.12)	0.01	1.08 (1.02–1.13)	0.01	1.04 (0.96–1.13)	0.30
Year <sup>b</sup>	0.65 (0.45–0.93)	0.02	0.88 (0.59–1.31)	0.51	2.28 (0.62–8.42)	0.22
< 20 patients/years <sup>c</sup>	4.04 (1.27–12.86)	0.02	2.07 (0.61–7.1)	0.25	NA	NA
SAPS II <sup>d</sup>	1 (0.97–1.03)	0.93	1.03 (1–1.06)	0.03	0.99 (0.94–1.04)	0.71
pH pre-ECMO <sup>e</sup>	0.55 (0.01–50.19)	0.79	0.22 (0–0.66)	0.03	0.21 (0–1118)	0.72
Base excess pre-ECMO <sup>f</sup>	0.94 (0.86–1.03)	0.17	0.89 (0.82–0.97)	0.01	1.04 (0.88–1.22)	0.69
Lactate pre-ECMO <sup>g</sup>	1.02 (0.99–1.05)	0.27	1.03 (1.01–1.05)	< 0.01	0.99 (0.95–1.02)	0.34
Hyperlipidaemia <sup>h</sup>	2.77 (0.26–29.72)	0.40	0.07 (0.01–0.64)	0.02	0.37 (0.04–3.4)	0.38

RF, respiratory failure; CS, cardiogenic shock; SS, septic shock; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; CI, confidence interval

<sup>a</sup>(*n* = 54 in RF, *n* = 58 in CS, *n* = 19 in SS)

<sup>b</sup>(*n* = 51 in RF, *n* = 56 in CS, *n* = 19 in SS)

<sup>c</sup>(*n* = 47 in RF, *n* = 49 in CS, *n* = 17 in SS)

<sup>d</sup>(*n* = 46 in RF, *n* = 49 in CS, *n* = 17 in SS)

<sup>e</sup>(*n* = 46 in RF, *n* = 49 in CS, *n* = 17 in SS)

<sup>f</sup>(*n* = 46 in RF, *n* = 49 in CS, *n* = 17 in SS)

<sup>g</sup>(*n* = 54 in RF, *n* = 57 in CS, *n* = 19 in SS)

**Table 5** Multivariate logistic regression of predictors for in-hospital mortality in entire patients

	Univariate logistic regression		Multivariate logistic regression	
	Odds ratio (CI)	<i>p</i>	Odds ratio (CI)	<i>p</i>
Age	1.07 (1.03–1.1)	< 0.01	1.08 (1.04–1.12)	< 0.01
< 20 patients/years	2.21 (1.03–4.76)	0.04	3.19 (1.19–8.51)	0.02
Base excess pre-ECMO	0.96 (0.92–1)	0.03		
Lactate pre-ECMO	1.01 (1–1.02)	0.01	1.01 (1–1.02)	0.03

Univariate logistic regression was performed in entire patients ( $n = 131$ ) except for base excess pre-ECMO and lactate pre-ECMO ( $n = 112$ )

median PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio before ECMO treatment in our patients, compared with a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio < 100 mmHg in the case of the aforementioned studies, can be explained by the fact that in our patients with lung failure, 26 patients exhibited hypercapnic lung failure but only a moderate oxygenation impairment (Horowitz quotient > 150 mmHg).

In our patients with cardiogenic shock, the actual hospital mortality (59%) was considerably lower than the predicted mortality (75%) [21], suggesting a substantial survival benefit of va-ECMO as has been shown in comparable studies [22–26]. The duration of ECMO administration in patients with cardiogenic shock was significantly shorter than in patients with lung failure or patients with septic shock, which might be explained by a rapid stabilisation of the patient by ECMO-treatment. In fact, within the first 24 h, the serum lactate levels (as a marker of tissue perfusion) decreased significantly [27]. Additionally, in comparable studies of patients with cardiogenic shock, the duration of treatment also was only a few days [22, 24], which can in all likelihood be explained by a rapid recovery of the pumping function of the heart, accompanied by an improvement in end-organ perfusion. Consistent with these findings, serum lactate and pH values in our study were variables associated with hospital mortality. This correlation has also been established in other studies [23, 26, 28].

Hospital mortality in septic shock patients treated with va-ECMO is heterogeneous. Published data show in-hospital mortality rates of 78–85% [7, 9], which is higher compared to the hospital mortality of 58% in the present study. There are exceptions: Bréchet et al. performed av-ECMO in patients with septic shock resulting in a hospital mortality rate of only 29% [10]. Since increasing age is negatively associated with survival, the result of Bréchet et al. might be explained by the median age of 45 years, significantly lower than the age of patients from other studies, including our study. The extension to vva-ECMO mode was administered in cases of patients with septic shock and ARDS to achieve both efficient oxygenation as well as sufficient haemodynamic support. For example, Yeo et al. performed vva-ECMO in eight patients with ARDS and septic shock (mean age 51 years) of whom four survived, i. e., a mortality rate similar to our results [8]. Since severe sepsis/septic shock are often associated with acute lung failure [29], vva-ECMO might have

an advantage over va-ECMO. However, this concept has to be proven yet.

We found a clear relationship between the number of treated patients and the survival rate. However, we cannot distinguish some clear-cut reasons for this finding. National guidelines for the treatment of respiratory insufficiency published in 2016 recommend that centres providing ECMO therapy should treat at least 20 patients per year [2]. In our patients, hospital mortality in the period 2014–2016 fell with > 20 ECMO treatments per year from 69% to 50%; in patients with lung failure, this fall was even more pronounced: 70% to 37%. Consistent with this, the CUSUM curve shows a downward trend (after an initial rise and short horizontal phase), starting in 2014. This downward trend reflects a lower mortality rate than expected, suggesting that a minimum number of ECMO treatments per year is a prerequisite for successful ECMO treatment. Furthermore, less than 20 treatments per year respectively the treatment before 2014 were associated negatively with hospital mortality of lung failure patients showing an odds ratio of 4.04 (Table 4) and in the entire cohort with an odds ratio of 3.19 (Table 5). This case number-dependent probability of survival in patients treated with ECMO can also be found in the ELSO registry. Centres with more than 30 patients per year exhibit significantly lower death rates than centres with a number of cases per year of 5 or less [30]. Finally, in the CESAR study, all ARDS patients were transferred to a specialised centre with greater experience in the ECMO treatment [19], and as such, the high number of cases performed by this hospital may have contributed to the better survival rate.

Our investigation has limitations. First, it is a single-centre study with a relatively small number of cases and a retrospective study design. Second, the decision to apply an ECMO therapy is made on a case-by-case basis by the treating doctor. Third, a standardised protocol defining when an ECMO therapy indication applies does not exist, which may lead to selection bias. This also applies for the time of implantation, which is decided solely on the basis of the treating physician's best judgement. Fourth, our inhomogeneous cohort due to a wide range of underlying diseases may limit the significance of our findings. Finally, it should be noted that in 29% of

patients, there are some missing data, mostly blood gas analysis results, which also limit the conclusiveness of the study.

### Conclusion

Our study has shown that in patients with acute lung failure, cardiogenic, and septic shock undergoing ECMO treatment, there are three major variables associated with hospital mortality: age, pre-ECMO lactate, and experience with the procedure. The CUSUM analysis shows that there is a case- and time-dependent learning curve for the usage of ECMO therapy. In our hospital, it took about 3 years and about 50 treatments to get a change in the gradient of the learning curve. Accordingly, one factor determining outcome in patients with ECMO is obviously the experience of the ECMO centre.

### Abbreviations

ARDS: Adult respiratory distress syndrome; CI: Confidence interval; CUSUM: Cumulative Sum; ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation; OR: Odds ratio; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

### Acknowledgements

Not applicable

### Funding

None.

### Availability of data and materials

The datasets supporting the conclusions of this article are available in the Mendeley Data repository, <https://doi.org/10.17632/3f8dj24hwy.1>

### Authors' contributions

NB provided the acquisition of data, did the analysis and interpretation of the data, and drafted the manuscript. AB and EH contributed to the data interpretation, and drafted and revised the manuscript. BF and JF contributed to the study conception and design and in the acquisition of data. HBH drafted and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Ethics Commission of the State Medical Council of Hesse [Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen] (file reference no. 88/2017).

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Visceral and Thoracic Surgery, Asklepios Klinik Langen, Röntgenstr 20, 63220 Langen, Germany. <sup>2</sup>Department of Anaesthesia and Peri-operative Medicine, Asklepios Klinik Langen, Röntgenstr 20, 63220 Langen, Germany.

Received: 27 July 2018 Accepted: 3 December 2018

Published online: 18 December 2018

### References

1. ELSO Adult Cardiac Failure Supplement to the ELSO General Guidelines Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Cardiac Failure. 2013. <https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/e76ef78eabcusersshydocumentselsoguidelinesforadultcardiacfailure1.3.pdf>. Accessed 03 Dec 2017.
2. Bauer M, Bein A, Benk T, Bock C, Boeken E, Brückner U, et al. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. 2017. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_s3leitlinien/001-021\\_S3\\_Invasive\\_Beatmung\\_2017-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_s3leitlinien/001-021_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf). Accessed 07 Dec 2017.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Buccarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017; <http://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehx393/4095042/2017-ESC-Guidelines-for-the-management-of-acute> Accessed 30 Dec 2017.
4. Vincent JL, Brochard LJ. Do we need randomized clinical trials in extracorporeal respiratory support? We are not sure. *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1869–71.
5. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):889–96.
6. Organization ELS. International summary July 2017. *World Magazine*. p. 8–8. <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>. Accessed 27 Nov 2017.
7. Park TK, Yang JH, Jeon K, Choi S-H, Choi J-H, Gwon H-C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2015;47(2):e68–74.
8. Yeo HJ, Jeon D, Kim YS, Cho WH, Kim D. Veno-veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation treatment in patients with severe acute respiratory distress syndrome and septic shock. *Crit Care*. 2016;20:28.
9. Huang C-T, Tsai Y-J, Tsai P-R, Ko W-J. Extracorporeal membrane oxygenation resuscitation in adult patients with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;146(4):1041–6.
10. Bréchat N, Luyt C-E, Schmidt M, Leprince P, Trouillet J-L, Léger P, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1616–26.
11. Strobe E, Vandenbroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Explanation and Elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805–35.
12. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801.
14. Rogers CA, Reeves BC, Caputo M, Saravana Ganesh J, Robert Bonser FS, Gianni Angelini FD. Control chart methods for monitoring cardiac surgical performance and their interpretation. *J Thorac Cardiovasc Surg Mosby*. 2004;128:811–9.
15. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multicenter database. *Intensive Care Med*. 2009;35(12):2105–14.
16. Schmid C, Philipp A, Hilker M, Rupprecht L, Arlt M, Keyser A, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *HEALUN*. 2012;31:9–15.
17. Panholzer B, Meckelburg K, Huenges K, Hoffmann G, von der Brölie M, Haake N, Pilarczyk K, Cremer J, Haneya A. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in adults: an analysis of differences between survivors and non-survivors. *Perfusion*. 2017;32(6):495–500.
18. Enger TB, Philipp A, Lubnow M, Fischer M, Camboni D, Lutz D, et al. Long-term survival in adult patients with severe acute lung failure receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*. 2017;45(10):1718–25.
19. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. 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;374:1351–63.

20. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Respiratory Failure. 2017. [https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201\\_4.pdf](https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf) Accessed 03 Dec 2017.
21. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier FA. New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 1993;270(24):2957.
22. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2246–56.
23. Kim H, Lim S-H, Hong J, Hong Y-S, Lee C-I, Jung J-H, et al. Efficacy of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Resuscitation*. 2012;83:971–5.
24. Combes A, Leprince P, Luyt C-E, Bonnet N, Trouillet J-L, Léger P, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1404–11.
25. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care*. 2016;20(1):80.
26. Silva P, Caeiro D, Fernandes P, Guerreiro C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in circulatory and respiratory failure—a single-center experience PALAVRAS-CHAVE. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(1):833–42.
27. Weil MH, Tang W, Rackow EC, Hallman CJ, Bruno SJ. Forty-five-year evolution of stat blood and plasma lactate measurement to guide critical care. *Clin Chem*. 2009;55(11):2053–4.
28. Enger TB, Philipp A, Videm V, Lubnow M, Wahba A, Fischer M, 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(2):R67.
29. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685–93.
30. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, et al. 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;191(8):894–901.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



## VIII. Darstellung des eigenen Anteils an der Publikation

- Erhebung der Daten
- Literaturrecherche
- Statistische Analyse sowie die Interpretation der Daten
- Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts

## IX. Literaturverzeichnis

1. Harrison D a, Brady AR, Rowan K. Case mix, outcome and length of stay for admissions to adult, general critical care units in England, Wales and Northern Ireland: the Intensive Care National Audit & Research Centre Case Mix Programme Database. *Crit care*. 2004;8(2):R99-111. doi:10.1186/cc2834.
2. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome). *N Engl J Med*. 1972;286(12):629-634. doi:10.1056/NEJM197203232861204.
3. Organization ELS. International summary July 2017. *World Mag.*:8-8. <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx> (Zugriff am 27.Nov. 2017)
4. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):889-896. doi:10.1007/s00134-016-4273-z.
5. Brodie D, Vincent J-L, Brochard LJ, et al. Research in Extracorporeal Life Support: A Call to Action. *Chest*. 2018;153(4):788-791. doi:10.1016/j.chest.2017.12.024.
6. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 1979;242(20):2193. doi:10.1001/jama.1979.03300200023016.
7. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. 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(2):295-305. doi:10.1164/ajrccm.149.2.8306022.
8. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1351-1363. doi:10.1016/S0140.
9. Persico N, Guervilly C, Roch A, Papazian L. Extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome: why is the EOLIA trial important? *Ann Transl Med*. 2018;6(Suppl 1):S20. doi:10.21037/atm.2018.09.13.
10. Morales-Quinteros L, Artigas A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome: does it really help? *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 26):S3166-S3168. doi:10.21037/jtd.2018.07.110.
11. Abrams D, Bacchetta M, Brodie D. When the momentum has gone. *Curr Opin Crit Care*. 2017;24(1):23-28. doi:10.1097/mcc.0000000000000475.
12. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-1975. doi:10.1056/NEJMoa1800385.
13. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. August 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
14. Ouweneel DM, Schotborgh J V., Limpens J, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and

- meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1922-1934. doi:10.1007/s00134-016-4536-8.
15. Kim SJ, Kim HJ, Lee HY, Ahn HS, Lee SW. Comparing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with conventional cardiopulmonary resuscitation: A meta-analysis. *Resuscitation.* 2016;103:106-116. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2016.01.019.
  16. Sheu J-J, Tsai T-H, Lee F-Y, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2010;38(9):1810-1817. doi:10.1097/CCM.0b013e3181e8acf7.
  17. Combes A, Leprince P, Luyt C-E, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock\*. doi:10.1097/CCM.0b013e31816f7cf7.
  18. Kim H, Lim S-H, Hong J, et al. Efficacy of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Resuscitation.* 2012;83:971-975. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.01.037.
  19. Bréchet N, Luyt C-E, Schmidt M, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med.* 2013;41(7):1616-1626. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a2370.
  20. Park TK, Yang JH, Jeon K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2015;47(2):e68-e74. doi:10.1093/ejcts/ezu462.
  21. Huang C-T, Tsai Y-J, Tsai P-R, Ko W-J. Extracorporeal membrane oxygenation resuscitation in adult patients with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;146(4):1041-1046. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.08.022.
  22. Yeo HJ, Jeon D, Kim YS, Cho WH, Kim D. Veno-veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation treatment in patients with severe acute respiratory distress syndrome and septic shock. *Crit Care.* 2016;20:28. doi:10.1186/s13054-016-1205-9.
  23. Ro SK, Kim WK, Lim JY, Yoo JS, Hong S-B, Kim JB. Extracorporeal life support for adults with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(3):1104-1109.e1. doi:10.1016/J.JTCVS.2018.03.123.
  24. Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al. CRITICAL CARE PERSPECTIVE Position Paper for the Organization of Extracorporeal Membrane Oxygenation Programs for Acute Respiratory Failure in Adult Patients. 2014. doi:10.1164/rccm.201404-0630CP.
  25. Rogers CA, Reeves BC, Caputo M, Saravana Ganesh J, Robert Bonser FS, Gianni Angelini FD. Control chart methods for monitoring cardiac surgical performance and their interpretation. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.03.011.
  26. Sauer CM, Yuh DD, Bonde P. Extracorporeal membrane oxygenation use has increased by 433% in adults in the United States from 2006 to 2011. *ASAIO J.* 2015;61(1):31-36. doi:10.1097/MAT.000000000000160.
  27. Karagiannidis C, Bein T, Weber-Carstens S. Indikationen und Grenzen der ECMO-Therapie. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin.* February 2019:1-7. doi:10.1007/s00063-019-0533-3.

28. Brogan T V., 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):2105-2114. doi:10.1007/s00134-009-1661-7.
29. Schmid C, Philipp A, Hilker M, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *HEALUN.* 2012;31:9-15. doi:10.1016/j.healun.2011.07.013.
30. Enger TB, Philipp A, Lubnow M, et al. Long-Term Survival in Adult Patients With Severe Acute Lung Failure Receiving Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med.* 2017;45(10):1718-1725. doi:10.1097/CCM.0000000000002644.
31. Bernd Panholzer , Katrin Meckelburg, Katharina Huenges, Grischa Hoffmann, Michael von der Brelie, Nils Haake, Kevin Pilarczyk JC and AH. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in adults: an analysis of differences between survivors and non-survivors. *Perfusion.* 2017;32(6):495-500. doi:10.1177/0267659117693075.
32. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care.* 2013;17(1):R30. doi:10.1186/cc12512.
33. Extracorporeal Life Support Organization ( ELSO ) Guidelines for Adult Respiratory Failure. 2017;(August):1-32. [https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201\\_4.pdf](https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf) (Zugriff am 3. Dez. 2017)
34. ELSO Adult Cardiac Failure Supplement to the ELSO General Guidelines Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Cardiac Failure. 2013. <https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/e76ef78eabcusersshyerddocumentselsoguidelinesforadultcardiacfailure1.3.pdf>. (Zugriff am 3. Dez. 2017)
35. Mendiratta P, Tang X, Collins RT, Rycus P, Brogan T V., Prodhon P. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure in the Elderly. *ASAIO J.* 2014;60(4):385-390. doi:10.1097/MAT.0000000000000090.
36. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, et al. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock in Elderly Patients: Trends in Application and Outcome From the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. *Ann Thorac Surg.* 2017;104:62-69. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.10.023.
37. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA J Am Med Assoc.* 1993;270(24):2957. doi:10.1001/jama.1993.03510240069035.
38. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J.* 2015;36(33):2246-2256. doi:10.1093/eurheartj/ehv194.
39. Jun Lee J, Mi Hwang S, Houn Ko J, et al. Efficacy of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure. *Yonsei Med J* [http](http://). 2015;56(1). doi:10.3349/ymj.2015.56.1.212.

40. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care*. 2016;20(1):80. doi:10.1186/s13054-016-1261-1.
41. Xie A, Phan K, Yi-Chin Tsai M, Yan TD, Forrest P. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest: A Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(3):637-645. doi:10.1053/J.JVCA.2014.09.005.
42. Weil MH, Tang W, Rackow EC, Halfman CJ, Bruno SJ. Forty-five-year evolution of stat blood and plasma lactate measurement to guide critical care. *Clin Chem*. 2009;55(11):2053-2054. doi:10.1373/clinchem.2009.133553.
43. Zhang Y, Li C-S, Yuan X-L, et al. Association of serum biomarkers with outcomes of cardiac arrest patients undergoing ECMO. *Am J Emerg Med*. 2018;36(11):2020-2028. doi:10.1016/J.AJEM.2018.03.015.
44. Mizutani T, Umemoto N, Taniguchi T, et al. The lactate clearance calculated using serum lactate level 6 h after is an important prognostic predictor after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a single-center retrospective observational study. *J Intensive Care*. 2018;6(1):33. doi:10.1186/s40560-018-0302-z.
45. Richardson A (Sacha) C, Schmidt M, Bailey M, Pellegrino VA, Rycus PT, Pilcher D V. ECMO Cardio-Pulmonary Resuscitation (ECPR), trends in survival from an international multicentre cohort study over 12-years. *Resuscitation*. 2017;112:34-40. doi:10.1016/J.RESUSCITATION.2016.12.009.
46. Lamhaut L, Jouffroy R, Kalpodjian A, et al. Successful treatment of refractory cardiac arrest by emergency physicians using pre-hospital ECLS. *Resuscitation*. 2012;83:e177-e178. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.03.016.
47. Singer B, Reynolds JC, Lockey DJ, O'Brien B. Pre-hospital extra-corporeal cardiopulmonary resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26(1):21. doi:10.1186/s13049-018-0489-y.
48. Debaty G, Babaz V, Durand M, et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2017;112:1-10. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.12.011.
49. Wengenmayer T, Rombach S, Ramshorn F, et al. Influence of low-flow time on survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR). *Crit Care*. 2017;21(1):157. doi:10.1186/s13054-017-1744-8.
50. MacLaren G, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation and sepsis. *Crit Care Resusc*. 2007;9:76-80.
51. Cheng A, Sun H-Y, Tsai M-S, et al. Predictors of survival in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation with severe infections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(6):1526-1536.e1. doi:10.1016/J.JTCVS.2016.08.038.
52. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S, Taylor A. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: One institution's experience\*. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(5):447-451. doi:10.1097/01.PCC.0000282155.25974.8F.
53. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care*

- Med.* 2011;12(2):133-136. doi:10.1097/PCC.0b013e3181e2a4a1.
54. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1685-1693. doi:10.1056/NEJMoa050333.
  55. Bauer M, Bein A, Benk T, et al. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-021I\\_S3\\_Invasive\\_Beatmung\\_2017-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-021I_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf). (Zugriff am 7. Dez. 2017)
  56. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, et al. 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;191(8):894-901. doi:10.1164/rccm.201409-1634OC.
  57. Karamlou T, Vafaezadeh M, Parrish AM, et al. Increased extracorporeal membrane oxygenation center case volume is associated with improved extracorporeal membrane oxygenation survival among pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(2):470-475. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.11.037.
  58. Br N, Mastroianni C, Schmidt M, et al. Retrieval of severe acute respiratory failure patients on extracorporeal membrane oxygenation: Any impact on their outcomes? 2017. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.10.084.

## X. Lebenslauf

## XI. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. E. Hanisch für die Geduld, Anleitung und Betreuung im Laufe dieser Promotion bedanken und insbesondere für die Möglichkeit einer Publikation.

Ebenso gilt mein Dank Prof. H.-B. Hopf, der mir als Zweitbetreuer ebenfalls mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, die nicht nur im Rahmen der Promotion, sondern auch die gesamte Dauer des Studiums unentwegt hinter mir stand und mich in allem unterstützte.

## XII. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Extrakorporale Membranoxygenierung – Indikation, Technik, Morbidität und Mortalität

in der Asklepios Klinik Langen – Zentrum für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Dr. Ernst Hanisch mit Unterstützung durch Prof. Dr. Hans-Bernd Hopf ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht\*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht: Journal of Intensive Care

Norbert Banjas, Hans-Bernd Hopf, Ernst Hanisch, Benjamin Friedrichson, Julia Fichte, Alexander Buia, *ECMO-treatment in patients with acute lung failure, cardiogenic, and septic shock: mortality and ECMO-learning curve over a 6-year period*, Journal of Intensive Care, 6:84, 1-9, 2018

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)