

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

**Identifikation von Patientinnen und Patienten
mit Verdacht auf
Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 2 in der Intensivmedizin**

Dissertation

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

vorgelegt von

Johann Julien Kemper

2019

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

gez:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Peter Kienbaum

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Udo Boeken

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

T. A. Treschan et al., "Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial," Crit Care, vol. 18, no. 5, p. 588, 2014.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 2 (HIT) ist eine gefürchtete Komplikation der Heparin-Therapie. Wichtige Anzeichen der HIT, wie Thrombozytenabfall $> 50\%$ und Thrombosen, können bei intensivpflichtigen PatientInnen, aufgrund der vorliegenden Diagnosen und Therapien, nur schwer gedeutet werden. Diese Arbeit verfolgt daher das Ziel, die Inzidenz der HIT bei IntensivpatientInnen zu bestimmen und die damit assoziierten Veränderungen der Thrombozytenkonzentration im Plasma zu beschreiben.

Methoden: Über den Zeitraum von Mai 2009 bis März 2012 wurden alle erwachsenen PatientInnen der chirurgischen Intensivstation im Rahmen des Screenings der Phase IV-Studie nach AMG „Argatroban versus Lepirudin in Critically Ill Patients“ (ALICIA) untersucht. Erfasst wurden die Thrombozytenverläufe, Diagnosen, Therapien, HIT-ELISA-Ergebnisse, 4T-Scores, HIPA-Ergebnisse und Letalität. Untersucht wurde insbesondere auf absolute Thrombozytopenien (Thrombozytenzahl $< 150/\text{nl}$) und relative Thrombozytopenien (Thrombozytenabfall $> 50\%$), ebenso auf einen Wiederanstieg der Thrombozytenzahl innerhalb von 24 Stunden.

Ergebnisse: Es wurden 5285 PatientInnen untersucht, von denen 33% eine relative Thrombozytopenie entwickelten, welche mit 65% überwiegend perioperativ auftrat. Nur in 7% der Fälle trat die relative Thrombozytopenie im für die HIT typischen Zeitraum zwischen Tag 5 und 10 auf. Bei PatientInnen mit relativer Thrombozytopenie konnten signifikant häufiger maligne und kardiale Erkrankungen festgestellt werden, ebenso kamen Thrombosen signifikant häufiger vor. 63% aller PatientInnen hatten mindestens einmalig eine absolute Thrombozytopenie. Bei 29% aller PatientInnen wurde sowohl eine absolute, als auch eine relative Thrombozytopenie detektiert. Die Inzidenz der HIT betrug in unserem Patientenkollektiv 0,3%. Die Letalität HIT positiver Patienten betrug 7%.

Schlussfolgerung: Relative Thrombozytopenien sind deutlich seltener als absolute Thrombozytopenien, aber auch beide Formen sind häufig. Ein postoperativer Abfall der Thrombozytenzahl am 5.-10. Postoperativen Tag scheint die größte Bedeutung zuzukommen. Bei frühzeitiger Anwendung moderner Diagnose- und Therapie-Verfahren scheint die HIT nicht per se mit einer erhöhten Letalität assoziiert zu sein.

Abstract

Background: Heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT) is a serious complication following the administration of heparin. In intensive care unit-patients important symptoms like a decrease in platelet count $> 50\%$ and thrombosis occur frequently because of comorbidities without an underlying HIT-typical pathophysiology. This doctoral thesis determines the incidence of heparin-induced thrombocytopenia and describes alterations in platelet count which are associated with HIT.

Methods: Between May 2009 and March 2012 we screened all adult patients on a surgical intensive care unit based on the ALICIA study protocol ("Argatroban versus Lepirudin In Critically Ill Patients"). We gathered all platelet counts, diagnoses, therapies, 4T-Scores, heparin induced thrombocytopenia type 2 enzyme-linked immunosorbent assay (HIT-ELISA)-results, Heparin-induced platelet activation assay (HIPA)-results as well as mortality. Moreover, we distinguished between absolute (platelet count $< 150/\text{nl}$) and relative thrombocytopenia (platelet count decrease $> 50\%$) as well as recovery of platelet count within 24 hours.

Results: We included 5285 patients of whom 33% had a relative thrombocytopenia. In 65% of them relative thrombocytopenia occurred during the perioperative period and in 7% within a HIT-typical period between day 5 and 10 after intensive care unit-admission. Patients with a relative thrombocytopenia had a significant higher likelihood of cardiac and malign diseases as well as thrombosis. 63% of all intensive care unit-patients experienced an absolute thrombocytopenia at least once. 29% of all ICU-Patients had an absolute and a relative thrombocytopenia. The incidence of heparin induced thrombocytopenia was 0.3% on our surgical intensive care unit and the mortality of HIT-positive patients was 7%.

Conclusion: Relative thrombocytopenia is much more common than absolute thrombocytopenia, but both forms occur commonly. A thrombocytopenia around the 5.-10th postoperative day seems to be of highest relevance. If appropriate diagnosis and treatment are used, HIT per se does not seem to be associated with an increased mortality in intensive care unit patients.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALiCia	Argatroban versus Lepirudin in Critically ill patients
ATIII	Antithrombin 3
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
GAG	Glycosaminoglykane
HELLP	Haemolysis-Elevated Liver Enzyme Levels, Low Platelet Count
HIPA	Heparin-induced platelet activation assay
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 2
HIT ELISA	Heparin induzierte Thrombozytopenie Typ 2 Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ICU	Intensive Care Unit
IgG	Immunglobulin Gruppe G
IQR	Interquartile range
MKG	Mund-Kiefer-Gesicht
μl	Mikroliter
nl	Nanoliter
PaGIA	Particle Gel ImmunoAssays
PF4	Platelet Factor 4
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SRA	Serotonin Release Assay

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Thromboseinzidenz und Bedeutung der Thromboseprophylaxe mit Heparin bei intensivpflichtigen PatientInnen	1
1.2	Heparin-induzierte Thrombozytopenie.....	2
1.2.1	Diagnostik der HIT	5
1.3	Ziel dieser Dissertation.....	11
1.4	Erläuterung zum Gesamtprojekt, dessen Bestandteil diese Dissertation ist	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Datenerfassung, Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.1.1	Ausschlusskriterien.....	14
2.2	Datenauswertung.....	14
2.2.1	Absolute Thrombozytopenien	14
2.2.2	Relative Thrombozytopenien	14
2.2.3	4 T-Score	15
2.2.4	Nachweis von HIT-Antikörpern.....	15
2.2.5	Funktioneller Nachweis der Thrombozytenaktivierung	16
2.2.6	Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.....	16
2.2.7	Software	16
2.2.8	Statistik	17
3	Ergebnisse.....	18
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs	18
3.2	Dauer des Intensivaufenthalts.....	18
3.3	Bestimmungen der Thrombozytenzahl	18
3.4	Ergebnisse zu den Fragestellungen	18
3.4.1	Wie hoch ist die Inzidenz relativer Thrombozytopenien?	18
3.4.2	Wann im zeitlichen Verlauf einer intensivmedizinischen Behandlung und bei welchen PatientInnen treten relative Thrombozytopenien auf?	19
3.4.3	Wie häufig ist ein Wiederanstieg der Thrombozyten binnen 24 Stunden bei allen PatientInnen mit einer relativen Thrombozytopenie?	21
3.4.4	Sind relative Thrombozytopenien häufiger oder seltener als absolute Thrombozytopenien?	22
3.4.5	Wie ist die Wahrscheinlichkeit für eine HIT gemäß des 4 T-Scores bei einem gemischten chirurgischen Patientengut?	23
3.4.6	Wie hoch ist die Inzidenz von HIT-Antikörpern bei Intensivpatienten?	23

3.4.7	Wie hoch ist die Inzidenz der HIT bei einem gemischten chirurgischen Patientengut und wie hoch ist die Letalität der HIT PatientInnen?.....	23
4	Diskussion.....	25
4.1	Inzidenz von Thrombozytopenien bei IntensivpatientInnen.....	25
4.2	Thrombozytopenie als Marker	26
4.3	Relative Thrombozytopenien – Inzidenz, individueller Ausgangswert und postoperativer Wiederanstieg	27
4.4	4T-Score, Antikörpernachweis und Letalität bei HIT	30
4.5	Limitationen	34
4.6	Schlussfolgerung.....	35
5	Literaturverzeichnis.....	36
6	Anhang	42
6.1	Skript zur Erkennung eines Thrombozytenabfalls > 50%	42
6.2	Skript zur Detektion von Charakteristiken verschiedener Gruppen.....	43
6.3	Skript zur Gruppenzuordnung der 8 relevantesten Gruppen.....	51
7	Danksagung	52

1 Einleitung

PatientInnen in der Intensivmedizin haben ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse, weshalb üblicherweise eine Thromboseprophylaxe durchgeführt wird. Diese erfolgt in der Regel mit Heparin. Die Heparin-gabe birgt das Risiko, als typische unerwünschte Arzneimittelwirkung eine Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ 2 (HIT) auszulösen. Bei der HIT kommt es durch massive Aktivierung von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren und dem damit verbundenen Verbrauch derselben zu einer Thrombozytopenie und thrombembolischen Komplikationen. Bei Verdacht auf eine HIT muss zur Vermeidung dieser thrombembolischen Komplikationen die Heparinzufuhr sofort gestoppt und mit einem alternativen Antikoagulanz in therapeutischer Dosierung behandelt werden. Dadurch wird die Letalität der unbehandelten HIT von etwa 30 % auf ungefähr 10 % bei adäquatem Vorgehen gesenkt [1], [2], [3].

Grundsätzlich sind Thrombozytopenien bei intensivpflichtigen PatientInnen sehr häufig und multifaktoriell bedingt, wodurch die Identifikation von PatientInnen mit Verdacht auf eine HIT erschwert ist. Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es daher zu untersuchen, ob sich im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung bei einem gemischten chirurgischen Patientengut perioperative Thrombozytopenien von der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ 2 abgrenzen lassen, um die Identifikation von PatientInnen und mit Verdacht auf HIT eventuell erleichtern zu können.

1.1 Thromboseinzidenz und Bedeutung der Thromboseprophylaxe mit Heparin bei intensivpflichtigen PatientInnen

Im Vergleich zu anderen Patientengruppen ist das Risiko einer Thrombose bei intensivpflichtigen PatientInnen stark erhöht. Besonders häufig kommt es bei diesen PatientInnen zu tiefen Beinvenenthrombosen, von denen ohne Thromboseprophylaxe bis zu 30% der PatientInnen innerhalb der ersten Behandlungswoche betroffen sind. Neben der oft notwendigen Immobilisation und Sedierung, liegen oft chirurgische Eingriffe, große Gefäßzugänge oder maligne Erkrankungen vor, welche ebenfalls thrombogen wirken [4], [5]. Die Diagnose der Thrombose stellt auf der Intensivstation eine besondere Herausforderung dar, da diese PatientInnen typische Symptome, wie Beinschmerz oder Kurzatmigkeit, nicht kommunizieren können [5]. Weiter haben Laborparameter wie Faktor V Leiden und D-Dimere, die bei ambulanten Patienten einen prädiktiven Wert haben, hier nur eine geringe Aussagekraft [6]. Auch wurde die Kompressionssonographie, die

bei symptomatischen ambulanten Patienten mit einer tiefen Venenthrombose als valide befunden wurde bei intensivpflichtigen Patienten nicht ausreichend validiert [5], [7]. Wird die Thromboseprophylaxe erst nach mehr als 24 Stunden nach Beginn des Intensivaufenthaltes initiiert, steigt die Letalität im Rahmen des Intensivaufenthaltes von 6,3 % auf 7,6 % und im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes von 10,6 % auf 11,2 % signifikant an [8]. Somit ist die zeitgerechte Durchführung einer Thromboseprophylaxe unmittelbar mit Beginn der intensivmedizinischen Betreuung ein wichtiger Bestandteil der Behandlung.

Unfraktioniertes Heparin ist für viele intensivpflichtige PatientInnen Mittel der Wahl zur Thromboseprophylaxe. Heparin ist eine Glykosaminoglykankette mit einer variablen Anzahl an Kettengliedern. Unfraktioniertes Heparin hat durchschnittlich 45 Kettenglieder und ein Durchschnittsgewicht von 15000 Daltons mit einem Range von 3000-30000 Daltons [9], [10]. Heparin wird durch Extraktion aus der Dünndarmmukosa von Schweinen oder Kühen gewonnen. Es bindet aufgrund seiner starken negativen Ladung an Antithrombin (ATIII) und verstärkt die ATIII-Wirkung um den Faktor 1000, wodurch es zu einer starken Hemmung der plasmatischen Blutgerinnung kommt [11]. Die Medikamentenapplikation erfolgt ausschließlich parenteral, also subkutan oder intravenös. Eine orale Applikation ist aufgrund der Größe des Moleküls und dessen Ladung bislang nicht möglich [9], [12].

Da bei schwerkranken PatientInnen nicht selten die subkutane Perfusion deutlich vermindert ist, stellt die intravenöse Gabe den sichersten Applikationsweg darstellt. Eine sogenannte „Low-Dose-Heparinisierung“ mit unfraktioniertem Heparin mit bis zu 15.000 Internationalen Einheiten pro 24 Stunden ist auch bei Leber- und Niereninsuffizienz möglich. Eine Überwachung des gerinnungshemmenden Effektes mit einer eventuellen konsekutiven Dosisanpassung kann durch die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) oder der anti-Faktor Xa-Aktivität erfolgen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit der bettseitigen Bestimmung der Activated-Clotting-Time, um die Wirkung des Heparins zu überwachen [13]. Ein großer Vorteil des Heparins besteht darin, dass seine Wirkung durch das Antidot Protamin dosisabhängig reduziert oder aufgehoben werden kann [14].

1.2 Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Heparin-induzierte Thrombozytopenien beschreiben zwei verschiedene Formen eines Thrombozytenabfalls im Blutbild, die auf unterschiedlichen Mechanismen basieren und von sehr unterschiedlicher klinischer Relevanz sind.

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 1 beschreibt einen milden kurzzeitigen Abfall der Thrombozytenzahl auf ca. 100 Thrombozyten pro nl bis zu 4 Tage nach Beginn der Heparinexposition. Hierbei handelt es sich um eine direkte nicht-immunologische transiente Interaktion zwischen Heparin und Thrombozyten. Eine Behandlung dieser Form der Heparin-induzierten Thrombozytopenie ist nicht notwendig, die Gabe von Heparin kann in diesen Fällen fortgesetzt werden [15].

Demgegenüber ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 2 eine gefürchtete unerwünschte Wirkung der Anwendung von Heparin, welche besonders häufig intensivpflichtige PatientInnen betrifft. Die Bedeutung der HIT ergibt sich aus den zahlreichen potentiellen Komplikationen, die mit dieser Erkrankung einhergehen können und die auf der Basis der Pathophysiologie der Erkrankung verständlich werden, die in Abb. 1 erläutert wird: Durch die Gabe des Heparins kommt es zur Mobilisation von Platelet Factor 4, einem Protein, das sowohl in den α -Granula der Thrombozyten, als auch in den Glykosaminoglykanen der Endothelzellen vorzufinden ist [16].

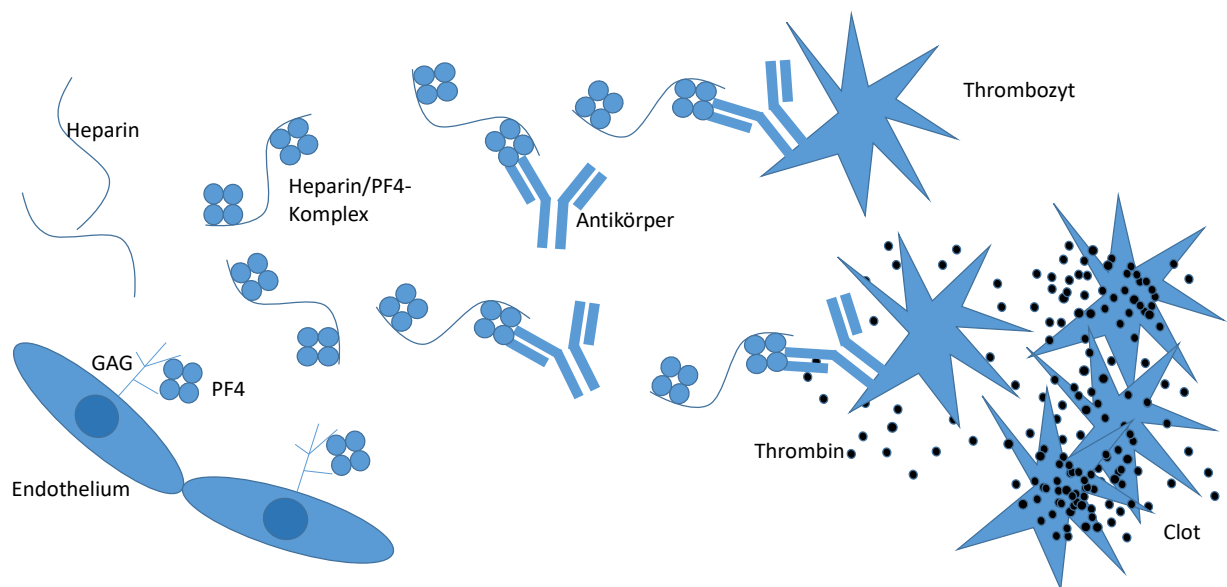


Abb. 1: Pathophysiologisches Modell der HIT

Erklärung zur Pathophysiologie siehe Text (Abkürzungen: GAG: Glycosaminoglykane; PF4: Platelet Faktor 4), Abbildung in Anlehnung an [17]

Der freigesetzte Platelet Factor 4 bildet mit Heparin Komplexe, wodurch es zur einer Konformationsänderung des PF4 kommt. Im Rahmen dieser Konformationsänderung kann die Bildung von Antikörpern der Gruppe IgG initiiert werden, die dann wiederum an das auslösende Antigen, die Heparin/PF4-Komplexe, binden und so ihrerseits zur Aktivierung von Thrombozyten führen können. Dadurch entsteht ein sich selbst verstärkendes System, in dessen Verlauf es zu einer massiven Thrombozytenaktivierung und deren Verbrauch kommt. Hierdurch bedingt fällt die Thrombozytenzahl im peripheren Blut ab.

Dieses Geschehen kann auch zur Ausbildung von venösen und arteriellen thrombembolischen Komplikationen führen. Hierzu zählen neben der tiefen Beinvenenthrombose auch Lungenembolie, Sinusvenenthrombose, hämorrhagischer Nebenniereninfarkt und Rückenmarksinfarkt [18]–[20]. Zu den arteriellen Verschlüssen zählt die Aortenthrombose, die Iliofemoralthrombose, der thrombotische Schlaganfall, der Myokardinfarkt und Gefäßverschlüsse an anderen arteriellen Lokalisationen [20]–[23]. Weiter können Hautläsionen an der Einstichstelle der Injektion, Hautnekrosen, akute systemische Reaktionen wie Inflammation, kardiopulmonale Reaktionen mit Tachykardie, Hypertension, Dyspnoe, selten auch HerzKreislaufstillstand, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und neurologische Symptome wie transiente globale Amnesie bzw. Kopfschmerz beobachtet werden [24], [25].

Die Letalität von PatientInnen mit HIT wird unterschiedlich beziffert. Frühe Publikationen beschreiben eine Letalität von bis zu 37% bei kardiochirurgischen PatientInnen, bei denen die Erkrankung erst postoperativ erkannt wurde. Demgegenüber kann die Letalität durch eine frühzeitige Erkennung und Absetzen des Heparins auf 12% gesenkt werden [1]. Bei zeitnaher Umstellung auf ein alternatives Antikoagulanz wie Lepirudin, konnte die Letalität weiter gesenkt werden. So wird sie für ein gemischtes Patientengut aus internistischen und chirurgischen PatientInnen mit 9,7% angegeben [2]. Andere Studien beschreiben eine Letalität von 18% bei PatientInnen mit HIT und nachgewiesener Thrombose unter Argatroban-Therapie [3]. Die unterschiedlichen Angaben zur Letalität sind in der historisch über die Zeit veränderten Vorgehensweise zur Therapie der HIT bedingt, die im Weiteren erläutert wird.

In frühen Publikationen wurde die HIT oft nur dadurch behandelt, dass Heparin abgesetzt wurde, um das auslösende Agens zu vermeiden. Erst mit einem besseren Verständnis der Pathophysiologie und einer zunehmend besseren Datenlage zum Verlauf der Erkrankung wurde die Notwendigkeit einer alternativen Antikoagulation zur Vermeidung von thrombembolischen Ereignissen

deutlich. Aktuelle Empfehlungen sehen daher bei Verdacht auf eine HIT oder bei gesicherter Diagnose der HIT eine effektive Antikoagulation mit einer Verlängerung der aPTT auf das 1,5 bis 2-fache des individuellen Ausgangswertes mit einem alternativen Antikoagulanz vor. Dazu steht in Deutschland der Thrombininhibitor Argatroban zur Verfügung. Bis April 2012 konnte auch Lepirudin für diese Indikation verwendet werden. Die direkten Faktor Xa-Inhibitoren Danaparoid und Fondaparinux haben ebenfalls eine Zulassung für die Behandlung der HIT.

1.2.1 Diagnostik der HIT

Der Verdacht auf eine HIT wird typischerweise durch die Abnahme der Thrombozytenzahl im Blut und/oder das Auftreten von thrombembolischen Komplikation geweckt, die durch labor-technische Untersuchungen weiter abgesichert werden muss. Das sequentielle Vorgehen bei der Diagnostik der HIT ist in Abb. 2 beschrieben. Dabei haben die einzelnen diagnostischen Schritte vor allem einen hohen negativen prädiktiven Wert, können also im Falle eines negativen Ergebnisses eine HIT mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Details zu den einzelnen diagnostischen Schritten sind im Weiteren erläutert. Wie bereits erwähnt, sollte bis zum Ausschluss einer HIT eine alternative Antikoagulation erfolgen.

1.2.1.1 Beurteilung der Thrombozytenzahl bei HIT

Die Thrombozytopenie kann in eine absolute und eine relative Thrombozytopenie unterteilt werden. Eine absolute Thrombozytopenie liegt vor, wenn die Thrombozytenzahl niedriger als 150 Thrombozyten pro Nanoliter ist [26], [27]. Eine relative Thrombozytopenie beschreibt den Abfall der Thrombozytenzahl um mehr als 50% eines individuellen Ausgangswertes. Dabei sinkt die absolute Anzahl typischerweise jedoch nicht auf Werte unter 20 Thrombozyten pro nl Vollblut [28]. Diese relative Thrombozytopenie kann auch vorliegen, wenn die Thrombozytenzahl mehr als 150 Thrombozyten pro nl Vollblut beträgt.

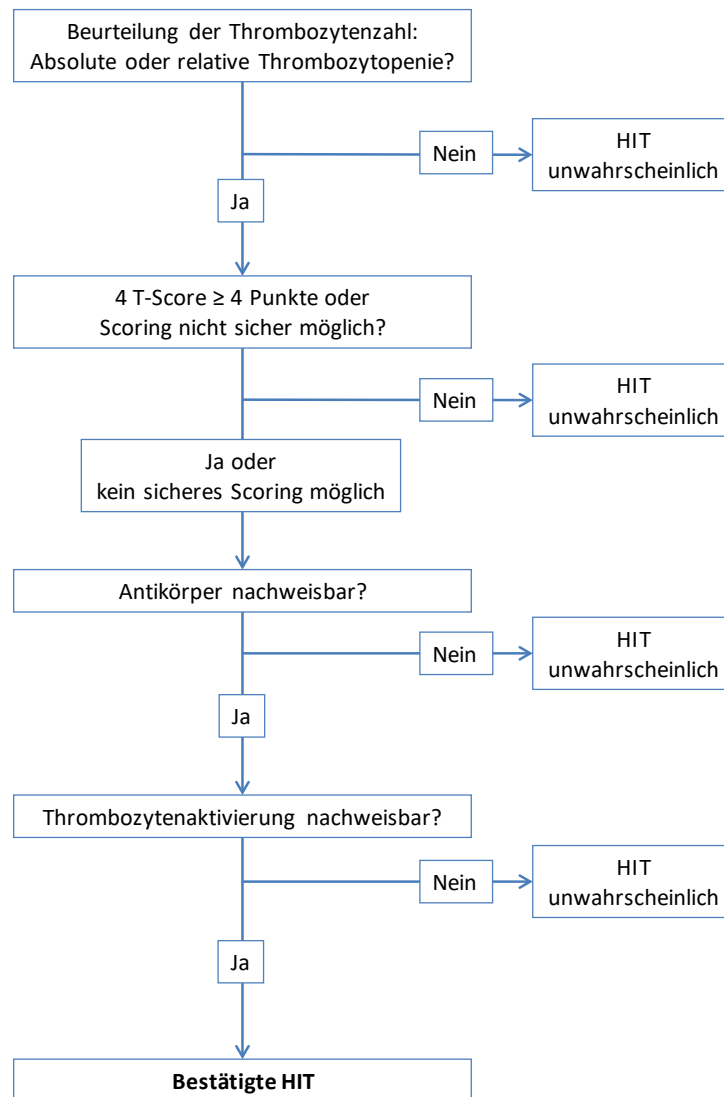


Abb. 2: Flowchart Diagnostik der HIT, vereinfacht in Anlehnung an [17]

Während einer HIT tritt der Abfall an Thrombozyten typischerweise 5-10 Tage nach Beginn der Heparin-Exposition auf (sogenannter Typical Onset). Wird ein Patient nach einer Behandlungspause von bis zu 100 Tagen erneut mit Heparin behandelt, so kann es schon binnen 24 Stunden zu einem Abfall der Thrombozyten kommen (Rapid Onset). Der Grund für das schnelle Auftreten sind persistierende Antikörper gegen Heparin und PF 4, welche dann ohne zeitliche Latenz zur Thrombozytopenie führen [29]. Diese beiden zeitlichen Verläufe sind vor allem bei internistischen PatientInnen wegweisend. Bei chirurgischen Eingriffen kann jedoch ein intraoperativer Thrombozytenverlust die Detektion einer HIT erschweren. Insbesondere nach großen herzchirurgischen Eingriffen kommt es häufig zu einer Reduktion der Thrombozytenzahl [30]. Für andere

	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytenabfall	>50% oder Nadir > 20.000/ μ l	30 - 50 % oder Nadir 10.000-19.000 μ l	<30% oder Nadir < 10.000/ μ l
Zeitpunkt des Abfalles	5-10 Tage nach Beginn der Heparin-Therapie oder < 1 Tag, wenn eine Heparin-Therapie in den letzten 30 Tagen stattgefunden hat	> 10 Tage nach Beginn der Heparin-Therapie oder < 1 Tag, wenn vorherige Heparin-Therapie zwischen 30 und 100 Tage vor erneutem Beginn bekannt ist	< 5 Tage nach Beginn der Heparin-Therapie oder < 1 Tag, wenn vorherige Heparin-Therapie vor mehr als 100 Tagen stattgefunden hat
Thrombose oder Embolien	Gesicherte Thrombose oder Embolie	Thrombose-/Embolieverdacht	Keine Thrombosen oder Embolie
Andere Ursachen	Keine	Möglich	Definitiv

Tabelle 1: 4T-Score [31]

chirurgische Patientengruppen ist der perioperative Verlauf der perioperativen Thrombozytenzahl in Hinblick auf die HIT noch nicht gut untersucht.

1.2.1.2 Der 4 T-Score zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer HIT

Der 4T-Score ermöglicht eine Abschätzung der individuellen Wahrscheinlichkeit einer HIT. Anhand der Kriterien „Ausmaß des Abfalls“ und „Zeitpunkt des Thrombozytenabfalls“, „Auftreten von Thrombosen“ und dem Vorliegen „anderer Ursachen“ für eine Thrombozytopenie entsteht eine Punktschätzung, mit der sich die PatientInnen in die Kategorien „Low Risk (0-3 Punkte)“, „Intermediate Risk“ (4-5 Punkte) und „High Risk“ (> 5 Punkte) für das Vorliegen einer HIT einordnen lassen (siehe Tabelle 1) [31].

1.2.1.3 Antikörpernachweis mittels Enzyme-linked Immunosorbent-Assay

Hierbei handelt es sich um einen Antikörper-Suchtest, der alle Antikörper detektiert, die gegen Heparin/PF4-Komplexe gerichtet sind. Vereinfacht wird in die ELISA-Testung durch Abb. 3 veranschaulicht: Blutproben der PatientInnen werden auf Platten mit immobilisiertem, gesättigtem Antigen, dem Heparin/PF4 Komplex, gegeben. Falls anti-Heparin/PF4-Antikörper vorhanden sind, kommt es zur Antigen-Antikörper-Bindung. Es erfolgt eine erste Waschung, welche nicht an das Antigen gebundene Antikörper und andere in der Probe vorhandenen Bestandteile auswäscht. In einem weiteren Schritt werden Anti-human-IgG-Antikörper zugesetzt, die an ein En-

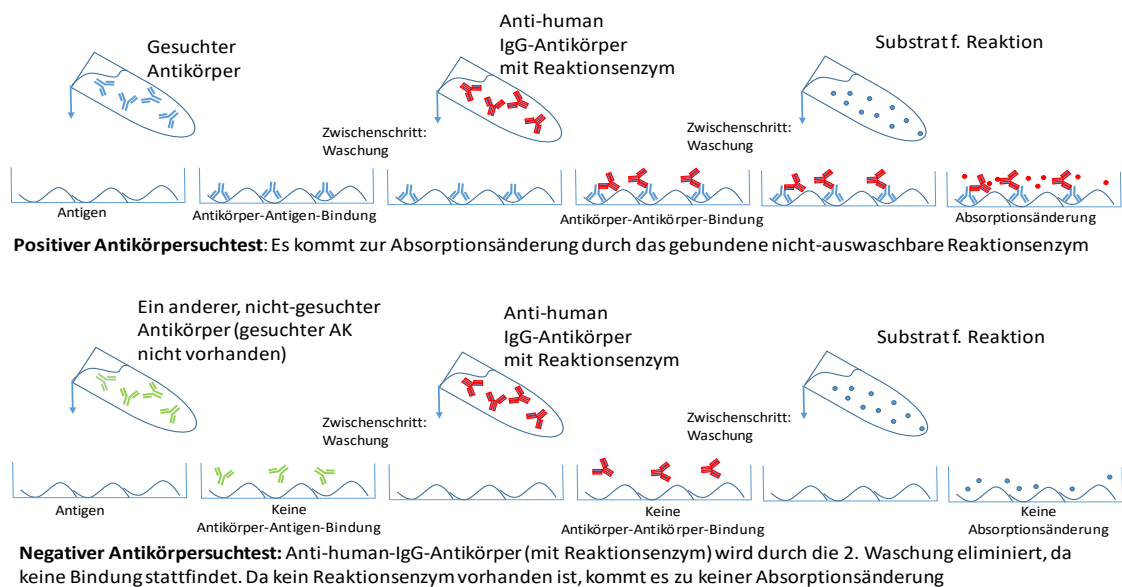


Abb. 3: Durchführung einer HIT-ELISA-Testung

zym zur Absorptionsänderung des später gegebenen Substrates gekoppelt sind. Nach einer zweiten Waschung wird ein für das Enzym spezifisches Substrat hinzugegeben, was zu einer messbaren Absorptionsänderung führt. Bei diesem Verfahren handelt es sich um einen schnell verfügbaren quantitativen Nachweis von HIT-Antikörpern. Eine aktivierende Wirkung dieser Antikörper auf Thrombozyten wird nicht bestimmt. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der negative Prädiktive Wert mit 98-99% sehr gut ist, jedoch nur 2-15% der positiv-getesteten Patienten eine klinisch relevante HIT aufweisen [32]–[34].

1.2.1.4 Nachweis der Aktivierung von Thrombozyten durch die vorhandenen Antikörper

Zum Nachweis der Fähigkeit der vorhanden Antikörper Thrombozyten aktivieren zu können, stehen je nach Labor mindestens eine von zwei Methoden zur Verfügung: a) Serotoninfreisetzungstest, b) Assay der Heparin-induzierten Plättchenaktivierung.

Beim Serotoninfreisetzungstest (Serotonin Release Assay, SRA) wird Patientenserum mit gewaschenen und radioaktiven ^{14}C -Serotonin beladenen Spender-Thrombozyten inkubiert. Sind klinisch relevante Mengen an Antikörper vorhanden, kommt es bereits bei Zusatz niedriger Heparin-Dosen von 0,1 Einheiten pro Milliliter zu einer Ausschüttung des Serotonins, welches sich durch die Emission von β -Strahlen außerhalb der Thrombozyten nachweisen lässt. Unter hoher Heparin-Konzentration von mehr als 100 Einheiten pro Milliliter kommt es demgegenüber nicht

zur Aktivierung der Thrombozyten und somit zu keiner Ausschüttung des Serotonins, da durch die hohe Heparinkonzentration der Heparin/PF4-Antikörper-Komplex von den Thrombozyten verdrängt wird. Dieses Verfahren hat eine Sensitivität von 100%. Für unfractioniertes Heparin beträgt die Spezifität 95,1% und für niedermolekulares Heparin 97,2%, so dass dies als Goldstandard gilt [35]. Nachteil dieses Testes sind die hohen technischen Anforderungen einschließlich des Einsatzes radioaktiver Materialien, wodurch der Test auch vergleichsweise teuer ist. In Europa hat sich alternativ daher vor allem der HIPA-Test als funktioneller Test durchgesetzt.

Beim Heparin-induzierten Plättchenaktivierungsassay (HIPA) wird Patienten-Plasma mit gewaschenen Spender-Thrombozyten unter Zusatz von 2 Stahlkügelchen auf einem Magnetrührer inkubiert [36].

Sind klinisch relevante HIT-Antikörper im Patienten-Plasma vorhanden, kommt es zur Thrombozyten-Aktivierung und somit zur Thrombozytenaggregation, wodurch der Reaktionsansatz bei niedriger Heparinkonzentration (0,05-0,3 Einheiten/Milliliter) klar wird. Bei hoher Heparinkonzentrationen (10-100 Einheiten/Milliliter) kommt es zu keiner Aktivierung der Thrombozyten, da der Heparin/PF4-Antikörper-Komplex, analog dem Serotoninfreisetzungstest, von den Thrombozyten verdrängt wird, der Reaktionsansatz bleibt somit trübe [36].

Hierbei handelt es sich um einen funktionellen Test, mit dem nicht das Vorhandensein von anti-Heparin/PF4-Antikörper nachgewiesen werden kann, sondern die Wirkung der Antikörper und Plasmabestandteile bei Zugabe von Heparin auf die Thrombozyten. Eine Spezifität von > 90% kann mittels dieses Testes erreicht werden, die Sensitivität ist jedoch mit 65-94% vergleichsweise gering [37].

1.2.1.5 Herausforderung der Diagnosestellung der HIT auf einer Intensivstation

Das bisher geschilderte diagnostische Vorgehen hat sich vor allem für PatientInnen auf Normalstationen bewährt. Auf einer Intensivstation birgt die Diagnosestellung gemäß des Flowcharts noch einige Herausforderungen, aus denen sich die Fragestellungen der hier vorliegenden Arbeit ableiten:

1) Die Thrombozytenzahl bei intensiv-pflichtigen PatientInnen zeigt im Vergleich zu PatientInnen auf Normalstationen deutlich stärkere Schwankungen. Einerseits werden bei intensivpflichtigen PatientInnen häufiger invasive Maßnahmen durchgeführt. So sind besonders bei chirurgischen PatientInnen meist große Operationen vorausgegangen oder es werden Verfahren wie die Intra-

aortale-Ballon-Gegenpulsation, extrakorporale Membranoxygenierung oder Dialyse angewendet, welche zu einem Verlust von Thrombozyten führen können. Andererseits verursachen viele intensiv-pflichtige Krankheitsbilder selbst starke Schwankungen der Thrombozytenzahl, wie dies z.B. bei Splenomegalie, Massentransfusionen bei Blutungen, Sepsis oder Hypothermie der Fall sein kann [38]. Daher werden Veränderungen der Thrombozytenzahl, die unter Heparintherapie zu einem Verdacht auf eine HIT führen könnten, bei intensivmedizinisch betreuten PatientInnen sehr häufig beobachtet.

Die Beurteilung der Thrombozytenzahl im Verlauf kann auch dadurch erschwert sein, dass es durch verschiedene Mechanismen zu einer Ausschüttung von Thrombozyten primär aus der Milz, später aus dem Knochenmark kommt, so dass Anstiege detektiert werden können, die wiederum zu falsch positiven relativen Thrombozytopenien führen könnten [39]–[41].

Die Inzidenz relativer Thrombozytopenien bei chirurgischen IntensivpatientInnen ist in der Literatur nur selten angegeben, da typischerweise der Fokus auf die absolute Thrombozytopenie gelegt wird. Eine Quantifizierung des Vorkommens absoluter und relativer Thrombozytopenien könnte hier helfen zu beurteilen, ob die HIT gegebenenfalls auf relative Thrombozytopenien eingegrenzt werden könnte. Auch der Zeitpunkt des Auftretens von relativen Thrombozytopenien im Laufe eines Intensivaufenthaltes eines gemischten chirurgischen Patientenguts ist bislang nicht detailliert untersucht worden. Hier kommt vor allem auch einem perioperativen Abfall oder einem eventuellen postoperativen Wiederanstieg durch Freisetzung von Thrombozyten aus der Milz eine große Bedeutung zur Beurteilung der Thrombozytenzahl bei Verdacht auf HIT im intensivmedizinischen Kontext zu. Perioperative Thrombozytenabfälle sind häufig und es ist unklar, ob relative Thrombozytopenien, die perioperativ auftreten, bei IntensivpatientInnen mit Blick auf die HIT vernachlässigbar sind. Hier wurde bei Planung der Studie mangels Daten in der Literatur ein auf klinischer Erfahrung beruhender Zeitraum von 24 Stunden als relevantes Zeitfenster für die postoperative Erholung der Thrombozytenzahl gewählt.

2) Die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse ist, wie eingangs erläutert, bei intensivpflichtigen PatientInnen deutlich erhöht, so dass die Kombination aus den Symptomen Thrombozytopenie und Thrombose nicht selten zu finden ist, wodurch die Anwendbarkeit des 4T-Scores bei der klinischen Diagnosestellung auf der Intensivstation zumindest kritisch betrachtet werden sollte [5]. So wäre es interessant zu ermitteln, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für eine HIT gemäß des 4T-Scores bei einem gemischten chirurgischen Patientengut ist, um die Aussagekraft des Scores beurteilen zu können.

3) Antikörper gegen Heparin/PF4 sind mit den verfügbaren Schnelltests zeitnah nachweisbar, ihre Inzidenz ist jedoch der Literatur zufolge, insbesondere nach herzchirurgischen und orthopädischen Eingriffen hoch, ohne dass eine HIT vorliegen muss [42]–[44]. Daher kann bei IntensivpatientInnen durch einen positiven Antikörpernachweises eine HIT nur vermutet und nicht bestätigt werden. Die Inzidenz von HIT-Antikörpern in einem gemischten chirurgischen Patientengut könnte hier Aufschluss über die Bedeutung dieser Tests geben.

4) Es existieren nur wenige Zentren, in denen eine funktionelle Testung wie die HIPA oder der SRA durchgeführt werden kann, zumal die funktionelle Testung verhältnismäßig aufwendig und teuer ist. Aufgrund des notwendigen Versandes der Blutproben kommt es daher besonders bei IntensivpatientInnen zu einer deutlichen Latenz zwischen der Äußerung eines (dringenden) HIT-Verdachts und der Sicherung bzw. dem Ausschluss einer HIT. Umso wichtiger ist es, die diagnostische Sequenz konsequent bis zum Ende zu verfolgen, um Aussagen über die Inzidenz der HIT und auch die Letalität der Erkrankung bei IntensivpatientInnen zu beurteilen.

1.3 Ziel dieser Dissertation

Bislang ist unklar, ob oder wie sich im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung bei einem gemischten chirurgischen Patientengut perioperative Thrombozytopenien von der HIT abgrenzen lassen, um die Identifikation von PatientInnen mit Verdacht auf Heparin-induzierte Thrombozytopenie eventuell erleichtern zu können. Auf der Basis der oben geschilderten Herausforderungen bei der Diagnostik der HIT bei chirurgischen PatientInnen ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Inzidenz relativer Thrombozytopenien?
2. Wann im zeitlichen Verlauf einer intensivmedizinischen Behandlung und bei welchen chirurgischen PatientInnen treten relative Thrombozytopenien auf?
3. Auf Basis der Hypothese, dass intraoperative Verluste von Thrombozyten durch ihre zeitnahe Freisetzung aus Milz und Leber wieder ausgeglichen werden können: Wie häufig ist ein Wiederanstieg der Thrombozyten binnen 24 Stunden?
4. Sind relative Thrombozytopenien seltener oder häufiger als absolute Thrombozytopenien?
5. Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit für eine HIT gemäß des 4T-Scores bei einem gemischten chirurgischen Patientengut?
6. Wie hoch ist die Inzidenz von HIT-Antikörpern bei IntensivpatientInnen?

7. Wie hoch ist die Inzidenz der HIT bei einem gemischten chirurgischen Patientengut und wie hoch ist die Letalität der HIT-PatientInnen?

1.4 Erläuterung zum Gesamtprojekt, dessen Bestandteil diese Dissertation ist

Diese Arbeit ist ein Teilprojekt der Studie „Argatroban versus Lepirudin in Critically ill Patients (ALiCia)“. In dieser randomisierten prospektiven doppelblinden Studie wurden intensivpflichtige PatientInnen mit HIT-Verdacht entweder mit Argatroban oder mit Lepirudin behandelt. Primärer Endpunkt der klinischen Studie war die durchschnittliche Haltbarkeitsdauer von maximal 2 Dialysefiltern bei einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Die Ergebnisse der klinischen Studie wurden 2014 in der Zeitschrift Critical Care publiziert [45].

Die hier vorliegende Arbeit hat die zum Zweck des Screenings im Rahmen der Studie erhobenen Thrombozytenzahlen anonym ausgewertet. Neben der vorliegenden Arbeit sind weitere Dissertation zu dieser Studie bei der Medical Research School der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf angemeldet. Die Auswertung von Gerinnungsdaten und rotationsthrombelastometrischen Untersuchungen wurde von Herrn Patrick Werner durchgeführt. Frau Astrid Bahlmann untersuchte die Inzidenz von Blutungen und thrombembolischen Ereignissen und Herr Tobias Brezina verglich die Steuerbarkeit der Antikoagulation der beiden Thrombininhibitoren.

2 Material und Methoden

Die klinische Studie „Argatroban versus Lepirudin In Critically Ill Patients – ALiCia“, für deren Screening Log die hier ausgewerteten Daten erhoben wurden, war bei ClinicalTrials.gov NCT 00798525 registriert und vom Bundesinstitut für Arzneimittel sowie der zuständigen Ethikkommission genehmigt worden (EudraCT Nummer 2006-003122-28; MO-LKP-310) [45].

2.1 Datenerfassung, Ein- und Ausschlusskriterien

Im Rahmen des Screenings für die ALiCia Studie wurden im Zeitraum Mai 2009 – März 2012 für alle erwachsenen PatientInnen der chirurgischen Intensivstation die routinemäßig verfügbaren Thrombozytenwerte seit Krankenhausaufnahme im Verlauf und eventuelle HIT-ELISA Testergebnisse bewertet. Neben dem Geburtsdatum zur Altersbestimmung wurde zur Verlaufsbeurteilung der Thrombozytenwerte der Zeitpunkt der operativen Intervention erfasst. Geschlecht, ausgewählte Nebendiagnosen wie kardiale und maligne Erkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und Thrombosen, sowie die aufnehmende Abteilung und die Entlassart (z.B. Tod, Verlegung in eine Rehabilitationsklinik, Entlassung auf eigenen Wunsch etc.) wurden zur Charakterisierung des Patientenkollektivs nach Abschluss der Hauptstudie durch das hausinterne Medizincontrolling in Form von separaten elektronischen Tabellen retrospektiv hinzugefügt. Ergebnisse des HIT-Nachweises mittels HIPA wurden der Datenbank der Hauptstudie „Argatroban versus Lepirudin In Critically Ill Patients – ALiCia“ entnommen [45].

Zur anonymisierten Auswertung der Daten erhielt jeder Patient bei Aufnahme eine Identifikationsnummer, die als Verknüpfungspunkt aller Daten diente. In einer gesonderten Tabelle wurde die Identifikationsnummer, Name, Vorname und Geburtsdatum erfasst. Diese Tabelle diente ausschließlich zur internen Datenerfassung und -pflege und wurde nicht in das Statistikprogramm geladen.

Wurde ein Patient erneut auf die chirurgische Intensivstation aufgenommen, so wurden die Daten ab Zeitpunkt der Wiederaufnahme in einem neuen Datensatz mit eigener Identifikationsnummer erfasst, der auf den Datensatz des vorherigen Aufenthaltes über die dazugehörige Identifikationsnummer verweist.

2.1.1 Ausschlusskriterien

PatientInnen mit anamnestisch bekannter HIT, Schwangere und PatientInnen nach intrakraniellen Eingriffen, waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen und wurden daher auch im Rahmen des Screenings nicht erfasst.

2.2 Datenauswertung

2.2.1 Absolute Thrombozytopenien

Eine absolute Thrombozytopenie ist definiert als Thrombozytenzahl < 150 Thrombozyten pro nl Vollblut. Die Inzidenz absoluter Thrombozytopenien wurde nach Ende der Datensammlung für das gesamte Kollektiv automatisiert ermittelt.

2.2.2 Relative Thrombozytopenien

Eine relative Thrombozytopenie liegt vor, wenn bei aufeinander folgenden Thrombozytenbestimmungen einer der nachfolgende Werte um mehr als 50% geringer ist, als der im Vergleich zu den Vorwerten höchsten Wert. Dabei kann eine Beurteilung der konsekutiven Werte auch erfolgen, wenn nicht täglich eine Bestimmung der Thrombozytenzahl erfolgt.

Um die Inzidenz dieser Thrombozytopenien für die hier vorliegende Arbeit exakt zu ermitteln, wurde nach Ende der Datensammlung für alle PatientInnen jeder Thrombozytenwert mit den zeitlich davor höchsten Thrombozytenwert mit Hilfe eines von mir programmierten Algorithmus elektronisch verglichen (s. Anhang). Bei dieser Vorgehensweise können Doppelzählungen der Thrombozytenabfälle bei mehreren Bezugspunkten vermieden werden. Nicht-vorhandene Thrombozytenwerte wurden vom Algorithmus ignoriert und kein pseudo-Wert angenommen.

Die Gruppe der PatientInnen mit relativer Thrombozytopenie wurde dann anhand des Zeitpunkts des Auftretens der Thrombozytopenie weiter unterteilt:

- 1) **Perioperative Thrombozytopenie:** relative Thrombozytopenie am Operationstag (=Tag der Aufnahme auf die Intensivstation) bzw. am ersten postoperativen Tag oder
- 2) **Postoperative Thrombozytopenie:** relative Thrombozytopenie ab dem 2. postoperativen Tag auf der Intensivstation

Im nächsten Schritt wurde der Wiederanstieg der Thrombozytenzahl analysiert. Dieser war definiert als ein binnen 24 Stunden gemessener Thrombozytenwert, der das Kriterium des Thrombozytenabfalls um mehr als 50% nicht mehr erfüllte.

Es wurde unterschieden zwischen PatientInnen bei denen die

- 1) die Thrombozytopenie über mehr als 24 Stunden persistierte
oder
- 2) die Thrombozytenzahl binnen 24 Stunden wieder anstieg.

Aufnahmen, bei denen ein Abfall zwar detektiert werden konnte, aber die weitere zeitliche Komponente nicht detailliert beurteilbar war, weil die PatientInnen auf andere Stationen verlegt, mittels alternativer Antikoagulation behandelt wurden oder verstarben, wurden mit „weiterer Verlauf unbekannt“ gekennzeichnet.

2.2.3 4 T-Score

Im Rahmen der ALiCia Studie wurde der 4 T-Score dann erfasst, wenn bei PatientInnen im Rahmen der klinischen Visite (also ohne computergestützte Auswertung, wie sie erst im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit erfolgte) ein Thrombozytenabfall von 50% von einem individuellen Ausgangswert detektiert und dadurch oder durch andere Hinweise, wie ein thrombembolisches Ereignis, ein möglicher HIT-Verdacht geäußert wurde. Dann wurde der 4T-Score anhand der bekannten Kriterien 1) Ausmaß des Thrombozytenabfalls, 2) Zeitpunkt des Auftretens, 3) Vorhandensein thrombembolischer Komplikationen und 4) andere Gründe für eine Thrombozytopenie ermittelt. Jedes der 4 Kriterien wurde mit 0-2 Punkten bewertet, vergleiche auch Tabelle 1. Eine Punktschomme von bis zu drei Punkten gilt als geringe Wahrscheinlichkeit für eine HIT, 4-5 Punkte als mittlere Wahrscheinlichkeit und mehr als 5 Punkte sind mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine HIT assoziiert [28]. Hieraus ergab sich eine Subgruppe von PatientInnen, bei denen ein 4T-Score vorliegt.

2.2.4 Nachweis von HIT-Antikörpern

HIT-Antikörper der Klasse IgG wurden in unserer Klinik bis Dezember 2011 mit Hilfe eines kommerziellen Testes der Firma Haemochrom Diagnostica GmbH, Essen, Deutschland und danach mittels des Tests der Firma Technoclone GmbH, Wien, Österreich nachgewiesen.

Als Cut-off Wert für einen positiven Test gilt beim Test der Firma Haemochrom Diagnostica GmbH welcher bis Dezember 2011 eingesetzt wurde, ein temperaturadjustierter Cut-Off, der sich aus

der Extinktion der Positivprobe mit einem chargenspezifischen Multiplikator berechnet. Beim Test der Firma Technoclone GmbH, welcher ab dem Dezember 2011 eingesetzt wurde, gilt generell eine optische Dichte von 0,5 als Cut-Off.

2.2.5 Funktioneller Nachweis der Thrombozytenaktivierung

Sera der PatientInnen wurden nach Greifswald gesandt und dort mittels HIPA-Test auf ihre Fähigkeit getestet, Thrombozyten zu aktivieren.

2.2.6 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Im Rahmen der Datenauswertung wurde die Aufenthaltsdauer pro Aufenthalt auf der Intensivstation berechnet und auf ganze Tage gerundet.

2.2.7 Software

Die Datenerfassung erfolgte in einem Microsoft Access Graphic User Interface der Version 2003 und 2010.

Zur Datenauswertung wurden sämtliche Daten nach „R“ zuletzt in der Version 3.2.15 importiert und mittels eines eigens geschriebenen Batch-Skripts analysiert. Das gesamte Skript würde mit ca. 3700 Zeilen bei 56 Zeilen pro DIN A 4 Seite mehr als 60 Druckseiten in Anspruch nehmen, so dass auf die komplette Auflistung des Skripts verzichtet wurde.

Drei Teile für die Programmierung der Auswertung werden daher im Abschnitt 6 dargestellt:

Abschnitt 6.1 beinhaltet das Skript für die Erkennung des Thrombozytenabfalls von <50%. Abschnitt 6.2 beinhaltet den Skript-Code für die Berechnung der Gruppeneigenschaften. Abschnitt 6.3 beinhaltet die Zuordnung zu den 8 wichtigsten Gruppen „alle PatientInnen“, „PatientInnen mit einem Thrombozytenabfall > 50%“, „PatientInnen mit einem perioperativen Thrombozytenabfall >50%“, „PatientInnen mit einem perioperativem Thrombozytenabfall > 50% mit Wiederanstieg innerhalb 24 Stunden“, „PatientInnen mit einem perioperativem Thrombozytenabfall > 50% ohne Wiederanstieg innerhalb 24 Stunden“, „PatientInnen mit einem postoperativem Thrombozytenabfall > 50%“, „PatientInnen mit einem postoperativem Thrombozytenabfall > 50% mit Wiederanstieg innerhalb 24 Stunden“ und „PatientInnen mit einem postoperativem Thrombozytenabfall > 50% ohne Wiederanstieg innerhalb 24 Stunden“.

Im Rahmen der Skriptcodeerstellung wurde die korrekte Ausführung des Programmcodes mittels zeilenweiser Ausführung und Überprüfung der Variablen während der Ausführung (sog. Debugging), Plausibilitätsprüfung und Stichprobenprüfung verifiziert und sichergestellt.

2.2.8 Statistik

Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

2.2.8.1 Dichotome Tests

Dichotome Daten wurden mittels Fischers Exaktem Test analysiert. Neben dem p-Wert wurde die Odds-Ratio mit deren 95%-Konfidenz-Intervall berechnet.

2.2.8.2 Parametrische Tests

Auf Normalverteilung hin wurde mittels Kolmogorow-Smirnow-Test analysiert.

Im Falle einer Normalverteilung wurde auf Homogenität mittels F-Test untersucht. Bei Homogenität wurde der ungepaarte zweiseitige t-Test angewendet, bei Heterogenität der Welch-Test. Waren die Daten nicht normal verteilt, wurde der Mann-Whitney-Test verwendet.

Ferner wurde der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Kollektiven, der aufnehmenden Klinik und den Diagnosen mittels Odds-Ratio berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden Daten von 5285 PatientInnen erfasst, deren Charakteristika Tabelle 2 zeigt.

	n=5285
Alter, Jahre, Median [IQR]	69 [58;76]
Männlich, n (%)	3377 (64%)
Aufnehmende Klinik	
Kardiovaskuläre Chirurgie, n (%)	2453 (46%)
Allgemein- und Visceralchirurgie, n (%)	1045 (20%)
Gefäßchirurgie, n (%)	761 (14%)
Unfallchirurgie, n (%)	429 (8%)
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, n (%)	161 (3%)
Andere, n (%)	436 (8%)

Tabelle 2: Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.2 Dauer des Intensivaufenthalts

Die Mehrheit der PatientInnen (n=3899, 87%) wurde einmal auf der Intensivstation aufgenommen. Im Mittel wurden die PatientInnen 2 [1-5] Tage nach Aufnahme in das Krankenhaus auf die Intensivstation verlegt. Die mittlere Liegedauer auf der Intensivstation betrug 2 [1-5] Tage.

3.3 Bestimmungen der Thrombozytenzahl

Insgesamt wurden 47.811 Bestimmungen der Thrombozytenzahl an 35.151 Liegetagen erfasst, wovon 6.558 (14%) vor Aufnahme auf die chirurgische Intensivstation erfolgt waren. Mehrheitlich wurde die Thrombozytenzahl einmal pro Liegetag bestimmt (30.599 Liegetage, 86%). An 4552 Liegetagen (13%) wurde die Thrombozytenzahl mehrfach pro PatientIn ermittelt. An 376 Liegetagen erfolgte keine Bestimmung der Thrombozytenzahl.

3.4 Ergebnisse zu den Fragestellungen

3.4.1 Wie hoch ist die Inzidenz relativer Thrombozytopenien?

Bei etwa einem Drittel aller PatientInnen (n=1755/5285, 33%) wurde eine relative Thrombozytopenie detektiert.

3.4.2 Wann im zeitlichen Verlauf einer intensivmedizinischen Behandlung und bei welchen PatientInnen treten relative Thrombozytopenien auf?

Bei zwei Drittel aller PatientInnen mit relativer Thrombozytopenie trat diese perioperativ auf, also zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff oder am ersten postoperativen Tag (1134/1755; 65%; Abb. 4). Bezogen auf die Gesamtanzahl aller PatientInnen hatten damit 21% der PatientInnen (1134/5285) perioperativ eine relative Thrombozytopenie.

Im für die HIT typischen Zeitfenster von 5-10 Tagen nach Beginn der Therapie, detektierten wir in 7% der Fälle eine relative Thrombozytopenie (118/1755, siehe Abb. 4). Relative Thrombozytopenien traten besonders häufig bei PatientInnen der kardiovaskulären Chirurgie und der Allgemein-/Visceralchirurgie auf (Abb. 5).

Auch bestimmte Diagnosen waren besonders häufig mit relativen Thrombozytopenien assoziiert. Dies sind maligne (19% vs. 17%; $p=0,035$) und kardiale Erkrankungen (81% vs. 69%; $p<0,001$) sowie Thrombosen (42% vs. 58%; $p<0,001$) (Abb. 6).

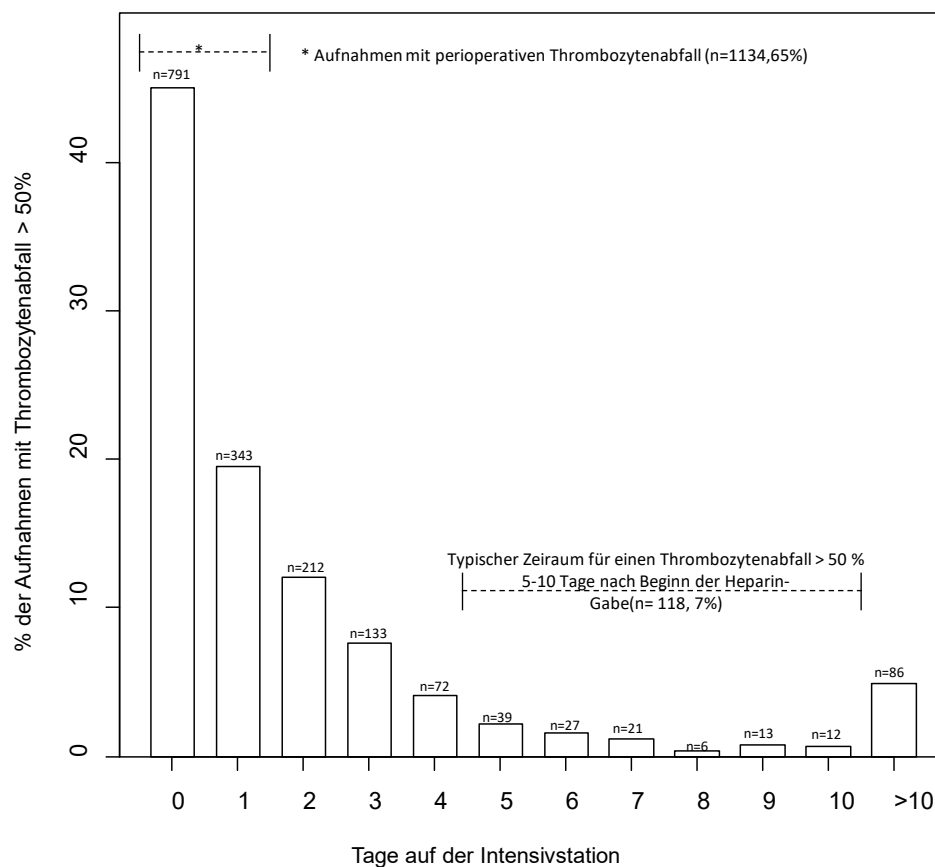
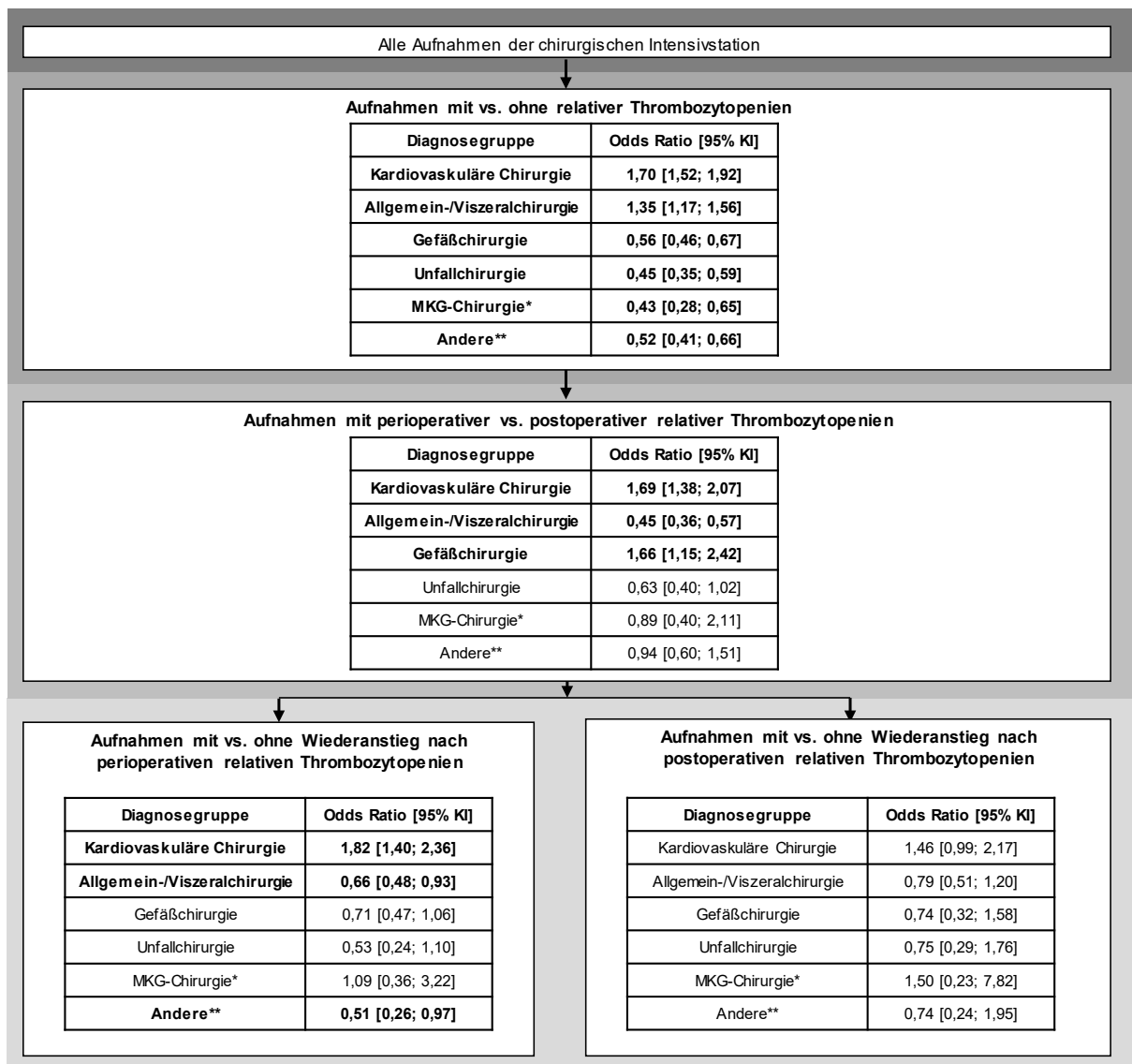


Abb. 4: Zeitpunkt des Auftretens der relativen Thrombozytopenie

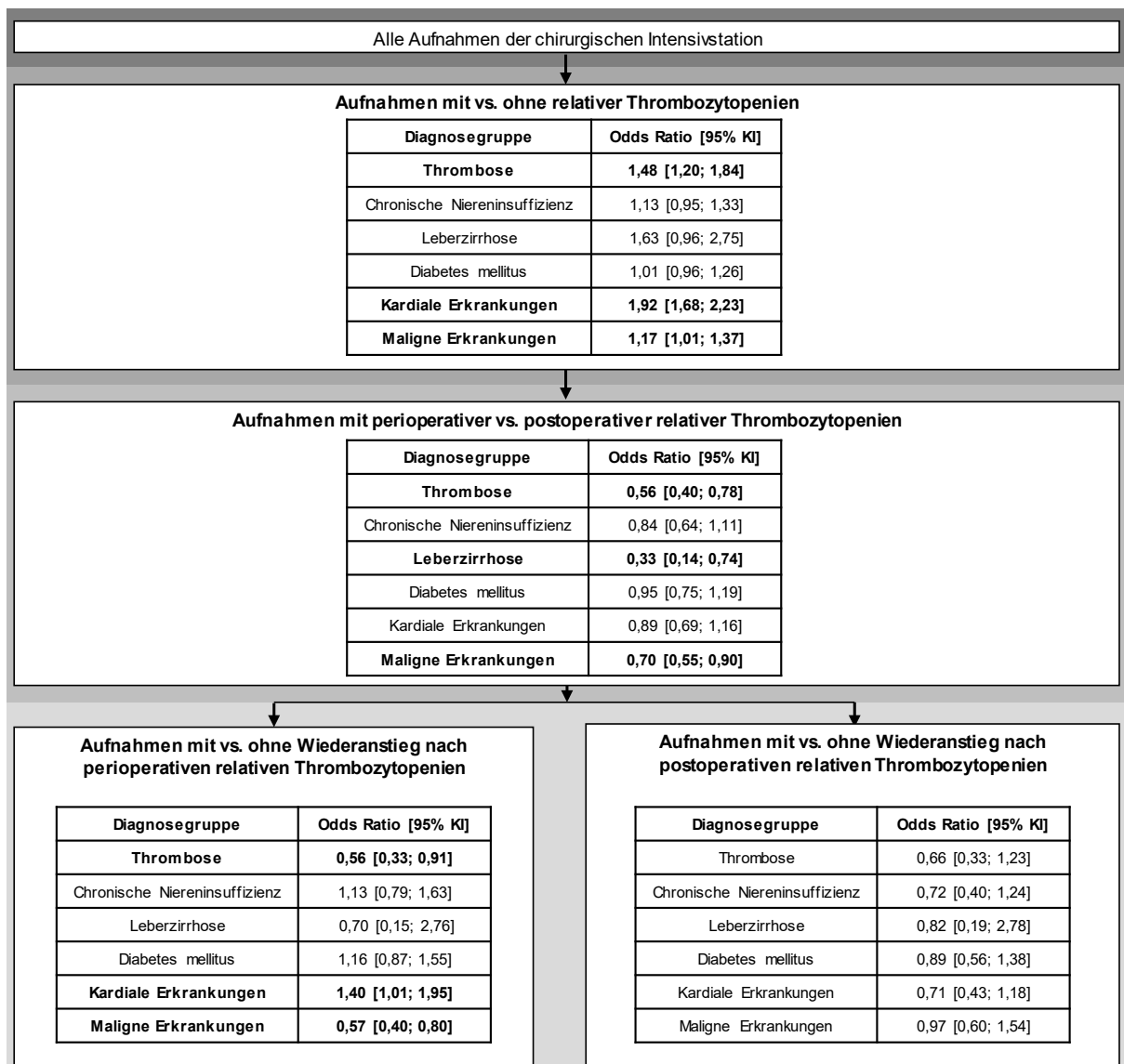


Odds Ratio der aufnehmenden Klinik, in [] 95% Konfidenz-Intervall; signifikante Gruppen sind Fett markiert

* Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

** andere Kliniken: Orthopädie, Urologie, Innere Medizin, Neurochirurgie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Neurologie, Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Augenklinik, Hautklinik

Abb. 5: Assoziation relativer Thrombozytopenien mit aufnehmender Klinik



Odds Ratio zu ausgewählten Diagnosegruppen, in [] 95% Konfidenz-Intervall; signifikante Gruppen sind Fett markiert

Abb. 6: Assoziationen relativer Thrombozytopenien mit ausgewählten Diagnosegruppen

3.4.3 Wie häufig ist ein Wiederanstieg der Thrombozyten binnen 24 Stunden bei allen PatientInnen mit einer relativen Thrombozytopenie?

Von den 1755 PatientInnen mit einer relativen Thrombozytopenie wurde bei 967 (55%) PatientInnen eine Thrombozytopenie über mehr als 24 Stunden detektiert. 630 (35%) der PatientInnen hatten einen Wiederanstieg binnen 24 Stunden. Bei 158 (9%) PatientInnen konnte kein weiterer Verlauf detektiert werden.

Von den 1134 PatientInnen mit einer perioperativen Thrombozytopenie wurde bei 476 (42%) ein Wiederanstieg der Thrombozyten binnen 24 Stunden detektiert, in 584 (51%) Fällen blieb ein Wiederanstieg aus, bei 74 (7%) Fällen konnte der weitere Verlauf nicht beurteilt werden.

Während ein schneller Wiederanstieg binnen 24 Stunden bei kardiochirurgischen PatientInnen häufig war, blieb die Thrombozytenzahl bei Thrombosen und malignen Erkrankungen häufiger erniedrigt (siehe Abb. 5 und Abb. 6).

3.4.4 Sind relative Thrombozytopenien häufiger oder seltener als absolute Thrombozytopenien?

Bei 3308 (63%) PatientInnen wurde mindestens einmal eine absolute Thrombozytopenie mit Werten von < 150 pro nl nachgewiesen. Mit einer Inzidenz von 33% (1755/5285) sind daher relative Thrombozytopenien per se deutlich seltener als absolute Thrombozytopenien ($p < 0.001$). Allerdings wurden bei 1551 (29% aller PatientInnen) PatientInnen sowohl eine relative als auch eine absolute Thrombozytopenie detektiert (vgl. Abb. 7). Damit wiesen nahezu alle PatientInnen mit einer relativen Thrombozytopenie ($n=1755$) auch eine absolute Thrombozytopenie auf ($1551/1755=88\%$).

Von allen PatientInnen mit absoluter Thrombozytopenie war in 43% der Fälle (1425/3308) bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation der Mangel an Thrombozyten nachweisbar. Im Verlauf des Intensivaufenthaltes traten absolute Thrombozytopenien bei 11 % dieser Personengruppe (362/3308) neu auf. Sowohl bei Aufnahme als auch im Verlauf war eine absolute Thrombozytopenie bei 46 % (1521/3308) dieser PatientInnen nachweisbar. Damit war in 89% der Fälle mit einer absoluten Thrombozytopenie diese bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation nachweisbar.

Bezogen auf die Gesamtanzahl an PatientInnen beträgt die Inzidenz von zum Zeitpunkt der Aufnahme bestehenden absoluten Thrombozytopenien somit 56 % (2946/5285). Demgegenüber traten absolute Thrombozytopenien in 7 % (362/5285) aller untersuchten PatientInnen im weiteren Verlauf neu auf.

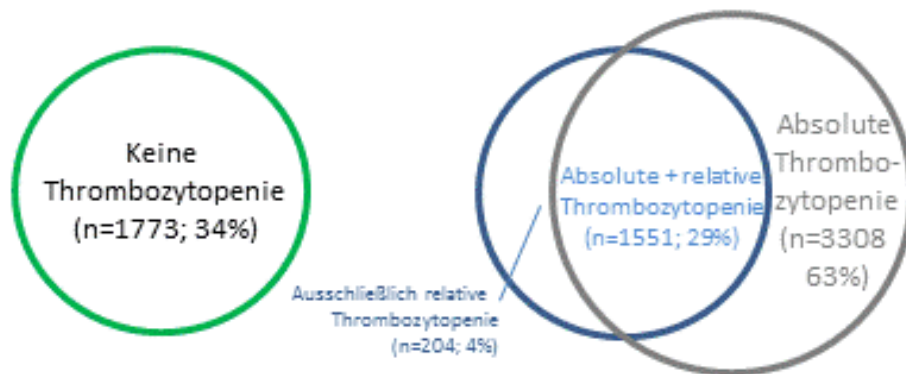


Abb. 7: Vergleich der Inzidenzen von absoluter und relativer Thrombozytopenie

3.4.5 Wie ist die Wahrscheinlichkeit für eine HIT gemäß des 4 T-Scores bei einem gemischten chirurgischen Patientengut?

Von 171 PatientInnen wurde der 4T-Score erfasst:

- < 4 Punkte= geringe Wahrscheinlichkeit einer HIT: 91 PatientInnen (53%)
- 4-5 Punkte =mittlere Wahrscheinlichkeit für eine HIT: 74 PatientInnen (43%)
- > 5 Punkte = hohe Wahrscheinlichkeit einer HIT: 6 PatientInnen (4%)

3.4.6 Wie hoch ist die Inzidenz von HIT-Antikörpern bei Intensivpatienten?

Bei 612 PatientInnen erfolgte eine Antikörper-Bestimmung mittels HIT-ELISA, von denen in 85 Fällen (14 %) HIT-Antikörper nachgewiesen wurden. Bezogen auf die Grundgesamtheit aller 5285 Aufnahmen wurden damit bei 1,6 % aller PatientInnen HIT-Antikörper detektiert.

3.4.7 Wie hoch ist die Inzidenz der HIT bei einem gemischten chirurgischen Patientengut und wie hoch ist die Letalität der HIT PatientInnen?

Bei 66 PatientInnen erfolgte eine HIPA-Testung. In 14 Fällen konnte mittels HIPA-Test eine neu aufgetretene HIT nachgewiesen werden. Bei einer Person wurde der Befund als grenzwertig eingestuft. Da das klinische Bild sehr deutlich mit einer HIT übereinstimmte, wurde dieser Fall als

HIT positiv gewertet, so dass insgesamt 15 Fälle mit HIT beobachtet wurden (23% aller getesteten Personen, 0,3% der Grundgesamtheit). Eine HIPA positiv getestete Person verstarb, so dass die Letalität bei HIT-PatientInnen 7% betrug.

4 Diskussion

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Thrombozytenwerte in einem gemischten chirurgischen Patientengut untersucht und die Inzidenz absoluter und relativer Thrombozytopenien ermittelt. Für die HIT relevanten relativen Thrombozytopenien wurde auch der Zeitpunkt des Auftretens erfasst. Im Falle unmittelbar postoperativer Thrombozytopenien wurde der Anstieg binnen 24 Stunden analysiert. Die Inzidenz relativer Thrombozytopenien betrug 33%. Damit waren relative Thrombozytopenien deutlich seltener als absolute Thrombozytopenien. Mit 63% wiesen nahezu zwei Drittel aller PatientInnen zu mindestens einem Zeitpunkt während des Beobachtungszeitraums eine Thrombozytenzahl von unter 150/nl auf. Viele PatientInnen wurden bereits mit einer Thrombozytopenie auf die Intensivstation aufgenommen. Neu auftretende absolute Thrombozytopenien wurden nur bei 7% aller PatientInnen dokumentiert. Perioperative Thrombozytopenien waren sehr häufig, 65 % der relativen Thrombozytopenien traten rund um den operativen Eingriff auf, bei nahezu der Hälfte wurde ein Wiederanstieg der Thrombozyten binnen 24 Stunden dokumentiert.

Eine Fokussierung auf relative Thrombozytopenien kann die Anzahl an PatientInnen mit Verdacht auf HIT deutlich reduzieren, da diese erheblich seltener sind, als absolute Thrombozytopenien. Perioperative relative Thrombozytopenien deuten eher selten auf eine HIT hin. Dem Abfall am 5.-10. postoperativen Tag kommt bei perioperativem Beginn der Heparin-Therapie die größte Bedeutung zu. Es bleibt jedoch zu fordern, dass bei Verdacht auf eine HIT ein Antikörper-Suchtest erfolgt, um eine HIT in den meisten Fällen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen zu können.

4.1 Inzidenz von Thrombozytopenien bei IntensivpatientInnen

Thrombozytopenien gehören zu den häufigsten Veränderungen des Blutbildes bei IntensivpatientInnen [46]. Die Angaben zu absoluten Thrombozytopenien bei intensivpflichtigen PatientInnen sind in der Literatur sehr unterschiedlich. Dazu tragen verschiedene Definitionen von Thrombozytopenie bei, die als $<100/\text{nl}$ oder $<150/\text{nl}$ definiert sein kann. Außerdem schwanken die Angaben je nachdem, ob chirurgische, internistische oder gemischte Patientenpopulationen kritisch Kranker betrachtet werden und ob neu aufgetretene Thrombozytopenien separat dargestellt sind [47]. Generell gilt, dass Thrombozytopenien bei chirurgischen IntensivpatientInnen häufiger auftreten als bei anderen Populationen [48]. In gemischten Patientenpopulationen wird die Inzidenz neu aufgetretener Thrombozytopenien mit 7,8 % bis 15,3 % beschrieben [49], [50]. Für chirurgische IntensivpatientInnen und TraumapatientInnen gibt es Angaben, dass 35 % und 41%

der PatientInnen thrombozytopen sind [51], [52]. Demnach erscheint die Inzidenz von im Verlauf neu auftretenden absoluten Thrombozytopenien in unserer Population mit 7% als vergleichbar. Demgegenüber fanden wir mit 63% einen hohen Prozentsatz an PatientInnen mit absoluten Thrombozytopenien in unserem vorwiegend chirurgischen Patientengut. Die ist unter anderem mit dem Schwellenwert von 150/nl zu erklären, da viele Arbeiten einen Schwellenwert von <100/nl zu Grunde legen. In unserem Labor wird der Normwert für Thrombozyten mit 150-400/nl beziffert, so dass wir uns für diese im klinischen Alltag übliche Definition der Thrombozytopenie entschieden haben. Eine andere Ursache könnte sein, dass die PatientInnen auf unserer Station in Vergleich zu anderen Intensivstationen relativ schwer erkrankt sind. Dies könnte einem Selektionsbias unserer Klinik geschuldet sein, die als Universitätsklinikum eine Maximalversorgung anbietet und zahlreiche besonders Schwerkranke betreut. Die Patientenpopulation der ALLCIA-Studie [45], welche eine Subgruppe der hier analysierten PatientInnen darstellt, weist mit einem mittleren SAPS Score von 35 und einer damit assoziierten Letalität von etwa 20 % in diese Richtung [53].

4.2 Thrombozytopenie als Marker

Thrombozytopenien gelten bei kritisch Kranken als Marker für die Schwere einer Erkrankung und sind auch von prognostischer Relevanz. Je niedriger der Thrombozytenwert, je ausgeprägter die Thrombozytopenie, desto höher ist die Letalität [49], [54], [55]. Die Relevanz der Thrombozytenzahl hinsichtlich der Prognose scheint dabei weniger in der Vermittlung von thrombembolischen Ereignissen und der Begünstigung von Blutungen zu bestehen, als vielmehr in der Bedeutung der Thrombozyten für die Immunantwort. So vermitteln Thrombozyten Interaktionen zwischen anderen inflammatorischen Zellen, rekrutieren Leukozyten und sind vor allem auch bei der Adhäsion von Neutrophilen von großer Bedeutung [56], [57].

Auch bei nicht intensivpflichtigen PatientInnen sind niedrige Thrombozytenzahlen mit einem schlechteren weiteren Verlauf assoziiert. Als Faktoren, die mit einer Thrombozytopenie assoziiert sind und auch bei nicht-intensivpflichtigen PatientInnen die Prognose negativ beeinflussen, konnten Mangelernährung, Sichelzellerkrankung, Sepsis, Leberzirrhose, Transfusionen, hohes Lebensalter, Diuretika, Protonenpumpen-Inhibitoren und Tabakgenuss identifiziert werden [58].

Bei intensivpflichtigen PatientInnen sind neben den genannten Einflussfaktoren noch weitere Faktoren bekannt, die zu einer absoluten Thrombozytopenie führen können. So können sechs Kategorien unterschieden werden, welche eine Thrombozytopenie bedingen können: 1) Pseudothrombozytopenie z. B. durch Gerinnung der Blutprobe, 2) Hämodilution nach Volumengabe,

3) erhöhter Thrombozytenbedarf wie bei großen Blutungen, Sepsis und thrombembolischen Ereignissen, 4) pathologischer Verlust wie bei Autoimmun-Reaktionen und auch der HIT, 5) reduzierte Thrombozytenneubildung wie bei Leberzirrhose, schweren Infektionen und nach toxischen Geschehen und 6) erhöhte Thrombozytensequestrierung wie bei Hypersplenismus und Hypothermie [48]. In der hier vorliegenden Arbeit konnte die Art oder die Ursache der detektierten Thrombozytopenien nicht differenziert werden.

4.3 Relative Thrombozytopenien – Inzidenz, individueller Ausgangswert und postoperativer Wiederanstieg

In unserem Patientengut wiesen 88 % aller PatientInnen mit einer relativen Thrombozytopenie auch eine absolute Thrombozytopenie auf. Dieser Befund zeigt, dass die beiden Formen der Thrombozytopenie sehr schwer voneinander zu separieren sind. Für die Diagnose einer HIT sollte gemäß dem 4T-Score nicht die absolute Thrombozytenzahl ausschlaggebend sein, sondern der Abfall von einem individuellen Ausgangswert beobachtet und bewertet werden [28]. Ein Abfall von >50% von einem individuellen Ausgangswert wird dabei mit 2 Punkten bewertet. Ein Abfall um 30-50% wird mit einem Punkt im Score einbezogen. In der vorliegenden Arbeit wurde nur das Kriterium eines Abfalls der Thrombozytenzahl um mehr als 50% berücksichtigt, um PatientInnen zu identifizieren, bei denen das Ausmaß der relativen Thrombozytopenie eine HIT recht wahrscheinlich erscheinen lassen würde. Eine Anwendung des „weicheeren“ Kriteriums, eines 30-50%igen Abfalls der Thrombozytenzahl, hätte vermutlich zu einer deutlich höheren Inzidenz an relativen Thrombozytopenien geführt.

Es ist zu betonen, dass weniger der Nadir, also die niedrigste Anzahl an Thrombozyten, sondern die Dynamik des Abfalls und eines eventuellen Wiederanstieges von Bedeutung für die HIT zu sein scheint [12], [48], [55]. Grundsätzlich weist ein akuter Abfall der Thrombozytenzahl auf eine immunologische Ursache der Thrombozytopenie hin, wie sie durch verschiedene Medikamente, darunter auch Heparin, aber auch durch Transfusionen oder Autoimmunerkrankungen ausgelöst werden kann [47]. Für septische und inflammatorische Erkrankungen gilt im Allgemeinen, dass sich die Thrombozytopenie graduell entwickelt [47].

Angaben zur Häufigkeit relativer Thrombozytopenien sind in der Literatur vergleichsweise selten zu finden und ähnlich wie die Angaben zu absoluten Thrombozytopenien sehr variabel. Auch die Art der Thromboseprophylaxe ist hier von grundlegender Bedeutung, denn die HIT tritt mit einer 10-fach geringeren Inzidenz auf, wenn niedermolekulare Heparine angewendet werden im Ver-

gleich zu unfractioniertem Heparin [59]–[61]. Außerdem wurden in Studien zur Inzidenz absoluter Thrombozytopenien nur in Ausnahmen gleichzeitig auch relative Thrombozytopenien untersucht. In einer Studie an 7420 nicht-intensivpflichtigen internistischen PatientInnen trat bei 465 (6,3 %) PatientInnen eine absolute Thrombozytopenie $<150/\text{nl}$ neu auf, während eine relative Thrombozytopenie mit einem Abfall der Thrombozytenzahl um 50% in 1,3 % aller Fälle beschrieben ist [58]. Da es sich hier um nicht-intensivpflichtige PatientInnen handelt, ist die deutlich geringere Inzidenz der beiden Thrombozytopenien im Vergleich zu unseren Ergebnissen nicht verwunderlich. Andererseits kommt hier möglicherweise auch der Wahl des Ausgangswertes, mit dem ein einzelner Thrombozytenwert verglichen wird, besondere Bedeutung zu. Im 4T-Score wird der Ausgangswert für chirurgische PatientInnen nicht näher definiert. Jüngere Arbeiten an kardiochirurgischen PatientInnen zeigen aber auf, dass zunächst die postoperative Erholung der Thrombozytenzahl abgewartet werden könne und der individuelle postoperative Höchstwert dann der Vergleichswert für einen weiteren Abfall um 50% sein solle [62]. Der perioperative Abfall ist bei herzchirurgischen PatientInnen stärker ausgeprägt als bei PatientInnen nach abdominalchirurgischen Eingriffen [63]. Den stärksten postoperativen Wiederanstieg scheint es bei TraumapatientInnen zu geben [63]. Der Wiederanstieg erklärt sich dadurch, dass der akute intraoperative Abfall zu einem erhöhten Thrombopoetin-Plasmaspiegel führt, der wiederum die Megakaryocytopoese anregt [48], [64]. Ein signifikanter Wiederanstieg in Folge einer verstärkten Thrombozytenproduktion beginnt demnach vermeintlich erst nach 3 Tagen [65]. Allerdings ist nicht definiert, welches Ausmaß ein Wiederanstieg haben muss, um als solcher gewertet zu werden. In der hier vorgenommenen automatisierten Auswertung wurde daher lediglich ermittelt, ob ein neuer Thrombozytenwert binnen 24 Stunden größer war als der postoperative Wert. Damit wurden auch sehr kleine postoperative Erhöhungen der Thrombozytenzahl als Wiederanstieg gezählt und so ein Wiederanstieg in 42% der Fälle detektiert.

Die zeitliche Dynamik des Wiederanstiegs der Thrombozytenzahl nach dem Auftreten einer Thrombozytopenie scheint sich bei PatientInnen, die sich von ihrer Erkrankung erholen und solchen, die daran versterben, zu unterscheiden [55]. Bei PatientInnen, die eine schwere Infektion überleben, beginnt innerhalb von 2 bis 3 Tagen ein Anstieg der ohnehin kaum verminderten Thrombozytenzahl. Bei PatientInnen, welche an ihrer Erkrankung versterben, bleiben die Thrombozytenzahlen gering [55].

In der hier vorliegenden Arbeit haben wir besonderes Augenmerk auf einen zeitnahen Wiederanstieg binnen 24 Stunden nach Detektion der relativen Thrombozytopenie gelegt. Die Hypothese war, dass bei PatientInnen mit Thrombozytopenie durch intraoperativen Verlust diese

durch eine zeitnahe Freisetzung von Thrombozyten aus der Milz wieder ausgeglichen werden kann [39]. Erst sekundär kommt es dann zu einer gesteigerten Thrombopoese und einer vermehrten Produktion von Thrombozyten im Knochenmark [40], [41]. Einen zeitnahen Wiederanstieg perioperativer relativer Thrombozytopenien binnen 24 Stunden haben wir in 42 % aller PatientInnen beobachtet, insbesondere bei solchen nach kardiochirurgischen Eingriffen. Demgegenüber zeigten besonders PatientInnen mit Thrombosen und malignen Erkrankungen keinen schnellen Wiederanstieg. In Zusammenschau scheint der unmittelbar postoperative Zeitpunkt nicht geeignet, bereits einen wesentlichen Hinweis auf die weitere Erholung der Thrombozytenzahl und die eventuelle Entwicklung einer HIT geben zu können.

Die Dynamik der postoperativen Veränderung der Thrombozytenzahl ist für PatientInnen nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Verwendung einer Herz-Lungenmaschine mit Blick auf die Entwicklung einer HIT näher untersucht worden [66]. Demnach kommt es bei PatientInnen, die keine HIT entwickeln, während der extrakorporalen Zirkulation zum Nadir der Thrombozytenzahl und ebenfalls noch während der extrakorporalen Zirkulation schon zu einem Wiederanstieg der Thrombozytenzahl, die sich postoperativ fortsetzt [66]. Bei PatientInnen, die nach herzchirurgischen Eingriffen eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie entwickeln, wurden zwei von diesem Muster abweichende Befunde erhoben. Entweder kommt es nach dem initialen Wiederanstieg der Thrombozytenzahl zu einem erneuten Abfall, typischerweise nach mehr als 5 postoperativen Tagen (sog. Pattern 1). Alternativ bleibt die Thrombozytenzahl postoperativ auf einem niedrigen Niveau und zeigt nach dem 5 postoperativen Tag einen weiteren Abfall (sog. Pattern 2) [66], [67]. Diese persistierende Thrombozytopenie wird bei etwa 4% aller PatientInnen nach kardiochirurgischen Operationen mit Herz-Lungen-Maschine beschrieben [62]. Die Schwierigkeit bei dieser Konstellation besteht darin, dass über die Hälfte aller kardiochirurgischen PatientInnen nach extrakorporaler Zirkulation anti-PF4-Heparin IgG-Antikörper entwickeln, welche im HIPA aber nicht zu einer Thrombozytenaktivierung führen müssen. Andererseits findet sich bei etwa 20% aller PatientInnen im HIPA Test eine Thrombozytenaktivierung, ohne dass dafür anti-PF4-Heparin Antikörper nachweisbar sein müssen [62]. Weiterhin sind Fälle beschrieben, wo bei persistierender Thrombozytopenie und dem Nachweis thrombozytenaktivierender Antikörpern der Ersatz von Heparin durch ein alternatives Antikoagulum nicht zu einer Erholung der Thrombozytenzahl führte. In diesen Fällen fehlte der typische zweite Abfall der Thrombozytenzahl nach etwa 5 Tagen, so dass postuliert wird, dass die HIT trotz positivem HIPA dennoch nicht ursächlich für die Befundkonstellation sei [62]. In unserer Untersuchung trat in dem für die Thrombozyto-

penie typischen Zeitraum von 5-10 Tagen nach Heparin-gabe in 7% der Fälle eine relative Thrombozytopenie auf. Die Mehrzahl der relativen Thrombozytopenien fand sich damit außerhalb des für die HIT typischen Zeitfensters nach Start der Heparin-Therapie. Diesen Zeitraum auch für die postoperative Phase als kritisches Zeitfenster für IntensivpatientInnen zu definieren, setzt voraus, dass bei diesen die Heparin-Therapie erst unmittelbar präoperativ begonnen wurde.

In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, welcher Ausgangswert für den Vergleich der jeweils aktuellen Thrombozytenzahl herangezogen werden sollte. Bei der automatischen Auswertung unserer Daten wurde eine jeweilige Thrombozytenzahl mit allen vorherigen verglichen. Lag diese um mehr als 50% unter einem der vorherigen Werte, galt das Kriterium der relativen Thrombozytopenie als erfüllt. Die zeitliche Dynamik des Erreichens dieser 50%-Schwelle blieb dabei unberücksichtigt. Mit diesem Vorgehen betrug die Inzidenz relativer Thrombozytopenien in unserer Population 33%. Um dem Kriterium eines abrupten Abfalls Rechnung zu tragen, müsste die automatische Auswertung noch differenziertere Algorithmen verwenden.

4.4 4T-Score, Antikörpernachweis und Letalität bei HIT

In dieser Arbeit wurde, wie im Methodenteil beschrieben, der 4T-Score im Rahmen der klinischen Visite dann erfasst, wenn anhand der vorliegenden Laborwerte ein Thrombozytenabfall auffiel. Hier ist eine extrem große Diskrepanz zwischen dem klinischen Vorgehen auf der einen und der automatisierten Auswertung der Laborwerte auf der anderen Seite zu beobachten. Gemäß der automatisierten Auswertung traten relative Thrombozytopenien in 33% aller Fälle und damit bei 1755 PatientInnen auf. Demgegenüber wurde nur bei einem Zehntel dieser PatientInnen ein 4T-Score ermittelt. Dies zeigt, wie erheblich sensativer die automatische Auswertung ist und es stellt sich die Frage, ob eine automatisierte Auswertung damit grundsätzlich besser wäre und Teil einer klinischen Routine werden sollte.

Um diese Frage zu beantworten, muss der oben bereits angesprochene Aspekt eines sicher festzulegenden Ausgangswertes berücksichtigt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde jeder Thrombozytenwert automatisch mit dem höchsten Thrombozytenwert zuvor verglichen, so dass die Wahrscheinlichkeit damit deutlich höher war, einen 50%igen Abfall zu detektieren, als wenn ein individueller Bezugspunkt für jeden Patienten und jede Patientin manuell definiert worden wäre. Die Frage, ob und wer im klinischen Alltag diesen Bezugspunkt für individuelle Fälle markieren könnte, um eine automatisierte Auswertung zu ermöglichen, bleibt auch nach Sichtung der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt unbeantwortet. Bislang beschreibt nur eine Arbeit die Implementierung eines Systems, welches jeden neu erhobenen Thrombozytenwert mit dem Wert

bei Krankenhausaufnahme als Bezugspunkt verglichen hat [68]. Wurde von diesem Ausgangswert ein mindestens 50%iger Abfall detektiert und war zuvor in das System eingepflegt worden, dass eine Heparin-Therapie erfolgte, meldete das Laborsystem den Benutzern automatisch einen Hinweis. Dieser besagte, dass der Ursache der relativen Thrombozytopenie nachzugehen, die Möglichkeit einer HIT in Betracht zu ziehen und ein hämatologisches Konsil zu erwägen sei [68]. Die Publikation vergleicht in einer retrospektiven Kohortenstudie etwa 1000 PatientInnen vor Einführung der automatisierten Auswertung mit einer ähnlichen Anzahl an PatientInnen, nach Inbetriebnahme des Systems. Nach Einführung des automatisierten Hinweis-Systems wurden signifikant mehr Tests auf HIT-Antikörper initiiert, deren Häufigkeit der Testung um ein Drittel anstieg. Auch wurde signifikant häufiger die Heparintherapie beendet und eine alternative Antikoagulation begonnen, sodass ein Viertel mehr an alternativer Antikoagulation angewendet wurde. Interessant ist, dass sich die Anzahl an nachgewiesenen HIT-Antikörpern zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied [68].

Eine andere Arbeit beschreibt ein weiteres System, welches einen Hinweis generierte, wenn ein Abfall um 50% detektiert wurde oder bei einem Absolutwert von unter 150/nl ein Abfall von 30% auffiel [69]. Auch hier wurde kein fest definierter Bezugspunkt für den 30%igen Abfall definiert. Der automatische Hinweis auf die Thrombozytopenie führte zwar nahezu zu einer Verdopplung der HIT-Diagnostik, aber auch nicht zu einer erhöhten Anzahl an nachgewiesenen HIT Fällen [69]. Eine automatisierte Auswertung der Thrombozytenwerte scheint demnach gegenüber einer klinischen Beobachtung der Thrombozytenzahl im Rahmen der täglichen Visite wider Erwarten nicht überlegen.

Eine mögliche Alternative zu einer automatisierten Auswertung der Thrombozytenzahl stellt ein Konsildienst dar, dessen Expertise helfen kann, einen HIT-Verdacht differenziert zu evaluieren. Einer Publikation zufolge über die Einführung eines „haemostatic and antithrombotic stewardship“, ausgeführt durch eine/n PharmakologIn und eine/n HämatologIn, kann die Anzahl an HIT-ELISA Testungen reduzieren und vor allem auch die Kosten für die alternative Antikoagulation vermindern, da diese nach negativer ELISA Testung schneller wieder abgesetzt werden konnten [70]. Die Ergebnisse des 4T-Scores unterschieden sich nicht bei den PatientInnen, die mit oder ohne Konsildienst behandelt wurden. Die Ergebnisse des Scores scheinen aber offensichtlich anders bewertet worden zu sein.

Der 4T-Score ergab in den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Fällen mit 0-3 Punkten in etwa der Hälfte (53%) eine geringe Wahrscheinlichkeit für die HIT, während 43% der Ergebnisse

eine mittlere Wahrscheinlichkeit (4-5 Punkte) aufwiesen, die für die klinische Entscheidungsfindung eher wenig hilfreich ist. Nur 4% aller PatientInnen zeigten eine hohe Wahrscheinlichkeit (>5 Punkte) für das Vorliegen einer HIT. Ein mittlerer Score korreliert mit einer HIT-Wahrscheinlichkeit von 10-20%, während bei einem hohen 4T-Score die Wahrscheinlichkeit mit bis zu 80% angegeben wird [31], [71]. Der Wert des 4T-Scores besteht demnach darin, dass er ein gutes Instrument ist, um eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie auszuschließen. PatientInnen mit einem mittleren und hohen Score sollten in gleicher Weise eine weitere Diagnostik erfahren.

Der typische nächste Schritt im Rahmen der weiteren Evaluation ist meist ein schnell verfügbarer Test auf HIT-Antikörper. Moderne Tests weisen in der Regel spezifisch Immunglobuline der Klasse IgG nach. Dabei werden häufig Enzyme-linked Immunosorbent-Assays eingesetzt, die Nachweisteknik, die auch in der Einleitung dieser Arbeit detailliert beschrieben und im Rahmen dieser Arbeit klinisch eingesetzt wurde. Darüber hinaus steht mit den Particle Gel ImmunoAssays (Pa-GIA) eine schnellere und weniger aufwändige, aber auch weniger spezifische Nachweismethode zur Verfügung. Bei dieser Technik wird die Patientenprobe mit farbig markierten Kügelchen inkubiert, welche Heparin-PF4-Komplexe tragen. Enthält die Patientenprobe HIT-Antikörper, so binden diese an die Komplexe auf den Kügelchen und diese agglutinieren. Nur nicht agglutinierte Kügelchen können ein Gel passieren, so dass die agglutinierten farbigen Kügelchen makroskopisch sichtbar werden und ein qualitativer Nachweis der Antikörper möglich ist [72], [73]. Eine weitere schnelle Testung auf Antikörper wird mit dem Lateral flow Assay möglich, bei dem sehr kleinen Probenvolumen von Patientenserum durch Kapillaren mit einer festen Phase laufen, in der sich PF4-Komplexe befinden. Formiert sich an den PF4-Komplexen in der festen Phase an einer designierten Stelle eine Bande, ist der Antikörper-Nachweis qualitativ erbracht [72], [73], [74].

Sehr moderne voll automatische Laborsysteme für die haemostaseologische Analyse können auch mit Hilfe von Latex-Immunoassays oder mittels Chemolumineszenz binnen kürzester Zeit HIT-Antikörper nachweisen. Bei den Latex Immunoassays verhindern die HIT-Antikörper gegen Heparin und PF4 die Agglutination von mit PF4 beschichteten Kügelchen und monoklonalen Anti-PF4-Antikörpern [75]. Im Rahmen der Chemolumineszenz führt die Bindung von HIT-Antikörpern an magnetische und mit PF4-Komplexen beladene Partikel über einen zweiten Antikörper zu einem optischen Signal, was automatisch detektiert werden kann [75].

Im Gegensatz zu den ersten beiden Verfahren, die eine hohe negative Prädiktivität haben, sollen die beiden letztgenannten Methoden auch einen hohen positiv-prädiktiven Wert von 80-90%

haben [75]. Damit könnte in Zukunft die bisher nach dem Antikörpernachweis notwendige funktionelle Testung zwar noch nicht entfallen, aber die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIT, bei der die Umstellung auf eine alternative Antikoagulation zwingend notwendig ist, besser vorhersagbar werden. Auch wäre durch die Automatisierung der Diagnostik und damit der Nachweis von HIT-Antikörpern unmittelbar bei Neuauftreten der Indikation zu jeder Tageszeit möglich [76].

Bei unserem Patientengut kam ein kommerzieller HIT ELISA zur Anwendung, der spezifisch die Immunglobuline der Klasse IgG detektieren kann. Der Test hat damit einen hohen negativ prädiktiven Wert, eine HIT ist damit jedoch noch nicht bewiesen. Insgesamt waren bei 14% der getesteten PatientInnen HIT-Antikörper nachweisbar. Bezogen auf alle PatientInnen der Screening Datenbank wurden 1,6% HIT-ELISA positiv getestet. Diese Zahlen machen die Bedeutung dieses Schnelltests deutlich, der in unserer Klinik tagsüber möglich und dessen Resultat nach etwa 4 Stunden verfügbar ist. Damit konnte der HIT-Verdacht schnell und zuverlässig bei 86% der untersuchten PatientInnen ausgeschlossen werden.

Der nächste diagnostische Schritt ist der funktionelle Nachweis, ob die vorhandenen Antikörper gegen den Komplex aus Plättchen-Faktor 4 und Heparin auch in der Lage sind Thrombozyten zu aktivieren und damit das klinische Bild der HIT auszulösen. Dazu liegen uns für diese Arbeit Daten von 66 PatientInnen vor. Diese wurden im Rahmen der ALICIA Studie gesammelt und standen für die vorliegende Arbeit zur Verfügung, so dass hier nicht über sämtliche PatientInnen mit positivem Antikörpernachweis eine Aussage getroffen werden kann [45].

Von den 66 getesteten PatientInnen wurde in 15 Fällen eine HIT diagnostiziert (23 % der Getesteten, 0,3 % aller PatientInnen der Screening Datenbank). Eine HIT positiv getestete Person verstarb, so dass die Letalität der HIT-PatientInnen 7 % (1/15) betrug. Die Angaben zur Inzidenz der HIT sind sehr davon abhängig, welche Patientenpopulation untersucht, welches Heparin -fraktionierte oder unfraktionierte- verwendet und welche Definition einer HIT zugrunde gelegt wurde [77]. Üblicherweise rechtfertigt erst der Nachweis der Thrombozytenaktivierung die Diagnose der HIT [17]. Allerdings wurde in älteren Arbeiten häufig bereits der Antikörpernachweis als Kriterium für die Diagnosestellung einer HIT als ausreichend definiert. Die Anwendung eines IgG-unspezifischen-Antikörpernachweises als diagnostisches Kriterium der HIT hat bei herzchirurgischen PatientInnen eine Inzidenz der Erkrankung von 50 % zur Folge, wogegen die gleiche Population gemäß dem Nachweis der funktionellen Aktivierung nur eine Inzidenz von 20 % aufweist [33]. Wird nur die funktionelle Diagnostik zur Definition der HIT herangezogen, so findet sich bei

orthopädischen PatientInnen, die mit niedermolekularem Heparin behandelt wurden, eine HIT-Inzidenz von 0,9 %, während bei orthopädischen PatientInnen, die unfractioniertes Heparin erhielten, eine Inzidenz von 4,9% nachweisbar war [33].

Grobe Schätzungen der HIT-Inzidenz bei kritisch Kranken geben an, dass die Erkrankung in etwa 0,5 % aller Fälle auftritt [78]. Demnach ist die Inzidenz von 0,3%, die wir in der hier vorliegenden Arbeit ermittelt haben, mit den Ergebnissen anderer Arbeiten vergleichbar. Die Letalität von 7 % (1/15 PatientInnen) ist ebenfalls in etwa mit Angaben aus erheblich größeren Patientenkollektiven vergleichbar. So verstarben in einer Kohorte von mehr als 98 Millionen stationärer PatientInnen etwa 10 % derjenigen mit einer HIT, während die allgemeine Letalität in dieser Population mit 2 % deutlich geringer war [79]. In der Literatur finden sich wenige weitere Angaben zur Letalität von kritisch kranken HIT-PatientInnen, die einen Vergleich mit unseren Daten ermöglichen würden. In älteren Studien war die Konsequenz der HIT-Diagnose zum Teil noch auf das Absetzen des Heparins begrenzt [1], [80]. Jüngere Arbeiten detektieren die Erkrankung sehr früh und nutzen moderne Möglichkeiten der alternativen Antikoagulation. Die in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten PatientInnen erhielten randomisiert eine alternative Antikoagulation mit Argatroban oder Lepirudin. Eine der wenigen Publikationen mit einer vergleichbaren Behandlungssituation berichtet von einer retrospektiv untersuchten Gruppe von 18 PatientInnen mit HIT oder HIT-Verdacht, die entweder mit Argatroban oder Lepirudin behandelt wurde, über eine Letalität von 16% [81].

4.5 Limitationen

Die Auswertung der Thrombozytenzahlen von mehr als 5000 PatientInnen wurde nach einem differenzierten Muster mittels eigens geschriebener Skripte analysiert. Hierbei handelt es sich um ein sogenanntes Interpreter-Skript, das heißt, das Skript wird erst bei der Ausführung in Maschinensprache übersetzt und nicht, wie bei Computerprogrammen üblich, direkt als Maschinen-Code ausgeführt. Dies führt dazu, dass bei handelsüblichen Computern, die in der Universitätsklinik zu Verfügung stehen, die komplette Berechnung bei der zu analysierenden Datenmenge eine enorme Zeit beansprucht.

Unsere Angaben zur absoluten Thrombozytopenie sind darauf beschränkt, dass diese überhaupt detektiert wurde, sie sind aber nicht im zeitlichen Zusammenhang wie Dauer des Abfalles und Zeitpunkt des Ausgangswertes analysiert worden. Für die Diagnostik der HIT, die den thematischen Schwerpunkt dieser Arbeit bildet, ist dies auch nicht von Relevanz. Für ein Verständnis der

Zusammenhänge zwischen absoluter und relativer Thrombozytopenie bei kritisch Kranken wären diese Angaben in weiteren Auswertungen von großem Interesse.

Eine wesentliche Limitation dieser Arbeit ist, dass wir die Gesamtleblichkeit während des Krankenhausaufenthalts der Population nicht darstellen können. Auch eine dezidiertere Darstellung der Thrombozytenzahl und des Krankheitsverlaufes der HIT-positiven PatientInnen wäre wünschenswert, ist jedoch durch das individuelle Einverständnis der im Rahmen der ALICIA-Studie behandelten PatientInnen oder deren Angehörige nicht abgedeckt.

4.6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel die Identifikation von PatientInnen mit Verdacht auf Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 2 in der Intensivmedizin durch die Analyse der Thrombozytenwerte und der Ergebnisse der Diagnostik zu untersuchen.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass relative Thrombozytopenien deutlich seltener sind als absolute. Allerdings treten diese Befunde bei chirurgischen IntensivpatientInnen häufig beide auf. Mit Hilfe einer maschinellen Auswertung können Abfälle der Thrombozytenzahl sehr sensitiv detektiert werden. Die Diagnostik der HIT scheint dadurch allerdings nur quantitativ verändert, jedoch nicht qualitativ verbessert. Auch perioperative Wiederanstiege können durch eine automatisierte Diagnostik sehr sensitiv detektiert werden. Nach aktueller Datenlage scheint die Testung zu diesem Zeitpunkt jedoch wenig aussagekräftig, da auch persistierend niedrige Thrombozytenzahlen mit einer HIT assoziiert sein können.

Einem postoperativen Abfall im Zeitraum vom 5.-10. postoperativen Tag scheint demnach die größte Bedeutung zu zukommen. Dies setzt aber einen Beginn der Heparin-Therapie zum Zeitpunkt der Operation voraus.

Der Verdacht auf eine HIT sollte einen Antikörper-Suchtest zur Folge haben, dessen Wert darin besteht, in einem großen Anteil an Fällen eine HIT sicher ausschließen zu können. In Zukunft können hier möglicherweise automatisierte Labor-Systeme noch schneller und mit höherem prädiktivem Wert Sicherheit bezüglich der Diagnose einer HIT schaffen.

Bei frühzeitiger Anwendung moderner Diagnose- und Therapie-Verfahren scheint die HIT im Vergleich mit Angaben aus der Literatur nicht per se mit einer erhöhten Letalität assoziiert zu sein.

5 Literaturverzeichnis

- [1] J. I. Almeida, R. Coats, T. K. Liem, and D. Silver, "Reduced morbidity and mortality rates of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome," *J. Vasc. Surg.*, vol. 27, no. 2, pp. 309-314; discussion 315-316, Feb. 1998.
- [2] A. Greinacher, P. Eichler, N. Lubenow, H. Kwasny, and M. Luz, "Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range," *Blood*, vol. 96, no. 3, pp. 846-851, Aug. 2000.
- [3] B. E. Lewis *et al.*, "Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia," *Circulation*, vol. 103, no. 14, pp. 1838-1843, Apr. 2001.
- [4] J. Attia, J. G. Ray, D. J. Cook, J. Douketis, J. S. Ginsberg, and W. H. Geerts, "Deep Vein Thrombosis and Its Prevention in Critically Ill Adults," *Arch Intern Med*, vol. 161, no. 10, pp. 1268-1279, Mai 2001.
- [5] M. A. Crowther *et al.*, "Deep venous thrombosis: clinically silent in the intensive care unit," *J Crit Care*, vol. 20, no. 4, pp. 334-340, Dec. 2005.
- [6] M. A. Crowther *et al.*, "Neither baseline tests of molecular hypercoagulability nor D-dimer levels predict deep venous thrombosis in critically ill medical-surgical patients," *Intensive Care Med*, vol. 31, no. 1, pp. 48-55, Jan. 2005.
- [7] C. Kearon, J. A. Julian, M. Math, T. E. Newman, and J. S. Ginsberg, "Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis," *Annals of Internal Medicine*, vol. 128, no. 8, pp. 663-677, 1998.
- [8] K. M. Ho, S. Chavan, and D. Pilcher, "Omission of early thromboprophylaxis and mortality in critically ill patients: a multicenter registry study," *Chest*, vol. 140, no. 6, pp. 1436-1446, Dec. 2011.
- [9] Jack Hirsh, Kenneth A. Bauer, Maria B. Donati, Michael Gould, Meyer M. Samama, and Jeffrey I. Weitz, "Parenteral Anticoagulants American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)," *CHEST Journal*, vol. 133, pp. 141-159, 2008.
- [10] M. Verstraete, "Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins," *Drugs*, vol. 40, no. 4, pp. 498-530, Oct. 1990.
- [11] R. D. Rosenberg, "Role of heparin and heparinlike molecules in thrombosis and atherosclerosis," *Fed. Proc.*, vol. 44, no. 2, pp. 404-409, Feb. 1985.
- [12] S. Akca, P. Haji-Michael, A. de Mendonça, P. Suter, M. Levi, and J. L. Vincent, "Time course of platelet counts in critically ill patients," *Crit. Care Med.*, vol. 30, no. 4, pp. 753-756, Apr. 2002.
- [13] J. Bowers and J. J. Ferguson, "The use of activated clotting times to monitor heparin therapy during and after interventional procedures," *Clin Cardiol*, vol. 17, no. 7, pp. 357-361, Jul. 1994.
- [14] R. A. Esposito, A. T. Culliford, S. B. Colvin, S. J. Thomas, H. Lackner, and F. C. Spencer, "The role of the activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 85, no. 2, pp. 174-185, Feb. 1983.
- [15] D. B. Brieger, K. H. Mak, K. Kottke-Marchant, and E. J. Topol, "Heparin-induced thrombocytopenia," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 31, no. 7, pp. 1449-1459, Jun. 1998.

- [16] K. L. Kaplan, M. J. Broekman, A. Chernoff, G. R. Lesznik, and M. Drillings, "Platelet alpha-granule proteins: studies on release and subcellular localization," *Blood*, vol. 53, no. 4, pp. 604–618, Apr. 1979.
- [17] A. Greinacher, "Heparin-Induced Thrombocytopenia," *New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 3, pp. 252–261, Jul. 2015.
- [18] S. K. Lee, R. Willinsky, and K. Terbrugge, "Dural Sinus Thrombosis Complicated with Heparin Induced Thrombocytopenia and Thrombosis (HITT)," *Interv Neuroradiol*, vol. 8, no. 1, pp. 77–80, Mar. 2002.
- [19] C. K. Arthur, S. J. Grant, W. K. Murray, J. P. Isbister, J. N. Stiel, and C. S. Lauer, "Heparin-associated acute adrenal insufficiency," *Aust N Z J Med*, vol. 15, no. 4, pp. 454–455, Aug. 1985.
- [20] T. E. Warkentin and J. G. Kelton, "A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia," *Am. J. Med.*, vol. 101, no. 5, pp. 502–507, Nov. 1996.
- [21] J. L. Atkinson, T. M. Sundt, F. J. Kazmier, E. J. Bowie, and J. P. Whisnant, "Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis in ischemic stroke," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 63, no. 4, pp. 353–361, Apr. 1988.
- [22] C. Cullinan, C. Doherty, and J. Kellett, "Thrombotic stroke as a complication of heparin-induced thrombocytopenia," *Ir J Med Sci*, vol. 163, no. 6, p. 314, Jun. 1994.
- [23] C. Pohl *et al.*, "Neurologic complications in immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia," *Neurology*, vol. 54, no. 6, pp. 1240–1245, Mar. 2000.
- [24] E. Ling and T. E. Warkentin, "Intraoperative heparin flushes and subsequent acute heparin-induced thrombocytopenia," *Anesthesiology*, vol. 89, no. 6, pp. 1567–1569, Dec. 1998.
- [25] M. P. Mims, P. Manian, and L. Rice, "Acute cardiorespiratory collapse from heparin: a consequence of heparin-induced thrombocytopenia," *Eur. J. Haematol.*, vol. 72, no. 5, pp. 366–369, May 2004.
- [26] C. Giles, "The platelet count and mean platelet volume," *Br. J. Haematol.*, vol. 48, no. 1, pp. 31–37, May 1981.
- [27] A. W. Sloan, "The normal platelet count in man," *Journal of clinical pathology*, vol. 4, no. 1, p. 37, 1951.
- [28] T. E. Warkentin *et al.*, "Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin," *N. Engl. J. Med.*, vol. 332, no. 20, pp. 1330–1335, May 1995.
- [29] T. E. Warkentin and J. G. Kelton, "Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 17, pp. 1286–1292, Apr. 2001.
- [30] F. Kerendi *et al.*, "Impact of Heparin-Induced Thrombocytopenia on Postoperative Outcomes After Cardiac Surgery," *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 84, no. 5, pp. 1548–1555, Nov. 2007.
- [31] G. K. Lo, D. Juhl, T. E. Warkentin, C. S. Sigouin, P. Eichler, and A. Greinacher, "Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 4, no. 4, pp. 759–765, Apr. 2006.
- [32] T. Warkentin and A. Greinacher, "Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia," in *Heparin-induced thrombocytopenia*, 5th ed., New York: Informa Healthcare, 2013, pp. 272–314.

- [33] T. E. Warkentin, J. A. Sheppard, P. Horsewood, P. J. Simpson, J. C. Moore, and J. G. Kelton, "Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia," *Blood*, vol. 96, no. 5, pp. 1703–1708, Sep. 2000.
- [34] C. Pouplard, M. A. May, S. Regina, M. Marchand, J. Fuscuardi, and Y. Gruel, "Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies," *Br. J. Haematol.*, vol. 128, no. 6, pp. 837–841, Mar. 2005.
- [35] T. E. Warkentin, J.-A. I. Sheppard, J. C. Moore, K. M. Moore, C. S. Sigouin, and J. G. Kelton, "Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need?," *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 146, no. 6, pp. 341–346, Dec. 2005.
- [36] A. Greinacher, I. Michels, V. Kiefel, and C. Mueller-Eckhardt, "A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia," *Thromb. Haemost.*, vol. 66, no. 6, pp. 734–736, Dec. 1991.
- [37] B. H. Chong, J. Burgess, and F. Ismail, "The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia," *Thromb. Haemost.*, vol. 69, no. 4, pp. 344–350, Apr. 1993.
- [38] H. L. Wang, C. Aguilera, K. B. Knopf, T.-M. B. Chen, D. M. Maslove, and W. G. Kuschner, "Thrombocytopenia in the intensive care unit," *J Intensive Care Med*, vol. 28, no. 5, pp. 268–280, Oct. 2013.
- [39] K. G. Chamberlain, M. Tong, and D. G. Penington, "Properties of the exchangeable splenic platelets released into the circulation during exercise-induced thrombocytosis," *Am. J. Hematol.*, vol. 34, no. 3, pp. 161–168, Jul. 1990.
- [40] R. P. Thokala, K. Radhakrishnan, A. Anandan, and V. K. Panicker, "Recovery of Platelet Count among Apheresis Platelet Donors," *J Clin Diagn Res*, vol. 10, no. 12, pp. EC01-EC04, Dec. 2016.
- [41] M. I. C. Gyongyossy-Issa, J. Miranda, and D. V. Devine, "Generation of reticulated platelets in response to whole blood donation or plateletpheresis," *Transfusion*, vol. 41, no. 10, pp. 1234–1240, Oktober 2001.
- [42] C. Berry *et al.*, "Overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in surgical ICU patients," *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 213, no. 1, pp. 10-17; discussion 17-18, Jul. 2011.
- [43] D. Juhl, P. Eichler, N. Lubenow, U. Strobel, A. Wessel, and A. Greinacher, "Incidence and clinical significance of anti-PF4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA class in 755 consecutive patient samples referred for diagnostic testing for heparin-induced thrombocytopenia," *Eur. J. Haematol.*, vol. 76, no. 5, pp. 420–426, May 2006.
- [44] T. E. Warkentin, "HIT paradigms and paradoxes," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 9 Suppl 1, pp. 105–117, Jul. 2011.
- [45] T. A. Treschan *et al.*, "Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial," *Crit Care*, vol. 18, no. 5, p. 588, 2014.
- [46] T. W. Rice and A. P. Wheeler, "Coagulopathy in Critically Ill Patients," *Chest*, vol. 136, no. 6, pp. 1622–1630, Dec. 2009.
- [47] J. Thachil and T. E. Warkentin, "How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients?," *Br J Haematol*, p. n/a-n/a, Dezember 2016.
- [48] A. Greinacher and K. Selleng, "Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient," *Hematology*, vol. 2010, no. 1, pp. 135–143, Dec. 2010.

- [49] D. R. Williamson, O. Lesur, J.-P. Tétrault, V. Nault, and D. Pilon, "Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes," *Can J Anaesth*, vol. 60, no. 7, pp. 641–651, Jul. 2013.
- [50] D. R. Williamson *et al.*, "Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: Frequency, risk factors, and outcomes," *Chest*, Jun. 2013.
- [51] F. Stéphan, J. Hollande, O. Richard, A. Cheffi, M. Maier-Redelsperger, and A. Flahault, "Thrombocytopenia in a surgical ICU," *Chest*, vol. 115, no. 5, pp. 1363–1370, May 1999.
- [52] S. D. Hanes, D. A. Quarles, and B. A. Boucher, "Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients," *Ann Pharmacother*, vol. 31, no. 3, pp. 285–289, Mar. 1997.
- [53] A. Esteban *et al.*, "Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study," *JAMA*, vol. 287, no. 3, pp. 345–355, Jan. 2002.
- [54] N. Brogly, P. Devos, N. Boussekey, H. Georges, A. Chiche, and O. Leroy, "Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia," *J. Infect.*, vol. 55, no. 2, pp. 136–140, Aug. 2007.
- [55] D. M. Vandijck, S. I. Blot, J. J. De Waele, E. A. Hoste, K. H. Vandewoude, and J. M. Decruyenaere, "Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection," *Heart Lung*, vol. 39, no. 1, pp. 21–26, Feb. 2010.
- [56] J. N. Katz, K. P. Kolappa, and R. C. Becker, "Beyond thrombosis: the versatile platelet in critical illness," *Chest*, vol. 139, no. 3, pp. 658–668, Mar. 2011.
- [57] S. S. Smyth *et al.*, "Platelet functions beyond hemostasis," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 7, no. 11, pp. 1759–1766, Nov. 2009.
- [58] E. M. Fountain and G. M. Arepally, "Etiology and complications of thrombocytopenia in hospitalized medical patients," *J Thromb Thrombolysis*, pp. 1–8, Jan. 2017.
- [59] L.-A. Linkins *et al.*, "Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines," *Chest*, vol. 141, no. 2 Suppl, p. e495S–530S, Feb. 2012.
- [60] A. Greinacher, S. Alban, M. A. Omer-Adam, W. Weitschies, and T. E. Warkentin, "Heparin-induced thrombocytopenia: a stoichiometry-based model to explain the differing immunogenicities of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and fondaparinux in different clinical settings," *Thromb. Res.*, vol. 122, no. 2, pp. 211–220, 2008.
- [61] T. E. Warkentin, R. J. Cook, V. J. Marder, and A. Greinacher, "Anti-PF4/heparin antibody formation postorthopedic surgery thromboprophylaxis: the role of non-drug risk factors and evidence for a stoichiometry-based model of immunization," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 8, no. 3, pp. 504–512, Mar. 2010.
- [62] S. Selleng *et al.*, "Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 8, no. 1, pp. 30–36, Jan. 2010.
- [63] M. W. Nijsten *et al.*, "Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome," *Critical care medicine*, vol. 28, no. 12, pp. 3843–3846, 2000.
- [64] K. Kaushansky, "Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis," *ASH Education Program Book*, vol. 2009, no. 1, pp. 147–152, 2009.

- [65] B. Wang, J. Nichol, and J. Sullivan, "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 76, no. 6, pp. 628–638, Dec. 2004.
- [66] C. Pouplard *et al.*, "Antibodies to Platelet Factor 4–Heparin After Cardiopulmonary Bypass in Patients Anticoagulated With Unfractionated Heparin or a Low-Molecular-Weight Heparin," *Circulation*, vol. 99, no. 19, pp. 2530–2536, May 1999.
- [67] S. Selleng *et al.*, "Heparin-induced thrombocytopenia in patients requiring prolonged intensive care unit treatment after cardiopulmonary bypass," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 6, no. 3, pp. 428–435, Mar. 2008.
- [68] J. S. Austrian, J. S. Adelman, S. H. Reissman, H. W. Cohen, and H. H. Billett, "The impact of the heparin-induced thrombocytopenia (HIT) computerized alert on provider behaviors and patient outcomes," *J Am Med Inform Assoc*, vol. 18, no. 6, pp. 783–788, 2011.
- [69] J. M. Riggio, M. K. Cooper, B. E. Leiby, J. M. Walenga, G. J. Merli, and J. E. Gottlieb, "Effectiveness of a clinical decision support system to identify heparin induced thrombocytopenia," *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 28, no. 2, pp. 124–131, Aug. 2009.
- [70] B. M. Ritchie, K. W. Sylvester, D. P. Reardon, W. W. Churchill, N. Berliner, and J. M. Connors, "Treatment of heparin-induced thrombocytopenia before and after the implementation of a hemostatic and antithrombotic stewardship program," *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, vol. 42, no. 4, pp. 616–622, Nov. 2016.
- [71] A. Cuker, P. A. Gimotty, M. A. Crowther, and T. E. Warkentin, "Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis," *Blood*, vol. 120, no. 20, pp. 4160–4167, Nov. 2012.
- [72] T. Bakchoul, A. Giptner, A. Najaoui, G. Bein, S. Santoso, and U. J. H. Sachs, "Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 7, no. 8, pp. 1260–1265, Aug. 2009.
- [73] F. Vianello *et al.*, "Comparison of three different immunoassays in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia," *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 53, no. 2, pp. 257–263, Feb. 2015.
- [74] H.-J. Kolde *et al.*, "Multicentric validation of a rapid assay for heparin-induced thrombocytopenia with different specimen types," *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, vol. 25, no. 1, pp. 6–9, Jan. 2014.
- [75] K. Althaus *et al.*, "Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia," *Thrombosis Research*, vol. 131, no. 3, pp. e85–e90, Mar. 2013.
- [76] A. Bankova, Y. Andres, M. P. Horn, L. Alberio, and M. Nagler, "Rapid immunoassays for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: Comparison of diagnostic accuracy, reproducibility, and costs in clinical practice," *PLoS one*, vol. 12, no. 6, p. e0178289, 2017.
- [77] N. Martel, J. Lee, and P. S. Wells, "Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis," *Blood*, vol. 106, no. 8, pp. 2710–2715, Oct. 2005.
- [78] S. Selleng and K. Selleng, "Heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery and critically ill patients," *Thromb Haemost*, vol. 116, no. 5, pp. 843–851, 2016.
- [79] R. Pathak, V. R. Bhatt, P. Karmacharya, M. R. Aryal, and A. A. Donato, "Medical and Economic Burden of Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Retrospective Nationwide Inpatient Sample (NIS) Study," *J Hosp Med*, vol. 12, no. 2, pp. 94–97, Feb. 2017.

- [80] D. E. Wallis, D. L. Workman, B. E. Lewis, L. Steen, R. Pifarre, and J. F. Moran, "Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia," *The American journal of medicine*, vol. 106, no. 6, pp. 629–635, 1999.
- [81] C. H. Dang, V. L. Durkalski, and J. M. Nappi, "Evaluation of Treatment with Direct Thrombin Inhibitors in Patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia," *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, vol. 26, no. 4, pp. 461–468, 2006.

6 Anhang

6.1 Skript zur Erkennung eines Thrombozytenabfalls > 50%

```
thres=0.5
cat(paste("Analyse Decrease of ", thres*100, "%\n", sep=""))

id=sort(unique(data.plt_count.bef_change$ID))
dect.decr<-data.frame(ID=NULL, decr_rerise=NULL, decr_pers=NULL, decr_vag=NULL,
  ht_peak=NULL, pc_peak=NULL, ht_decr=NULL, pc_decr=NULL, ht_decr_duration=NULL,
  pri_key_peak=NULL, pri_key_decr_begin=NULL, pri_key_decr_end=NULL)
begin_ht_decr=NULL
end_ht_decr=NULL

for(j in 1: length(id))
{
  x<-data.plt_count.bef_change[data.plt_count.bef_change$ID==id[j],]
  if(length(x$pri_key)>1)
  {
    x<-x[order(x$hold_time, partial=x$pri_key),]
    for(i in 2: length(x$pri_key))
    {
      pri_key_range_peak<-x$pri_key[1:(i-1)]
      pc_peak<-max(x$plt_count[x$pri_key %in% pri_key_range_peak])
      ht_peak=max(x$hold_time[(x$pri_key %in% pri_key_range_peak) &
        (x$plt_count == pc_peak)])
      pri_key_peak=max(x$pri_key[(x$hold_time==ht_peak) & (x$plt_count == pc_peak)])
      ht_decr=x$hold_time[i]
      pc_decr=x$plt_count[i]

      if(pc_peak>x$plt_count[i]/(1-thres) & ht_decr >= 0 & pc_decr>0)
      {
        if(is.null(begin_ht_decr)) {
          pri_key_decr_begin=x$pri_key[i]
          begin_ht_decr=ht_decr
          begin_ht_peak=ht_peak
          begin_pc_decr=pc_decr
          begin_pc_peak=pc_peak
        }
      }
    }
    else
    {
      if(!is.null(begin_ht_decr))
      {
        end_ht_decr=x$hold_time[i-1]
        pri_key_decr_end<-x$pri_key[i-1]
        if(begin_ht_decr < end_ht_decr)
        {
          decr_pers=TRUE
          decr_rerise=FALSE
          decr_vag=FALSE
        }
      }
    }
  }
}
```

```

        else
        {
            decr_rerise=TRUE
            decr_pers=FALSE
            decr_vag=FALSE
        }
        dect.decr<-rbind(dect.decr, data.frame(ID=id[j],
            decr_rerise=decr_rerise, decr_pers=decr_pers, decr_vag=decr_vag,
            ht_peak=begin_ht_peak, pc_peak=begin_pc_peak,
            ht_decr=begin_ht_decr, pc_decr=begin_pc_decr,
            ht_decr_duration=end_ht_decr-begin_ht_decr,
            pri_key_peak=pri_key_peak, pri_key_decr_begin=pri_key_decr_begin, pri_
            key_decr_end=pri_key_decr_end))
        begin_ht_decr=NULL
        end_ht_decr=NULL
    }
}
if(!is.null(begin_ht_decr))
{
    end_ht_decr=ht_decr
    end_pc_decr=pc_decr
    pri_key_decr_end<-x$pri_key[i]
    if(begin_ht_decr < end_ht_decr)
    {
        decr_rerise=FALSE
        decr_pers=TRUE
        decr_vag=FALSE
    }
else
{
    decr_rerise=FALSE
    decr_vag=TRUE
    decr_pers=FALSE
}
    dect.decr<-rbind(dect.decr, data.frame(ID=id[j],
        decr_rerise=decr_rerise, decr_pers=decr_pers, decr_vag=decr_vag,
        ht_peak=begin_ht_peak, pc_peak=begin_pc_peak,
        ht_decr=begin_ht_decr, pc_decr=begin_pc_decr,
        ht_decr_duration=end_ht_decr-begin_ht_decr, pri_key_peak=pri_key_peak,
        pri_key_decr_begin=pri_key_decr_begin,
        pri_key_decr_end=pri_key_decr_end))
    begin_ht_decr=NULL
    end_ht_decr=NULL
}
}
}

```

6.2 Skript zur Detektion von Charakteristiken verschiedener Gruppen

```

setClass("grpdata",
  representation(
    pat.ID="numeric",
    test.ID="numeric",

```

```

pat.num="numeric",
test.num="numeric",
ages="numeric",
age.mean="numeric",
age.sd="numeric",
age.range="numeric",
male.num="numeric",
male.perc="numeric",
death.icu.ID="numeric",
death.icu.num="numeric",
death.icu.perc="numeric",
hold_time="numeric",
adm_cli="data.frame",
adm_times="data.frame",
disch_reas="data.frame",
elisa.freqdist="data.frame",
fourth.freqdist="data.frame",
decr.decr="data.frame",
decr.decr30.no50id="data.frame",
decr.decr.first="data.frame",
decr.decr.after="data.frame",
peak.all.hold_time="numeric",
peak.rerise.hold_time="numeric",
peak.pers.hold_time="numeric",
peak.all.plt_count="numeric",
peak.rerise.plt_count="numeric",
peak.pers.plt_count="numeric",
decr.all.plt_count="numeric",
decr.rerise.plt_count="numeric",
decr.pers.plt_count="numeric",
decr.all.hold_time="numeric",
decr.rerise.hold_time="numeric",
decr.pers.hold_time="numeric",
decr.freqdist="data.frame",
decr.daydist="data.frame",
decr.daydist.first="data.frame",
elisa="data.frame",
thromb.side.ID="numeric",
thromb.side.num="numeric",
thromb.side.perc="numeric",
cirrhosis.side.ID="numeric",
cirrhosis.side.num="numeric",
cirrhosis.side.perc="numeric",
crf.side.ID="numeric",
crf.side.num="numeric",
crf.side.perc="numeric",
diab_mell.side.ID="numeric",
diab_mell.side.num="numeric",
diab_mell.side.perc="numeric",
heart.side.ID="numeric",
heart.side.num="numeric",
heart.side.perc="numeric",
malign.side.ID="numeric",

```

```

malign.side.num="numeric",
malign.side.perc="numeric",
thromb.main.ID="numeric",
thromb.main.num="numeric",
thromb.main.perc="numeric",
cirrhosis.main.ID="numeric",
cirrhosis.main.num="numeric",
cirrhosis.main.perc="numeric",
crf.main.ID="numeric",
crf.main.num="numeric",
crf.main.perc="numeric",
diab_mell.main.ID="numeric",
diab_mell.main.num="numeric",
diab_mell.main.perc="numeric",
heart.main.ID="numeric",
heart.main.num="numeric",
heart.main.perc="numeric",
malign.main.ID="numeric",
malign.main.num="numeric",
malign.main.perc="numeric",
diagnose="data.frame",
ecmo.ID="numeric",
ecmo.num="numeric",
ecmo.perc="numeric",
firstadm.ID="numeric",
firstadm.num="numeric",
hipa.all.ID="numeric",
hipa.all.num="numeric",
hipa.all.perc="numeric",
hipa.pos.ID="numeric",
hipa.pos.num="numeric",
hipa.pos.perc="numeric",
hipa.neg.ID="numeric",
hipa.neg.num="numeric",
hipa.neg.perc="numeric",
hipa.marg.ID="numeric",
hipa.marg.num="numeric",
hipa.marg.perc="numeric"
))

```

```

setMethod("initialize", "grpdata", function(.Object, ID) {
  .Object@test.ID<-sort(ID)
  .Object@pat.ID<-unique(sort(.Object@test.ID))

  .Object@pat.num<-length(.Object@pat.ID)
  .Object@test.num<-length(.Object@test.ID)

  .Object@ages<-data.main$age[data.main$ID %in% .Object@pat.ID]
  .Object@age.mean<-mean(.Object@ages)
  .Object@age.sd<-sd(.Object@ages)
  .Object@age.range<-range(.Object@ages)

  .Object@male.num<-length(data.main$ID[(data.main$ID %in% .Object@pat.ID) &

```

```

    (data.main$gender==0)])
.Object@male.perc<-round(.Object@male.num/.Object@pat.num*100)

.Object@hold_time<-round(as.numeric(difftime(data.side$disch_date_icu[data.side$ID
  %in% .Object@pat.ID],data.side$adm_date_icu[data.side$ID %in%
  .Object@pat.ID],units="days"))

.Object@death.icu.ID<-.Object@pat.ID[.Object@pat.ID %in%
  data.side$ID[data.side$disch_date_icu==data.side$disch_date_uk &
  data.side$disch_reas=="Tod"]]
.Object@death.icu.num<-length(.Object@death.icu.ID)
.Object@death.icu.perc<-round(.Object@death.icu.num/.Object@pat.num*100)

.Object@thromb.side.ID<-unique(data.diagn.side$ID[(data.diagn.side$ICD %in%
  data.def.thrombosis$ICD) & (data.diagn.side$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@thromb.side.num<-length(.Object@thromb.side.ID)
.Object@thromb.side.perc<-round(.Object@thromb.side.num/.Object@pat.num *100)

.Object@thromb.main.ID<-unique(data.diagn.main$ID[(data.diagn.main$ICD %in%
  data.def.thrombosis$ICD) & (data.diagn.main$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@thromb.main.num<-length(.Object@thromb.main.ID)
.Object@thromb.main.perc<-round(.Object@thromb.main.num/.Object@pat.num *100)

.Object@crf.side.ID<-unique(data.diagn.side$ID[(data.diagn.side$ICD %in%
  data.def.crf$ICD) & (data.diagn.side$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@crf.side.num<-length(.Object@crf.side.ID)
.Object@crf.side.perc<-round(.Object@crf.side.num/.Object@pat.num *100)

.Object@crf.main.ID<-unique(data.diagn.main$ID[(data.diagn.main$ICD %in%
  data.def.crf$ICD) & (data.diagn.main$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@crf.main.num<-length(.Object@crf.main.ID)
.Object@crf.main.perc<-round(.Object@crf.main.num/.Object@pat.num *100)

.Object@cirrhosis.side.ID<-unique(data.diagn.side$ID[(data.diagn.side$ICD %in%
  data.def.cirrhosis$ICD) & (data.diagn.side$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@cirrhosis.side.num<-length(.Object@cirrhosis.side.ID)
.Object@cirrhosis.side.perc<-round(.Object@cirrhosis.side.num/.Object@pat.num *100)

.Object@cirrhosis.main.ID<-unique(data.diagn.main$ID[(data.diagn.main$ICD %in%
  data.def.cirrhosis$ICD) & (data.diagn.main$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@cirrhosis.main.num<-length(.Object@cirrhosis.main.ID)
.Object@cirrhosis.main.perc<-round(.Object@cirrhosis.main.num/.Object@pat.num *100)

.Object@diab_mell.side.ID<-unique(data.diagn.side$ID[(data.diagn.side$ICD %in%
  data.def.diab_mell$ICD) & (data.diagn.side$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@diab_mell.side.num<-length(.Object@diab_mell.side.ID)
.Object@diab_mell.side.perc<-round(.Object@diab_mell.side.num/.Object@pat.num *100)

.Object@diab_mell.main.ID<-unique(data.diagn.main$ID[(data.diagn.main$ICD %in%
  data.def.diab_mell$ICD) & (data.diagn.main$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@diab_mell.main.num<-length(.Object@diab_mell.main.ID)

```

```

.Object@diab_mell.main.perc<-round(.Object@diab_mell.main.num/.Object@pat.num *100)

.Object@heart.side.ID<-unique(data.diagn.side$ID[(data.diagn.side$ICD %in%
  data.def.heart$ICD) & (data.diagn.side$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@heart.side.num<-length(.Object@heart.side.ID)
.Object@heart.side.perc<-round(.Object@heart.side.num/.Object@pat.num *100)

.Object@heart.main.ID<-unique(data.diagn.main$ID[(data.diagn.main$ICD %in%
  data.def.heart$ICD) & (data.diagn.main$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@heart.main.num<-length(.Object@heart.main.ID)
.Object@heart.main.perc<-round(.Object@heart.main.num/.Object@pat.num *100)

.Object@malign.side.ID<-unique(data.diagn.side$ID[(data.diagn.side$ICD %in%
  data.def.malign$ICD) & (data.diagn.side$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@malign.side.num<-length(.Object@malign.side.ID)
.Object@malign.side.perc<-round(.Object@malign.side.num/.Object@pat.num *100)

.Object@malign.main.ID<-unique(data.diagn.main$ID[(data.diagn.main$ICD %in%
  data.def.malign$ICD) & (data.diagn.main$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@malign.main.num<-length(.Object@malign.main.ID)
.Object@malign.main.perc<-round(.Object@malign.main.num/.Object@pat.num *100)

.Object@ecmo.ID<-unique(data.ops$ID[(data.ops$OPS %in% data.def.ecmo$OPS) &
  (data.ops$ID %in% .Object@pat.ID)])
.Object@ecmo.num<-length(.Object@ecmo.ID)
.Object@ecmo.perc<-round(.Object@ecmo.num/.Object@pat.num*100)

.Object@firstadm.ID<-unique(.Object@pat.ID[.Object@pat.ID %in%
  data.main$ID[data.main$number_intake==1]])
.Object@firstadm.num<-length(.Object@firstadm.ID)
.Object@firstadm.ID<-unique(.Object@pat.ID[.Object@pat.ID %in%
  data.main$ID[data.main$number_intake==1]])
.Object@firstadm.num<-length(.Object@firstadm.ID)
.Object@adm_times<-data.frame(adm_times=NULL,num=NULL,perc=NULL)

.Object@elisa.freqdist<-data.frame(freq=NULL,num=NULL)
.Object@fourt.freqdist<-data.frame(freq=NULL,num=NULL)

.Object@dect.decr<-dect.decr[dect.decr$ID %in% .Object@pat.ID,]
.Object@dect.decr30.no50id<-dect.decr30.no50id[dect.decr30.no50id$ID %in%
  .Object@pat.ID,]

.Object@peak.all.hold_time<-.Object@dect.decr$ht_peak
.Object@peak.rerise.hold_time<-
  .Object@dect.decr$ht_peak[.Object@dect.decr$decr_rerise==T]
.Object@peak.pers.hold_time<-
  .Object@dect.decr$ht_peak[.Object@dect.decr$decr_pers==T]

.Object@peak.all.plt_count<-.Object@dect.decr$pc_peak
.Object@peak.rerise.plt_count<-
  .Object@dect.decr$pc_peak[.Object@dect.decr$decr_rerise==T]

```

```

. Object@peak.pers.plt_count<-
. Object@decr.decr$pc_peak[. Object@decr.decr$decr_pers==T]

. Object@decr.all.plt_count<-. Object@decr.decr$pc_decr
. Object@decr.rerise.plt_count<-
. Object@decr.decr$pc_decr[. Object@decr.decr$decr_rerise==T]
. Object@decr.pers.plt_count<-
. Object@decr.decr$pc_decr[. Object@decr.decr$decr_pers==T]

. Object@decr.all.hold_time<-. Object@decr.decr$ht_decr
. Object@decr.rerise.hold_time<-
. Object@decr.decr$ht_decr[. Object@decr.decr$decr_rerise==T]
. Object@decr.pers.hold_time<-
. Object@decr.decr$ht_decr[. Object@decr.decr$decr_pers==T]

. Object@decr.decr.first<-
  data.frame(ID=NULL, decr_rerise=NULL, decr_pers=NULL, decr_vag=NULL, ht_peak=NULL,
    pc_peak=NULL, ht_decr=NULL, pc_decr=NULL, ht_decr_duration=NULL, pri_key_peak=NULL,
    pri_key_decr_begin=NULL, pri_key_decr_end=NULL)

. Object@decr.decr.after<-data.frame(ID=NULL, decr_rerise=NULL, decr_pers=NULL,
  decr_vag=NULL, ht_peak=NULL, pc_peak=NULL, ht_decr=NULL, pc_decr=NULL,
  ht_decr_duration=NULL, pri_key_peak=NULL, pri_key_decr_begin=NULL,
  pri_key_decr_end=NULL)
id<-unique(. Object@decr.decr$ID)
for(i in 1:length(id))
{
  tmp<- . Object@decr.decr[. Object@decr.decr$ID==id[i], ]
  if(length(tmp$ID)>1)
    . Object@decr.decr.after<-rbind(. Object@decr.decr.after, tmp[2:length(tmp$ID), ])
  . Object@decr.decr.first<-rbind(. Object@decr.decr.first, tmp[1, ])
}

. Object@decr.freqdist<-data.frame(freq=NULL, num=NULL)
. Object@decr.daydist<-data.frame(day=NULL, num=NULL)
. Object@decr.daydist.first<-data.frame(day=NULL, num=NULL)
. Object@elisa<-data.elisa[data.elisa$ID %in% . Object@pat.ID, ]

. Object@adm_cli<-data.frame(cli=NULL, num=NULL)
. Object@disch_reas<-data.frame(disch_reas=NULL, num=NULL, perc=NULL)
ds.elisa.freqdist.ID<-data.frame(ID=NULL, num=NULL)
ds.fourt.freqdist.ID<-data.frame(ID=NULL, num=NULL)
ds.decr.freqdist.ID<-data.frame(ID=NULL, num=NULL)

. Object@diagnose<-data.frame(diagn=c("thrombosis", "crf", "cirrhosis",
  "diab_mell", "heart", "malign"),
  side.num=c(length(. Object@thromb.side.ID), length(. Object@crf.side.ID),
    length(. Object@cirrhosis.side.ID), length(. Object@diab_mell.side.ID),
    length(. Object@heart.side.ID), length(. Object@malign.side.ID)),
  side.perc=numeric(6),
  main.num=c(length(. Object@thromb.main.ID), length(. Object@crf.main.ID),
    length(. Object@cirrhosis.main.ID), length(. Object@diab_mell.main.ID), length(. Obje
    ct@heart.main.ID), length(. Object@malign.main.ID)),

```

```

    main.perc=numeric(6),
    sum.num=numeric(6),
    sum.perc=numeric(6)
  )
  .Object@diagnose$side.perc=round(.Object@diagnose$side.num/.Object@pat.num*100)
  .Object@diagnose$main.perc=round(.Object@diagnose$main.num/.Object@pat.num*100)
  .Object@diagnose$sum.num=main.num=c(length(union(.Object@thromb.main.ID,
    .Object@thromb.side.ID)),length(union(.Object@crf.main.ID,.Object@crf.side.ID))
,
  length(union(.Object@cirrhosis.main.ID,.Object@cirrhosis.side.ID)),
  length(union(.Object@diab_mell.main.ID,.Object@diab_mell.side.ID)),
  length(union(.Object@heart.main.ID,.Object@heart.side.ID)),
  length(union(.Object@malign.main.ID,.Object@malign.side.ID)))
  .Object@diagnose$sum.perc=round(.Object@diagnose$sum.num/.Object@pat.num*100)

  .Object@hipa.all.ID<-unique(.Object@pat.ID[.Object@pat.ID %in% data.hipa$ID])
  .Object@hipa.all.num<-length(.Object@hipa.all.ID)
  .Object@hipa.all.perc<-round(.Object@hipa.all.num/.Object@pat.num*100)

  .Object@hipa.neg.ID<-unique(.Object@pat.ID[.Object@pat.ID %in%
    data.hipa$ID[data.hipa$hipa=="negativ"]])
  .Object@hipa.neg.num<-length(.Object@hipa.neg.ID)
  .Object@hipa.neg.perc<-round(.Object@hipa.neg.num/.Object@hipa.all.num*100)

  .Object@hipa.pos.ID<-unique(.Object@pat.ID[.Object@pat.ID %in%
    data.hipa$ID[data.hipa$hipa=="positiv"]])
  .Object@hipa.pos.num<-length(.Object@hipa.pos.ID)
  .Object@hipa.pos.perc<-round(.Object@hipa.pos.num/.Object@hipa.all.num*100)

  .Object@hipa.marg.ID<-unique(.Object@pat.ID[.Object@pat.ID %in%
    data.hipa$ID[data.hipa$hipa=="grenzwertig"]])
  .Object@hipa.marg.num<-length(.Object@hipa.marg.ID)
  .Object@hipa.marg.perc<-round(.Object@hipa.marg.num/.Object@hipa.all.num*100)

  if(length(ID)>0)
  {

    for (i in 1:length(ID))
      ds.decr.freqdist.ID<-rbind(ds.decr.freqdist.ID,data.frame(ID=ID[i],num=
        length(dect.decr$ID[dect.decr$ID==ID[i]])))
    for(i in 1:max(ds.decr.freqdist.ID$num))
      .Object@decr.freqdist<-rbind(.Object@decr.freqdist,data.frame(freq=i,num=length
        (ds.decr.freqdist.ID$ID[ds.decr.freqdist.ID$num==i])))

    ht_decr_raw<-dect.decr$ht_decr[dect.decr$ID %in% ID]
    ht_decr<-sort(unique(ht_decr_raw))
    if(length(ht_decr)>0)
    for(i in 1:length(ht_decr))
      .Object@decr.daydist<-rbind(.Object@decr.daydist,data.frame(day=ht_decr[i],
        num=length(ht_decr_raw[ht_decr_raw == ht_decr[i]])))

    rid<-unique(ID)
    ht_decr_raw=numeric(length(rid))

```

```

for(i in 1:length(rid))
{
  temp.dect.decr<-dect.decr[dect.decr$ID==id[i],]
  ht_decr_raw[i]=temp.dect.decr$ht_decr[1]
}

ht_decr_raw<-.Object@dect.decr.first$ht_decr
ht_decr<-sort(unique(ht_decr_raw))
if(length(ht_decr)>0)
for(i in 1:length(ht_decr))
  .Object@decr.daydist.first<-rbind(.Object@decr.daydist.first,
  data.frame(day=ht_decr[i],num=length(.Object@dect.decr.first$ht_decr
  [.Object@dect.decr.first$ht_decr == ht_decr[i]])))

for (i in 1:length(ID))
  ds.elisa.freqdist.ID<-rbind(ds.elisa.freqdist.ID,data.frame
  (ID=ID[i],num=length(data.elisa$ID[data.elisa$ID==ID[i]])))
for(i in 1:max(ds.elisa.freqdist.ID$num))
  .Object@elisa.freqdist<-rbind(.Object@elisa.freqdist,data.frame
  (freq=i,num=length(ds.elisa.freqdist.ID$ID[ds.elisa.freqdist.ID$num==i]))
  )

for (i in 1:length(ID))
  ds.fourt.freqdist.ID<-rbind(ds.fourt.freqdist.ID,data.frame(ID=ID[i],
  num=length(data.4t$ID[data.4t$ID==ID[i]])))
for(i in 1:max(ds.fourt.freqdist.ID$num))
  .Object@fourt.freqdist<-rbind(.Object@fourt.freqdist,data.frame
  (freq=i,num=length(ds.fourt.freqdist.ID$ID[ds.fourt.freqdist.ID$num==i]))
  )

adm_cli<-unique(data.side$adm_kli[data.side$ID %in% .Object@pat.ID])
for( i in 1:length(adm_cli))
  .Object@adm_cli<-rbind(.Object@adm_cli, data.frame(cli=adm_cli[i],
  num=length(data.side$adm_kli[(data.side$adm_kli==adm_cli[i]) &
  (data.side$ID %in% .Object@pat.ID)]),perc=round(length(data.side$adm_kli
  [(data.side$adm_kli==adm_cli[i]) & (data.side$ID %in%
  .Object@pat.ID)]/length(.Object@pat.ID)*100)))
  .Object@adm_cli<-.Object@adm_cli[rev(order(.Object@adm_cli$num)),]

disch_reas<-unique(data.side$disch_reas[data.side$ID %in% .Object@pat.ID])
for( i in 1:length(disch_reas))
  .Object@disch_reas<-rbind(.Object@disch_reas,
data.frame(disch_reas=disch_reas[i],
  num=length(data.side$disch_reas[(data.side$disch_reas==disch_reas[i]) &
  (data.side$ID %in%
  .Object@pat.ID)]),perc=round(length(data.side$disch_reas
  [(data.side$disch_reas==disch_reas[i]) & (data.side$ID %in%
  .Object@pat.ID)]/length(.Object@pat.ID)*100)))
  .Object@disch_reas<-.Object@disch_reas[rev(order(.Object@disch_reas$num)),]

adm_times<-unique(data.side$number_intake[data.side$ID %in% .Object@pat.ID])

```

```

    for(i in 1: length(adm_times))
      .Object@adm_times<-rbind(.Object@adm_times,
data.frame(adm_times=adm_times[i],
            num=length(data.side$number_intake[(data.side$number_intake==adm_times[i]
) &
            (data.side$ID %in% .Object@pat.ID)]),perc=round(
            length(data.side$number_intake[(data.side$number_intake==adm_times[i]) &
            (data.side$ID %in% .Object@pat.ID)])/
            length(.Object@pat.ID)*100)))
      .Object@adm_times<- .Object@adm_times[order(.Object@adm_times$adm_times),]
  }
  .Object
})

```

6.3 Skript zur Gruppenzuordnung der 8 relevantesten Gruppen

```

ds.all<-new("grpdata", ID=data.main$ID)
ds.50.all<-new("grpdata", ID=data.main$ID[data.main$thr_decr_50==1 |
      data.main$thr_decr_50_24h==1 | data.main$thr_vag==1])
ds.50.all.first.dayzo<-new("grpdata", ID=id.decr.first.dayzo)
ds.50.rerise.first.dayzo<-new("grpdata",
      ID=intersect(ds.50.all.first.dayzo@pat.ID, ds.50.rerise@pat.ID))
ds.50.pers.first.dayzo<-new("grpdata",
      ID=intersect(ds.50.all.first.dayzo@pat.ID, ds.50.pers@pat.ID))
ds.50.all.first.daynozo<-new("grpdata", ID=id.decr.first.daynozo)
ds.50.rerise.first.daynozo<-new("grpdata",
      ID=intersect(ds.50.all.first.daynozo@pat.ID, ds.50.rerise@pat.ID))
ds.50.pers.first.daynozo<-new("grpdata",
      ID=intersect(ds.50.all.first.daynozo@pat.ID, ds.50.pers@pat.ID))

```

7 Danksagung

Hiermit möchte ich den nachstehenden Personen einen besonderen Dank ausdrücken, ohne deren Hilfe die Promotionsschrift niemals zu Stande gekommen wäre:

Zunächst geht mein Dank an Herrn Prof. Kienbaum für die Überlassung des Themas und seiner konstruktiven Kritik im Rahmen des Projektes und der Promotionsschrift; ebenso Fr. PD Dr. Meyer-Treschan. Sie hat das Projekt „ALICIA“ aufgebaut, betreut, ausgewertet und schließlich veröffentlicht. Weiter hat sie im Rahmen meiner Promotion in unzähligen persönlichen Gesprächen für einen bereichernden Austausch gesorgt, sowie mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten geweckt und gefördert.

Auch gilt mein außerordentlicher Dank Fr. Renate Babian, die mich im Rahmen ihrer Tätigkeit als study nurse der Klinik für Anästhesiologie bei der Erhebung der sehr umfangreichen Daten im großen Umfang unterstützt hat. Hr. Dr. Wolfgang Kaisers hat mich im Rahmen des Projektes mit der Programmiersprache „R“ vertraut gemacht, ohne die die automatisierte Auswertung nicht möglich gewesen wäre.

Auch Hr. Dr. Kockel und seinem Team der Medizin-Controlling möchte ich für die Überlassung der retrospektiven Datenerhebung danken.

Abschließend möchte ich meiner Familie, meinen Freunden und insbesondere meiner Frau Sarah Andrea Kemper für die Begleitung und Unterstützung des gesamten Projektes danken.