

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

Einfluss von Argatroban auf das endogene Thrombinpotenzial
bei kritisch kranken Patienten und die Überwachung der Therapie

Dissertation

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

vorgelegt von

Annika Hermes

2019

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

gez.:

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

Erstgutachter: PD Dr. med. Martin Beiderlinden

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Norbert Gattermann

Zusammenfassung

Argatroban ist ein direkter synthetischer Thrombininhibitor, der bei Patienten mit gesicherter und bei Verdacht auf Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) als Antikoagulanzen eingesetzt wird. Die Standard-Ausgangsdosierung beträgt $2 \mu\text{g/kg/min}$. Bei kritisch kranken Patienten mit Multiorganversagen konnte eine Dosierung von $0,2 \mu\text{g/kg/min}$ als suffiziente Startdosis nachgewiesen werden (1). Unklar bleibt, inwieweit bei diesen Patienten eine veränderte Hämodynamik oder Pathologien des Gerinnungssystems Einfluss auf die Argatrobanempfindlichkeit haben, also warum so geringe Dosierungen effektiv sind. Die Erhebung alternativer Gerinnungstests könnte hier möglicherweise Aufschluss geben, warum bei kritisch Kranken eine zehnfach geringere Startdosis ausreichend ist. Besonders die Thrombingenerierung und das damit erfasste endogene Thrombinpotenzial (ETP) liefern dazu Ansatzpunkte. *Ex vivo* Ergebnisse lassen erwarten, dass das ETP die erhöhte Argatrobanempfindlichkeit bei kritisch kranken Patienten erklären könnte, da eine verminderte Thrombingenerierung bei schwerwiegenden Thrombozytopenien und -pathien beschrieben wurde (2–4). Auch bei gesunden Probanden wurde dosisabhängig ein vermindertes ETP unter Argatroban nachgewiesen (5, 6). Die europäische Konsensus Konferenz empfiehlt die aPTT, um den antikoagulatorischen Effekt einer Argatrobantherapie zu monitorieren (7). Die Grundlage dieser Empfehlung sind Studien an nicht kritisch kranken Patienten oder gesunden Probanden (8).

In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Frage untersucht, welche Bedeutung das ETP bei kritisch kranken Patienten hat, die mit Argatroban behandelt werden und ob es eine Erklärung für die geringen Dosierungen von Argatroban bei kritisch Kranken liefert. Außerdem wurde untersucht, welcher der geeignetste Monitoringparameter für die Antikoagulation mit Argatroban bei kritisch kranken Patienten ist.

Im Rahmen der multizentrischen „nichtinterventionellen Beobachtungsstudie zur Evaluierung des Einflusses von Argatroban auf Koagulationsparameter unter Feldbedingungen (ARGNIS 01)“ wurden im Studienzentrum Osnabrück 19 Patienten, die mit Argatroban behandelt wurden, zusätzlich zu den routinemäßigen Gerinnungskontrollen 9,5 ml Citratblut entnommen. Von diesen 19 Patienten konnten 67 Proben ausgewertet werden. Es wurden verschiedene Gerinnungs-Monitoringparameter (die Thrombingenerierung (ETP, ETPPeak und ETPttPeak), aPTT, ECAT, PiCT, PT) und die Plasmaspiegel des Argatrobans bestimmt. Berechnet wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient (ρ) für den jeweiligen Gerinnungstest mit den Argatrobanplasmaspiegeln.

Sowohl das ETP mit $\rho = -0,218$ ($p = 0,077$), als auch die aPTT mit $\rho = 0,167$ ($p = 0,176$) korrelierten nicht mit den Plasmaspiegeln des Argatrobans. Für die ECAT zeigte sich eine deutliche Korrelation von $\rho = 0,749$ ($p < 0,001$). Sowohl das ETPPeak ($\rho = -0,314$, $p = 0,010$), als auch die PT ($\rho = -0,324$, $p = 0,008$) korrelierten mäßig negativ mit den Argatrobanplasmaspiegeln. Für ETPttPeak ($\rho = 0,438$, $p < 0,001$) und PiCT ($\rho = 0,383$, $p = 0,001$) ergab sich eine mäßige Korrelation.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass die Bestimmung des ETP die erhöhte Empfindlichkeit von kritisch kranken Patienten gegenüber Argatroban nicht erklären kann. Auch die aPTT, welches der empfohlene Monitoringparameter ist, zeigt in unserer Untersuchung keine Korrelation mit den Plasmaspiegeln von Argatroban. Die beste Korrelation mit den Argatrobanplasmaspiegeln wies die ECAT auf.

Weitere Studien sind nötig, um die erhöhte Argatrobanempfindlichkeit von kritisch Kranken zu beleuchten und um alternative Monitoringverfahren zu etablieren.

Abstract

Argatroban is a direct synthetic thrombin inhibitor that is used as anticoagulant on patients with secured or suspected heparin induced thrombozytopenia. The standard dosage is $2\text{ }\mu\text{g/kg/min}$. In case of critically ill patients with multiple organ failure a dosage of $0.2\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ has been proven to be a sufficient starting dosage (1). It remains unclear why a lower dosage is effective for these patients and to what extent a changed hemodynamic or pathologies of the coagulation system influence the sensitivity to argatroban. The data collection of alternative coagulation tests could potentially explain why a starting dosage of $0.2\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ is sufficient for critically ill patients. The thrombin generation and the endogenous thrombinpotential (ETP) were shown to be promising monitoring parameters that might explain the lower starting dosage. Results of *ex vivo* experiments support the expectations that ETP could explain the greater sensitivity to argatroban for critically ill patients, because a diminished thrombin generation with severe thrombozytopenia and -pathies has been described (2–4). Furthermore, healthy subject groups also showed a diminished ETP dependent on the argatroban dosage (5, 6). The European Consensus Conference recommends the activated partial thromboplastin time (aPTT) to monitor the anticoagulation effect of a therapy with argatroban (7). The bases of this recommendation are studies on not critically ill patients or healthy subject groups (8).

This study focused on the question which significance the ETP has for critically ill patients who are treated with argatroban and whether the ETP can explain the lower effective dosage of argatroban for critically ill patients. In addition, it was analyzed which monitoring parameter is most appropriate for the argatroban-induced anticoagulation for critically ill patients.

In the multicentered study in Osnabrück termed “*nichtinterventionelle Beobachtungsstudie zur Evaluierung des Einflusses von Argatoban auf Koagulationsparameter unter Feldbedingungen* (ARGNIS 01)” blood samples of 9.5 ml citrate blood were taken additionally to the routinely coagulation tests from 19 patients who were treated with argatroban. 67 samples of these 19 patients were analysed. Different monitoring parameters (thrombin generation (ETP, ETP-Peak, ETPttPeak), aPTT, ECAT, PiCT, PT) and the plasma level of the argatroban were determined.

The Spearman correlation coefficient (ρ) between the argatroban plasma level and each particular coagulation test was calculated. The ETP with $\rho = -0.218$ ($p = 0.077$) as well as aPTT with $\rho = 0.167$ ($p = 0.176$) did not correlate with the plasma levels of argatroban. ECAT showed a clear correlation of $\rho = 0.749$ ($p < 0.001$). ETPPeak ($\rho = -0.314$, $p = 0.010$) as well as PT ($\rho = -0.324$, $p = 0.008$) correlated moderately negative with the argatroban plasma levels. ETPttPeak ($\rho = 0.438$, $p < 0.001$) and PiCT ($\rho = 0.383$, $p = 0.001$) showed a moderate correlation.

The results of this study show that the measurement of ETP cannot explain the higher sensitivity of critically ill patients to argatroban. The recommended monitoring parameter aPTT does not show any correlation with the plasma level of argatroban whereas the ECAT showed the best correlation with the plasma level of argatroban in our study.

Further studies are necessary to investigate the greater sensitivity of critically ill patients to argatroban and to establish alternative reliable monitoring methods.

Abkürzungsverzeichnis

APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	(engl. <i>acute respiratory distress syndrom</i>), akutes Lungenversagen
AUC	<i>area under the curve</i>
CRRT	(engl. <i>continuous renal replacement therapy</i>), kontinuierliche Nierenersatztherapie
ECAT	Ecarinzeit
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ETP	endogenes Thrombinpotenzial
ETP Peak	maximaler Thrombinumsatz
ETPttPeak	Zeit bis zum Erreichen des maximalen Thrombinumsatzes
HIPA Test	Heparin induzierter Plättchenaktivierungs-Test
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
NMH	niedermolekulares Heparin
PF4	Plättchenfaktor 4
PiCT	Prothrombinase-induzierte Gerinnungszeit
PT	Prothrombinzeit
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
UFH	unfraktioniertes Heparin

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1. Hämostase	1
1.1.1. Plasmatische Gerinnung	2
1.1.2. Gerinnungshemmung	3
1.2. Heparine	4
1.2.1. Unfraktioniertes Heparin	4
1.2.2. Niedermolekulare Heparine	5
1.3. Antikoagulation bei kritisch kranken Patienten	5
1.4. Heparin-induzierte Thrombozytopenie	6
1.5. Argatroban bei kritisch kranken Patienten	9
1.6. Monitoring der Antikoagulation mit Argatroban bei kritisch kranken Patienten	10
1.7. Das endogene Thrombinpotenzial (ETP)	13
1.7.1. Bestimmung des endogenen Thrombinpotenzials	14
1.7.2. Die Thrombingenerierungskurve und ihre Parameter	15
2. Fragestellung	17
3. Material und Methoden	18
3.1. Allgemeines	18
3.1.1. Studiendesign	18
3.1.2. Beteiligte Kliniken	18
3.2. Material	20
3.3. Methoden	21
3.3.1. Kriterien zur Verdachtsdiagnose einer HIT	21
3.3.2. Laboruntersuchungen und Antikoagulation bei klinischem Verdacht auf eine HIT	22
3.3.3. Probenverarbeitung im Studienzentrum	22
3.3.4. Probenverarbeitung im Zentrallabor	22
3.3.5. Gerinnungsanalysen	23

3.3.6. Statistik	25
4. Ergebnisse	26
4.1. Korrelation der ETP, ETPPeak und ETPttPeak mit den Argatrobanplasmaspiegeln	28
4.2. Korrelation der aPTT, ECAT, PiCT und PT mit den Argatrobanplasmaspiegeln	28
4.3. Ergebnisübersicht	28
5. Diskussion	32
5.1. Die Bedeutung des endogenen Thrombinpotenzials	32
5.2. Die Bedeutung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit . . .	34
5.3. Die Bedeutung der Ecarinzeit	35
5.4. Die Bedeutung der HIT bei kritisch kranken Patienten	36
5.5. Limitation der Studie	37
6. Schlussfolgerungen	38
Literaturverzeichnis	39
A. Anhang	45
A.1. Dokumentationsbogen	46
A.2. Einverständniserklärungen	73
Danksagung	76

1. Einleitung

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) ist eine Antikörper-vermittelte, unerwünschte Arzneimittelreaktion. Patienten mit einer HIT haben ein Ungleichgewicht des hämostatischen Systems, da es bei der HIT durch Thrombozytenaktivierung und -verbrauch zu einer Thrombopenie und der Gefahr von Thrombosen kommt. Um diese Situation adäquat zu behandeln, ist eine alternative Antikoagulation notwendig. Dazu steht mit Argatroban ein direkter Thrombininhibitor zur Verfügung, dessen Effektivität üblicherweise mittels Bestimmung der aPTT überwacht wird.

Bei kritisch Kranken gibt es zwei relevante Befunde:

- Argatroban kann in erheblich niedrigeren Dosierungen eingesetzt werden, als bei nicht kritisch Kranken.
- die aPTT scheint nicht gut mit den Argatroban-Plasmaspiegeln zu korrelieren.

In der vorliegenden Arbeit soll daher untersucht werden, ob bei kritisch kranken Patienten das endogene Thrombinpotenzial eine Erklärung für den geringen Dosisbedarf liefert und ob alternative Messverfahren besser mit dem Argatroban-Plasmaspiegel korrelieren, als die aPTT.

Die Einleitung beschreibt die wesentlichen Grundlagen des hämostatischen Systems und die möglichen Messverfahren zur Therapieüberwachung.

1.1. Hämostase

Das hämostatische System dient zum Schutz vor Blutungen und Thrombosen. An einer funktionsfähigen Hämostase sind eine intakte Gefäßwand, eine ausreichende

Anzahl funktionsfähiger Thrombozyten und eine intakte plasmatische Gerinnung beteiligt. Bei einer Gefäßverletzung kommt es zu einer Vasokonstriktion und die Thrombozyten bilden einen Thrombus. Dieser wird durch Fibrin gefestigt, welches von der plasmatischen Gerinnung gebildet wird, sodass die Gefäßverletzung behoben werden kann.

In einem intakten Gefäßsystem wird ständig Fibrin gebildet, welches durch das fibrinolytische System wieder aufgelöst wird. Beide Systeme, das gerinnungsfördernde und das gerinnungshemmende, stehen normalerweise in einem funktionellem Gleichgewicht (9).

1.1.1. Plasmatische Gerinnung

Das System der plasmatischen Gerinnung besteht aus dem endogenen und dem exogenen Aktivierungsweg, sowie der gemeinsamen Endstrecke, welche die Bildung des Prothrombinaktivators bis zur Fibrinbildung umfasst (Abb. 1.1) (9). Die meisten Gerinnungsfaktoren sind normalerweise nicht aktiv. Bei der exogenen Aktivierung nach Gefäßverletzungen bildet der *tissue factor* auf Phospholipidoberflächen von Thrombozyten mit dem im Blut vorhandenen Faktor VIIa und Calcium einen Komplex. Dieser Komplex aktiviert die Faktoren VII, IX und X, was zur Bildung geringer Mengen an Thrombin führt. Dieses Thrombin reicht aus, um die Faktoren V, VIII, IX, X und XI zu aktivieren und in einer positiven Rückkopplungsschleife genug Thrombin für die Thrombusbildung freizusetzen. Die endogene Aktivierung beginnt mit der Kontaktaktivierung von Faktor XII. Dieser Aktivierungsweg scheint jedoch nur auf externen oder internen Fremdoberflächen eine Rolle zu spielen (10).

Die Faktoren Xa und Va bilden mit Phospholipiden und Calcium einen weiteren Komplex, der Prothrombin zu Thrombin umwandelt. Thrombin aktiviert nicht nur die Faktoren V, VIII, IX, X und XI, sondern wandelt auch Fibrinogen in Fibrin um. Außerdem aktiviert es Faktor XIII, welcher Fibrin stabilisiert, indem Fibrinfäden miteinander vernetzt werden.

Thrombin fördert auch die Thrombozytenaggregation, sodass das Thrombozytenaggregat und das vernetzte Fibrin einen stabilen Thrombus bilden.

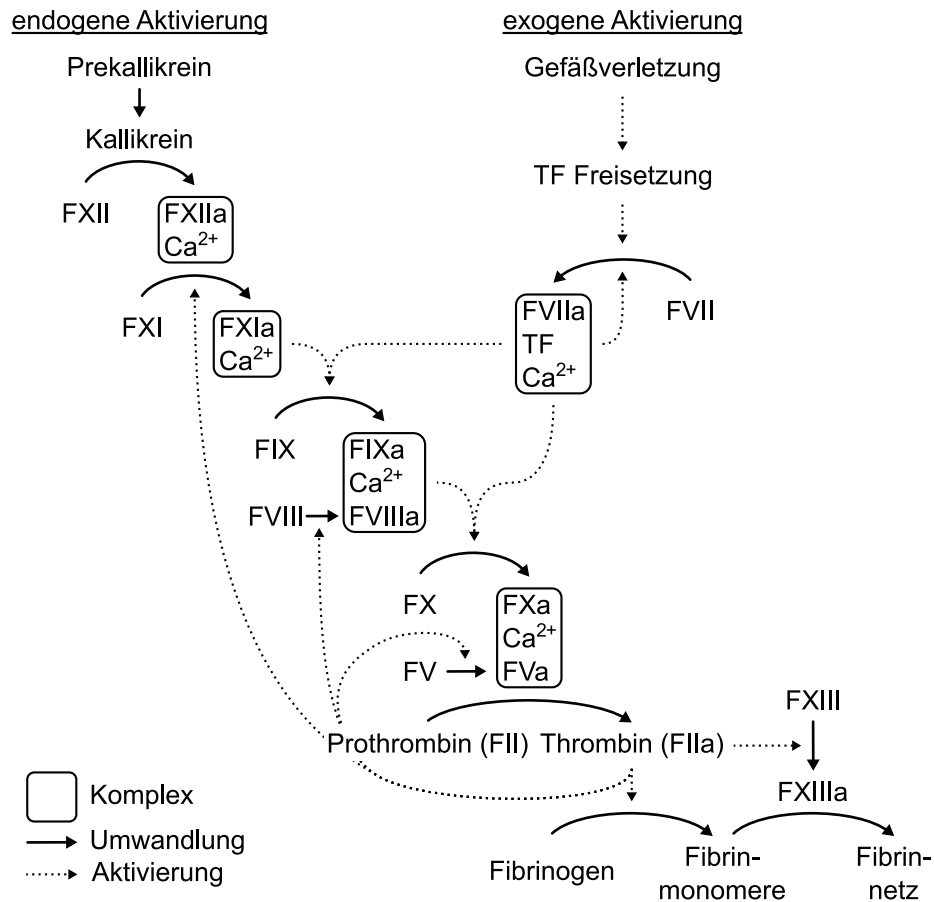


Abb. 1.1.: Übersicht der Blutgerinnungskaskade.

1.1.2. Gerinnungshemmung

Um eine überschießende Gerinnung mit der Folge von Thrombosen und Embolien zu vermeiden, wirken rückgekoppelte Hemmfaktoren mäßigend auf das System. Daneben gibt es das fibrinolytische System (Abb. 1.2), welches bereits entstandenes Fibrin wieder spalten kann.

Für die Fibrinolyse verantwortlich ist das Plasmin. Plasmin entsteht aus Plasminogen, welches durch verschiedene Faktoren im Blut, im Gewebe und im Harn zu Plasmin aktiviert werden kann. Fibrinspaltprodukte hemmen die Thrombinbildung und die Fibrinpolymerisierung, sodass die Fibrinolyse nicht durch Bildung von weiteren Gerinnseln gestört wird.

Das wichtigste Thromboseschutzprotein ist das Antithrombin III. Antithrombin

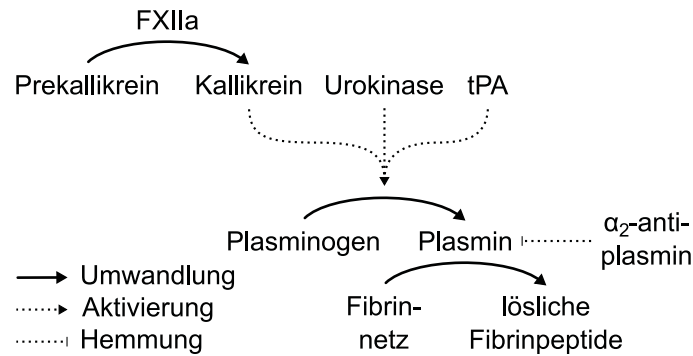


Abb. 1.2.: Vereinfachte Übersicht des fibrinolytischen Systems.

III bildet mit Thrombin und den Faktoren IXa, Xa, XIa und XIIa Komplexe und hemmt damit deren Protease-Aktivität. Wesentlich verstärkt wird diese Hemmung durch Heparin, welches aus basophilen Granulozyten und aus Mastzellen freigesetzt wird, sowie durch heparinähnliche Glykosaminoglykane des Endothels oder injiziertes Heparin.

1.2. Heparine

Heparine sind die am häufigsten verwendeten antithrombotischen Medikamente. Heparine sind chemisch durch ihre Sulfatgruppen saure Mucopolysaccharide. Sie wirken, indem sie die Reaktionsgeschwindigkeit der Hemmung der Protease-Aktivität durch Antithrombin an den Faktoren IIa und Xa dosisabhängig steigern.

1.2.1. Unfraktioniertes Heparin

Unfraktioniertes Heparin ist ein Molekülgemisch mit einem Molekulargewicht von 5000 bis 30000 Dalton. Das therapeutisch verfügbare Heparin wird aus Schweinedarmmukosa oder Rinderlunge gewonnen. Da es im Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert wird, muss die Gabe parenteral erfolgen. Der Abbau erfolgt durch Hydrolyse. Unfraktioniertes Heparin hemmt die Gerinnungsfaktoren IIa und Xa in gleichem Maße.

1.2.2. Niedermolekulare Heparine

Neben den unfractionierten Heparinen werden auch niedermolekulare, fraktionierte Heparine angewendet. Niedermolekulare Heparine sind eine heterogene Gruppe von Substanzen, welche jeweils ein eigenes charakteristisches pharmakologisches Profil aufweisen. Das Molekulargewicht liegt bei 4000 bis 9000 Dalton. Die Metabolisierung der niedermolekularen Heparine erfolgt in der Leber durch Desulfatierung und Polymerisierung. Bei einer Niereninsuffizienz kann es zu einer erheblichen Verlängerung der Halbwertszeit kommen.

Niedermolekulare Heparine weisen im Gegensatz zu unfractionierten Heparinen kürzere Monosaccharidketten auf, die dadurch zu einer höheren Faktor Xa-Hemmung führen. Die direkte Thrombinhemmung ist hingegen vermindert.

1.3. Antikoagulation bei kritisch kranken Patienten

Kritisch kranke Patienten gelten als Hochrisikopatienten für tiefe Beinvenenthrombosen und Thromboembolien (11). Patientenbezogen variiert die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen von 22% bis zu 80% (12). Deshalb erhalten kritisch kranke Patienten regelhaft eine medikamentöse Thromboseprophylaxe.

Chirurgische Patienten, besonders unfallchirurgische und orthopädische Patienten, haben im Vergleich zu internistischen Patienten ein höheres Thromboserisiko. Dies lässt sich durch die zugrundeliegenden Erkrankungen, Verletzungen und die chirurgischen Maßnahmen erklären. Hinzu kommen thrombogene Interventionen, wie zum Beispiel zentralvenöse Katheter, Immobilisation, mechanische Beatmung und gegebenenfalls eine Sepsis (11, 12). Als präventive Maßnahmen stehen sowohl medikamentöse, als auch physikalische Maßnahmen zur Verfügung (13).

Randomisierte klinische Studien und Metaanalysen über die letzten 30 Jahre haben gezeigt, dass eine primäre Thromboseprophylaxe die Inzidenz von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien senkt (14). Es konnte gezeigt werden, dass die Rate der Todesfälle von 30% bei Patienten mit Lungenembolien, die keine Thromboseprophylaxe erhalten hatten, auf 2% bei den Fällen mit Behandlung reduziert werden konnte (14). Zur Vermeidung von Thrombosen und

Embolien konnte die Wirksamkeit sowohl für unfraktioniertes Heparin als auch für niedermolekulare Heparine gezeigt werden (11, 15–17).

Der erwünschten antikoagulatorischen Wirkung der Heparine zur Verminderung und Therapie von Thrombosen stehen als unerwünschte Arzneimittelwirkungen Blutungen und das Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie gegenüber.

1.4. Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) ist eine Antikörper-vermittelte, unerwünschte Arzneimittelreaktion, die mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Komplikationen vergesellschaftet ist (18). Diese thrombembolischen Ereignisse, die sowohl venös, als auch arteriell auftreten, können lebensbedrohlich sein. Aufgrund der häufigen Verwendung von Heparinen zur Thromboseprophylaxe und antikoagulatorischen Therapie ist die HIT eine wichtige, medikamentös ausgelöste Thrombozytopenie (19).

Die Leitsymptome Thrombozytopenie und Thrombose sind nicht spezifisch für eine HIT. Jedoch treten bei einer HIT bestimmte Befundkonstellationen auf, die wichtige Hinweise auf diese Erkrankung liefern.

1.) Zeitpunkt der Thrombozytopenie:

Typischerweise tritt der Thrombozytenabfall zwischen dem 5. und 14. Tag nach Beginn der Heparintherapie auf. Eine Thrombozytopenie kann bei vorher stattgehabter Gabe von Heparin, beziehungsweise bei Vorhandensein der spezifischen Antikörper, auch unmittelbar mit Beginn der Heparin-gabe auftreten (20). In 30% der HIT-Fälle ereignet sich ein thrombembolisches Ereignis vor dem Thrombozytenabfall (18).

2.) Ausmaß des Thrombozytenabfalls:

Die Thrombozytopenie bei der HIT ist durch einen abrupten Abfall von ungefähr 50% von einem individuellen Ausgangswert charakterisiert. Damit kann bei einer HIT die absolute Thrombozytenzahl vergleichsweise hoch sein. Sehr niedrige Werte von $< 20/\text{nl}$ sprechen eher gegen eine HIT.

Die Diagnose HIT sollte anhand von klinischen Kriterien und laborchemischen Ergebnissen gestellt werden. Die Inzidenz der HIT variiert zwischen den verschiedenen Patientengruppen. Die höchste Inzidenz für HIT wurde bei Patienten mit einem *cardiac assist device*, die unfractioniertes Heparin erhalten hatten, beobachtet (7–10%) (21). Mit einer Inzidenz von 3–5% wurde die HIT am zweithäufigsten bei Patienten nach orthopädischen Operationen beobachtet (22). Frauen haben ein höheres Risiko als Männer, eine HIT zu entwickeln und Patienten, die ein großes Trauma erleiden, haben im Vergleich zu Patienten, die ein kleines Trauma erleiden, ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer HIT (7). Desweiteren ist das Auftreten einer HIT auch heparinspezifisch. Das Risiko für eine HIT liegt bei der Therapie mit niedermolekularem Heparin im Vergleich zu unfractioniertem Heparin nur bei 10% (23), weil die kleineren niedermolekularen Heparine weniger immunogen sind.

Die Pathophysiologie der HIT erklärt sich wie folgt: Heparin bindet an den Plättchenfaktor 4 (PF4), einem Chemokin, das von Megakaryozyten produziert wird. PF4 ändert bei Bindung mit Heparin seine Konfiguration, sodass ein Komplex entsteht, der als Antigen detektiert werden kann, und gegen den die HIT-Antikörper entstehen. Diese HIT-Antikörper binden wiederum an die Komplexe aus PF4 und Heparin und an die spezifischen Fc-Rezeptoren γ IIa auf der Thrombozytenmembran und induzieren durch Vernetzung eine intravaskuläre Thrombozytenaktivierung. Die Thrombozyten wiederum setzen prothrombotische Mikropartikel frei, welche ihrerseits die Produktion von Thrombin fördern. Thrombin ist der entscheidende plasmatische Faktor für den prokoagulatorischen Zustand bei der HIT.

Die Diagnose der HIT oder der Verdacht auf eine HIT erfordert eine sofortige Umstellung von Heparin auf ein alternatives Antikoagulanz, um thrombembolische Komplikationen zu verhindern (24). Drei Medikamente waren als Antikoagulanzen bei HIT zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der vorliegenden Arbeit in Deutschland zugelassen: Danaparoid, Lepirudin und Argatroban.

Danaparoid

Danaparoid ist ein Antikoagulanz, das aus drei verschiedenen Glykosaminoglykanen, dem Heparansulfat, dem Dermatansulfat und dem Chondroitinsulfat, besteht

(25). Danaparoid hemmt die Gerinnung durch die Inaktivierung von Faktor Xa in Verbindung mit Antithrombin. Es wird renal eliminiert. Bei der Anwendung von Danaparoid sollte die Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung um 30% reduziert werden (26). Verglichen mit der Halbwertszeit von 18,4 Stunden bei Gesunden verlängert sich die Halbwertszeit bei niereninsuffizienten Patienten auf 30,8 Stunden (27). Ein erhöhtes Blutungsrisiko bei niereninsuffizienten kritisch kranken Patienten wurde für Danaparoid ebenfalls beschrieben (28).

Lepirudin

Lepirudin ist ein rekombinant hergestelltes Hirudin. Es ist ein direkter irreversibler Thrombininhibitor. Auch Lepirudin wird renal eliminiert. Je nach Einschränkung der Nierenfunktion ist eine erhebliche Dosisreduktion von Lepirudin (> 90%) notwendig (26). Bei 40–70% der Patienten kann Lepirudin Antikörper induzieren, welche die renale Elimination verhindern, wodurch sich die Halbwertszeit verlängert (29). Es wurde über schwere Blutungskomplikationen bei kardiochirurgischen Patienten berichtet, die bei akutem Nierenversagen ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren benötigten und aufgrund einer bestehenden HIT mit Lepirudin antikoaguliert wurden (30). Lepirudin wurde im Jahr 2012 vom Hersteller aus ökonomischen Gründen vom Markt genommen.

Argatroban

Argatroban ist ein synthetisches Derivat der Aminosäure L-Arginin. Es ist eine niedermolekulare Substanz mit einem Molekulargewicht von 526,66 Dalton. Argatroban ist ein direkter synthetischer reversibler Thrombininhibitor (Faktor IIa). Es wirkt sowohl an freiem als auch an fibrin gebundenen Thrombin. Damit wird das wichtigste Enzym der Blutgerinnung inhibiert. Die Halbwertszeit wird mit 45 Minuten angegeben. Argatroban erreicht bei kontinuierlicher intravenöser Applikation den *steady state* 1 bis 3 Stunden nach Beginn der Gabe (31). Die Metabolisierung erfolgt in der Leber über CYP_{3A4/5}. Haupteliminationsweg ist die biliäre Exkretion (> 65%), 12% werden unverändert ausgeschieden. Argatroban ist seit Juni 2005 in Deutschland bei Patienten mit Verdacht auf und bei gesicherter HIT zugelassen.

1.5. Argatroban bei kritisch kranken Patienten

Die meisten Patienten, bei denen der Verdacht auf eine HIT besteht, sind kritisch kranke Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden müssen. Intensivpatienten entwickeln in 30–50% der Fälle eine Thrombozytopenie aufgrund ihrer Erkrankungen, wie zum Beispiel einer Sepsis oder einer Blutung. Nur für ungefähr 0,5% der Intensivpatienten lässt sich laborchemisch eine HIT nachweisen (32).

Zusätzlich zu ihrer schweren Grunderkrankung weisen Intensivpatienten mehrere Komorbiditäten auf, am häufigsten die Niereninsuffizienz (7). Deswegen besteht für Argatroban ein Vorteil gegenüber Lepirudin oder Danaparoid bei kritisch kranken Patienten.

Die Argatroban-*Clearance* wird durch eine Nierenfunktionseinschränkung wenig beeinflusst (33). Bei einer Leberfunktionseinschränkung muss jedoch mit einer deutlichen Verlängerung der Argatrobanwirkung gerechnet werden. Laut Fachinformation wird eine Dosisreduktion auf eine Anfangsdosis von 0,5 µg/kg/min bei eingeschränkter Leberfunktion empfohlen.

Eine erschwerte Dosisanpassung für Argatroban wurde wiederholt bei intensivpflichtigen Patienten mit akutem Leber- oder Nierenversagen beobachtet. Patienten mit Dialyse nach kardiochirurgischen Eingriffen benötigten wesentlich niedrigere Dosierungen zum Erreichen des Zielbereichs der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Die mittlere Infusionsrate lag bei diesen Patienten mit 0,06 bis 0,12 µg/kg/min deutlich unter der empfohlenen Dosierung (34). Bei kritisch kranken Patienten mit Multiorganversagen und der Diagnose HIT oder mit dem Verdacht auf HIT konnte eine Dosierung von 0,2 µg/kg/min als sichere und effiziente Anfangsdosierung zur Antikoagulation nachgewiesen werden, entgegen zu der zum Zeitpunkt der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit empfohlenen Startdosierung von 2 µg/kg/min (1). Mittlerweile wird bei Intensivpatienten gemäß Fachinformation eine Startdosierung von 0,5 µg/kg/min empfohlen (35).

Einzelfallberichte unterstützen die Beobachtung einer erhöhten Argatrobanempfindlichkeit bei temporär eingeschränkter hepatischer und renaler Funktion. Ein signifikanter Effekt der renalen Funktion auf die Argatrobandosierung wurde auch

bei HIT Patienten mit hepatischer Dysfunktion beschrieben. Patienten mit einem erhöhtem Gesamt-Bilirubin $> 1,5$ mg/dl oder erhöhten Transaminasen > 100 IU/l benötigten bei gleichzeitig vorliegender Nierenfunktionsstörung (Serum-Kreatinin $> 1,3$ mg/dl) deutlich niedrigere Argatrobandosierungen (36). Eine ungewöhnlich lange aPTT und damit die Notwendigkeit einer Dosisanpassung wurde in prospektiven Studien bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen beschrieben (37). Obwohl die laborchemischen Parameter keinen Hinweis auf eine renale oder hepatische Dysfunktion gaben, war eine Dosisreduktion bei diesen Patienten notwendig.

In einer prospektiven Studie bei kritisch kranken Patienten mit der Diagnose HIT oder dem Verdacht auf HIT, die ein akutes Nierenversagen entwickelt hatten, wurde Argatroban als Antikoagulanz zum kontinuierlichen Nierenersatzverfahren getestet. Zur Identifizierung kritisch kranker Patienten wurden zwei in der Intensivmedizin übliche *Scores* erhoben: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) und *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II). Kritisch krank und ein Multiorganversagen wurde mit einem Minimum SAPS *Score* von 30 Punkten definiert. Für beide *Scores* wurde eine starke negative Korrelation im Bezug auf die Argatrobandosierung beobachtet. Je „kranker“ die Patienten waren, desto höhere Punktzahlen erreichten sie in beiden *Scores* und desto niedriger war die benötigte Argatrobandosierung zum Erreichen der Ziel-aPTT (38).

1.6. Monitoring der Antikoagulation mit Argatroban bei kritisch kranken Patienten

Patienten mit einer diagnostizierten oder vermuteten HIT benötigen aufgrund der hohen Thrombosegefahr immer eine therapeutische Antikoagulation mit einem alternativen Antikoagulanz. Um eine therapeutische Antikoagulation durchzuführen ohne gleichzeitig das Blutungsrisiko zu erhöhen, ist ein engmaschiges Monitoring der Argatrobanwirkung unerlässlich, zumal bei Überdosierung ein spezifisches Antidot fehlt.

Aktivierte partielle Thromboplastzeit (aPTT)

Die europäische Konsensus-Konferenz empfiehlt die aPTT, um den antikoagulatorischen Effekt einer Argatrobantherapie bei Patienten mit dem Verdacht auf eine HIT oder mit einer nachgewiesenen HIT zu monitoren (7). Diese Empfehlung beruht allerdings auf Studien an gesunden Probanden (8).

Die Messung der aPTT hat den Vorteil, dass sie in allen Kliniken verfügbar und die Interpretation der Messwerte den Behandelnden sehr geläufig ist. Die aPTT beschreibt die Zeit von der Zugabe von Calcium und Phospholipiden bis zur Fibrinpolymerisation nach intrinsischer Aktivierung der Gerinnung (39). Die aPTT umfasst das intrinsische System und wird bei Verminderung der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), V, VIII, IX, X, XI, XII und Fibrinogen sowie Präkallikrein und *high molecular weight kininogen* verlängert gemessen (39).

Ecarinzeit (ECAT)

Als alternativer Monitoringparameter steht die Ecarinzeit zur Verfügung. Mehrere verschiedene Autoren beschreiben die ECAT als geeignet zum Monitoring der Therapie mit direkten Thrombininhibitoren (40–42).

Ecarin ist eine Metalloprotease und wird aus dem Gift der Schlange *Echis carinatus* gewonnen. Es ist unabhängig von Calcium, Phospholipiden und Faktor V (43). Ecarin verwandelt Prothrombin in Meizothrombin, welches im weiteren die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert. Meizothrombin besitzt eine hohe Affinität gegenüber Thrombininhibitoren. In Abhängigkeit von der Konzentration des Thrombininhibitors im Plasma ist die Zeit, bis nicht gebundenes Meizothrombin Fibrinogen in Fibrin verwandeln kann, verlängert. Das heißt, dass die Ecarinzeit proportional zur Konzentration des Thrombininhibitors in der Probe ist (43). Die Ecaringerinnungszeit ist deshalb eine schnelle Methode für die Bestimmung spezifischer Thrombinhemmer wie Hirudin oder Argatroban. Da die Bindung von Meizothrombin an Antithrombin durch Heparin nicht beeinflusst wird, kann die Methode auch zur Bestimmung von Thrombininhibitoren in Gegenwart von Heparin verwendet werden (44).

Prothrombinase-induzierte Gerinnungszeit (PiCT)

Als eine weitere Alternative bietet sich die Prothrombinase-induzierte Gerinnungszeit an. Dieser Gerinnungstest ist sensitiv für Faktor Xa und Faktor IIa Inhibitoren (45). Allerdings wird er beeinflusst durch Defizite von Faktor II, Faktor V oder Fibrinogen, wie auch durch Lupus Antikoagulanzen (43).

Die Bestimmung der Prothrombinase-induzierten Gerinnungszeit beruht auf der Aktivierung der Gerinnung mit Hilfe einer definierten Menge des Faktors Xa, Phospholipiden und einem spezifischen Faktor-V-Aktivator aus dem Gift der Russell-Viper. Während der Inkubationsphase aktiviert der Faktor-V-Aktivator Faktor V, welches die Bildung des Prothrombinase-Komplexes nach der Rekalzifizierung ermöglicht, ohne abhängig von der endogenen Thrombin-vermittelten Aktivierung des Faktors V zu sein. Letztlich konvertiert Prothrombin zu Thrombin (45). Antikoagulanzen können die Prothrombinase-induzierte Gerinnungszeit verlängern, indem sie Faktor Xa oder Faktor IIa inhibieren, abhängig von ihrer Konzentration in der Probe (43). Für Argatroban wurde eine hohe Sensitivität des Testes und eine beinahe lineare Dosis-Antwortkurve gefunden (45).

Prothrombinzeit (PT)

Die Prothrombinzeit ist auch bekannt unter dem Synonym Quick-Test. Die Prothrombinzeit beschreibt die Zeit von der Reagenzzugabe bis zur Fibrinpolymerisation. Die Prothrombinzeit umfasst die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, X und Fibrinogen (39). Die Prothrombinzeit wird in Sekunden gemessen und in Prozent umgerechnet. Die Bestimmung der Prothrombinzeit wird besonders zur Überwachung der Behandlung mit Vitamin K-abhängigen oralen Antikoagulanzen eingesetzt. Die Bestimmung der PT ist flächendeckend vorhanden und wird routinemäßig in allen Laboren bestimmt. Unter Argatroban kommt es regelmäßig zu einer Verminderung des Quick-Wertes, wodurch gegebenenfalls ein Monitoring der Therapie möglich werden könnte.

Dosisbedarf bei kritisch Kranken

Wie bereits erläutert, ist der Dosisbedarf bei kritisch Kranken deutlich reduziert. Es bleibt unklar, warum kritisch kranke Patienten im Vergleich zu gesunden deutlich niedrigere Argatrobandosierungen und -konzentrationen benötigen, um den gewünschten therapeutischen Zielbereich zu erreichen, worauf also die erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Argatroban in kritischen Krankheitszuständen basiert.

Einen Hinweis auf die erhöhte Empfindlichkeit kritisch kranker Patienten könnte eventuell die Thrombingenerierung und das damit erfasste endogene Thrombinpotenzial (ETP) geben. Eine verminderte Thrombingenerierung wurde bei schwerwiegenden Thrombozytopenien ($< 50000 \mu\text{l/l}$), wie auch bei der Glanzmann oder Bernard-Soulier Thrombopathie beschrieben (2–4). Außerdem konnte *ex vivo* bei gesunden Probanden nachgewiesen werden, dass Argatroban dosisabhängig das ETP vermindert (5, 6, 46).

Diese *ex vivo* Ergebnisse lassen erwarten, dass das endogene Thrombinpotenzial die erhöhte Argatroban-Empfindlichkeit bei kritisch kranken Patienten erklären könnte.

1.7. Das endogene Thrombinpotenzial (ETP)

Das exogene und das endogene Gerinnungssystem münden beide in der Aktivierung des Faktors X, der die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin katalysiert. Nach Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa durch den Komplex aus *tissue factor* und Faktor VIIa werden zunächst nur geringe Mengen an Thrombin gebildet. Diese Menge ist nicht ausreichend, die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin in großem Maß zu bewirken. Thrombin selbst kann über die Aktivierung weiterer Gerinnungsfaktoren seine eigene Bildung stark amplifizieren. Durch Anlagerung von Gerinnungsfaktoren an die Thrombozytenoberfläche im Rahmen der Bildung des Prothrombinase-Komplexes sind Blutplättchen ebenfalls an der Thrombinbildung beteiligt. Thrombin bewirkt durch die Abspaltung von Fibrinopeptiden vom Fibrinogen die Bildung von Fibrinmonomeren, aus welchen sich der Gerinnungsthrombus zusammensetzt. Die Gesamtmenge des auf einen Stimulus

hin gebildeten Thrombins gibt also indirekt Aufschluss über die Stärke der Gerinnungsbereitschaft. Aber Thrombin katalysiert nicht nur seine eigene Bildung über positive *Feedback*-Schleifen, es inhibiert auch seine eigene Bildung über die Interaktion mit Thrombomodulin. Durch die Bindung an Thrombomodulin geht die prokoagulatorische Funktion von Thrombin verloren (47). Thrombin wird wieder inaktiviert, größtenteils durch Antithrombin. Ferner wirken die Proteine S und C modulierend auf die Thrombinbildung. Eine Abweichung der Menge inhibierender Faktoren im Plasma hat ebenfalls Einfluss auf die Menge generierten Thrombins.

Die Bestimmung des endogenen Thrombinpotenzials (ETP) ist eine Methode, die das Endergebnis all dieser Interaktionen zwischen den verschiedenen Proteasen erfasst und wird als Parameter betrachtet, der die tatsächliche Thrombingenerierung am besten widerspiegelt (47).

Es wird vermutet, dass das ETP ein zuverlässigerer Marker für die Funktion des Gerinnungssystems ist als die Messung der Gerinnungszeiten (48). Zum Zeitpunkt der Gerinnungsbildung sind erst circa 5% des gesamten Thrombins gebildet, sodass die konventionellen Gerinnungszeiten die restlichen 95% des Thrombins nicht erfassen (47).

In den letzten Jahren konnte durch die Messung des ETP gezeigt werden, je mehr Thrombosen entstehen, desto mehr Thrombin wird generiert und je weniger Thrombin entsteht, desto weniger entstehen Thrombosen.(48).

1.7.1. Bestimmung des endogenen Thrombinpotenzials

Technisch benötigt jede Bestimmung des ETP zwei Messungen aus demselben Plasma (49). Zur Messung des ETP wird eine Citratplasma-Probe mit *tissue factor* (TF) und Calciumionen versetzt, wodurch der Gerinnungsprozess gestartet wird. Als Aktivator wird TF verwendet, um den physiologischen Bedingungen möglichst nahe zu kommen (47). In einem zweiten Testansatz, welcher zur Kalibration dient, wird die gleiche Citratplasma-Probe mit Calciumionen und einer bekannten Menge an α_2 -Makroglobulin-Thrombin versetzt, sodass für diesen Testansatz die Substratumwandlungs-Aktivität bekannt ist (49). α_2 -Makroglobulin-

Thrombin ist eine Form von Thrombin, welche nicht durch andere Plasma-Protease-Inhibitoren inhibiert werden kann (49).

Die Bildung und anschließende Inaktivierung des Thrombins werden in beiden Testansätzen verfolgt, indem der Umsatz eines fluorogenen Substrates mit einem Fluorometer bestimmt wird. Das Substrat ist spezifisch für Thrombin, bindet jedoch mit geringer Affinität an Thrombin und wird langsam umgesetzt, sodass andere thrombinabhängige Reaktionen nicht inhibiert werden und es nicht während der Thrombingenerierung verbraucht wird (48).

Die Umwandlung des fluorogenen Substrates in der Mess-Kurve entsteht durch die Thrombingenerierung nach dem Start des Gerinnungsprozesses. Im Gegensatz dazu wird in der Kalibrations-Kurve ein konstanter Umsatz des Substrates durch das zugegebene α_2 -Makroglobulin-Thrombin gemessen (49).

Zur Korrektur von *inner-filter effects* und physiologisch unwirksamen α_2 -Makroglobulin-Thrombin-Komplexen wird die Kalibrationskurve mit Hilfe eines Algorithmus von Hemker *et al.* (50) vom Gesamtsignal subtrahiert (47), sodass die Thrombingenerierungskurve entsteht.

1.7.2. Die Thrombingenerierungskurve und ihre Parameter

Aus der Thrombingenerierungskurve können die Geschwindigkeit, die Menge des gebildeten Thrombins und die Zeiten bis zum Beginn, beziehungsweise bis zum Maximum der Thrombinbildung abgebildet werden (51). Ein Beispiel eines Thrombogramms zeigt Abb. 1.3.

Während der *lag-time*, die auch Initiationsphase genannt wird, wird noch kein Thrombin gebildet (4), sodass damit die Zeit bis zur Bildung des ersten Thrombins angegeben wird. Weitere Parameter, die mit dieser Methode erhoben werden können, sind: 1.) ETPttPeak: die Zeit bis zum Erreichen des höchsten Thrombinumsatzes, 2.) ETPPeak: der maximale Thrombinumsatz, 3.) ETP: das endogene Thrombinpotenzial, welches der *area under the curve* (AUC) entspricht.

Von allen diesen Parametern wird das ETP als der Parameter angesehen, der die Thrombingenerierung am besten widerspiegelt (47, 48).

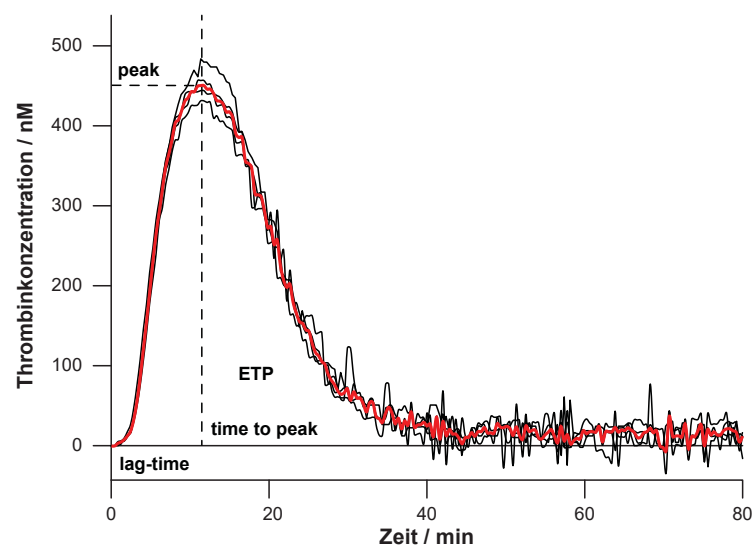


Abb. 1.3.: Beispiel Thrombogramm mit den Parametern *lag-time*, ETP, ETPPeak und ETPtt-Peak, eigene Messung

2. Fragestellung

Die klinische Erfahrung zeigt, dass kritisch kranke Patienten geringere Dosen und Plasmakonzentrationen Argatroban benötigen als weniger kranke Patienten, um eine ausreichende Antikoagulation zu erzielen. Möglicherweise ist ein wesentlicher Unterschied zwischen kritisch und nicht kritisch Kranken die Dynamik und Ausprägung der Thrombingenerierung.

Weiterhin ist bekannt, dass die aPTT nicht sehr gut mit den Argatrobanplasmaspiegeln korreliert.

Die vorliegende Arbeit geht folgenden Fragen nach:

1. Welche Bedeutung hat das ETP bei kritisch kranken Patienten, die mit Argatroban behandelt werden? Liefert es eine Erklärung für den geringeren Dosisbedarf von Argatroban bei kritisch kranken Patienten?
2. Welcher der Gerinnungsparameter ETP, ETPPeak, ETPttPeak, aPTT, ECAT, PiCT und PT ist der geeignetste Monitoringparameter für die Antikoagulation mit Argatroban?

3. Material und Methoden

3.1. Allgemeines

3.1.1. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist Teil der „nichtinterventionellen Beobachtungsstudie zur Evaluierung des Einflusses von Argatroban auf Koagulationsparameter unter Feldbedingungen (ARG-NIS 01)“, eine prospektive multizentrisch durchgeführte Beobachtungsstudie. Der Leiter der Studie war Prof. Dr. med. Sebastian Harder, Institut für klinische Pharmakologie, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt.

Die Dauer der Probengewinnung für die Beobachtungsstudie war auf 15 Monate vom September 2008 bis zum Februar 2010 angelegt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Klinikums der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität genehmigt. Für das Zentrum Marienhospital Osnabrück stimmte die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover am 02.07.2009 zu (Studennummer 530).

3.1.2. Beteiligte Kliniken

Prof. Dr. E. Lindhoff-Last
Leiterin des Schwerpunktes Angiologie/Hämostaseologie
Medizinische Klinik III
Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt

Dr. Christian Weber
Klinik für Anästhesiologie

Herzchirurgische Intensivstation

Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt

PD Dr. med. Karl-Georg Fischer

Schwerpunkt Nephrologie und Allgemeinmedizin

Medizinische Klinik IV

Medizinische Universitätsklinik Freiburg

Dr. med. Katharina Madlener

Hämostaseologie und Transfusionsmedizin

Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

PD Dr. med. Martin Beiderlinden

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Marienhospital Osnabrück

Voraussetzung zur Aufnahme in die Beobachtungsstudie waren folgende Einschlusskriterien, welche die wesentlichen Indikationen gemäß der Fachinformation von Argatroban widerspiegeln.

- Patienten mit akuter, subakuter oder anamnestisch erhobener HIT, die einer parenteralen antithrombotischen Therapie bedürfen
- Patienten mit dem Verdacht auf eine HIT, die einer parenteralen antithrombotischen Therapie bedürfe
- Alter > 18 Jahre
- schriftliche Einwilligung des Patienten/gesetzlichen Betreuers

Ausschlusskriterien waren:

- unkontrollierte Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen Argatroban
- schwere Leberfunktionsstörung
- Alter < 18 Jahren
- fehlendes Einverständnis

Im Rahmen der klinischen Routine wurde die Therapie mit Argatroban durch die aPTT überwacht. Dazu wurden Proben vor Beginn der Infusion, zwei Stunden nach Beginn der Infusion, sowie bei Dosisanpassungen entnommen. Für die hier vorliegende Arbeit wurden zu jedem aPTT-Messzeitpunkt zusätzlich 9,5 ml Blut entnommen, aus denen die folgenden Parameter bestimmt wurden:

- Thrombingenerierung mit endogenem Thrombinpotenzial (ETP), maximalem Thrombinumsatz (ETPPeak) und der Zeit bis zum Erreichen des maximalen Thrombinumsatzes (ETPtPeak)
- Ecarinzeit (ECAT)
- Prothrombinase-induzierte Gerinnungszeit (PiCT)
- Prothrombinzeit (PT)

Geplant war die Entnahme von mindestens drei Proben pro Patient, in Abhängigkeit von der Dauer der Therapie mit Argatroban und den notwendigen Dosisanpassungen. Maximal konnten sieben Proben pro Patient entnommen werden.

Für diese Dissertation wurden die im Marienhospital Osnabrück gewonnenen Daten ausgewertet.

3.2. Material

Die Patienten erhielten vor Einschluss in die Studie eine Patienteninformation, in welcher sie darüber informiert wurden, dass sie aufgrund einer manifesten HIT oder dem Verdacht auf eine HIT mit Argatroban behandelt werden. Es wurde den Patienten mitgeteilt, dass zur Anpassung der Dosierung von Argatroban Gerinnungskontrollen notwendig sind und ihnen bei diesen routinemäßigen Blutentnahmen zusätzlich Blut für ein Gerinnungsröhrchen abgenommen werden wird. Bei drei bis maximal sieben zusätzlichen Blutentnahmen betrage die zusätzlich entnommene Blutmenge circa 30 bis 70 ml. Die Patienten wurden darüber informiert, dass keine dieser Blutentnahmen ohne den Grund der zur Dosisanpassung notwendigen aPTT-Kontrollen erfolgt. Außerdem wurden die Patienten darüber

informiert, dass sie bei Teilnahme an dieser Untersuchung keinem zusätzlichem Risiko ausgesetzt seien.

Die Studienteilnehmer unterschrieben, dass sie die Information gelesen und verstanden hatten. Sie erklärten die freiwillige Teilnahme an der Studie und dass sie jederzeit ihr Einverständnis zurückziehen konnten. Außerdem erklärten sie sich mit der Aufzeichnung ihrer im Rahmen der Untersuchung erhobenen Krankheitsdaten und ihrer Weiterleitung in pseudonymisierter Form an das Untersuchungslabor in Frankfurt, sowie in anonymisierter Form an die Firma Mitsubishi Pharma Ltd einverstanden (siehe Anhang).

Konnten die Patienten aufgrund ihres klinischen Zustandes nicht über die Untersuchung informiert werden, wurde von der Zustimmung der Patienten zur Studienteilnahme ausgegangen und die Einverständniserklärung rückwirkend eingeholt. Verstarben die Patienten ohne ihr Einverständnis zur Studienteilnahme geben zu können, wurde der gesetzlich eingesetzte Betreuer rückwirkend um sein Einverständnis gebeten.

3.3. Methoden

3.3.1. Kriterien zur Verdachtsdiagnose einer HIT

Der klinische Verdacht auf eine HIT wurde in Osnabrück nach folgenden Kriterien gestellt:

- Thrombozytensturz 5–10 Tage nach Kontakt mit UFH oder NMH
- oder direkter Thrombozytensturz nach Kontakt mit UFH oder NMH bei früherem Heparinkontakt
- gesicherte, neue Thrombose oder hochgradiger Verdacht darauf
- Thrombozytenabfall 30% bis > 50%
- alternative Gründe für den Thrombozytenabfall eher unwahrscheinlich

3.3.2. Laboruntersuchungen und Antikoagulation bei klinischem Verdacht auf eine HIT

Erfüllte ein Patient diese Kriterien, erfolgte die Umstellung der Antikoagulation auf Argatroban und ein HIT-Schnelltest mit der Bestimmung der Heparin PF4 Antikörper wurde im Labor des Marienhospitals Osnabrück durchgeführt. War dieser positiv, wurde ein ELISA Bestätigungstest zum Nachweis von IgG Antikörpern durchgeführt. Wenn auch der Bestätigungstest positiv ausfiel, wurden 10 ml Nativblut und 3 ml EDTA-Blut an das Thrombozytenlabor nach Greifswald versandt, wo ein Heparin induzierter Plättchenaktivierungs-Test durchgeführt wurde. Wenn der HIPA-Test positiv ausfiel, wurde von einer gesicherten HIT ausgegangen.

3.3.3. Probenverarbeitung im Studienzentrum

Die im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahmen zur aPTT Kontrolle gewonnenen Proben wurden im Labor des Marienhospitals Osnabrück weiterverarbeitet.

Zur Bestimmung der Gerinnungsparameter aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (PT), Ecarinzeit (ECAT), Prothrombinase-induzierte Gerinnungszeit (PiCT) und Thrombingenerierung (ETP, ETPPeak und ETPttPeak) wurde zu je dem Zeitpunkt ein Röhrchen (9,5 ml) Citrat-antikoaguliertes Blut entnommen. Die Blutproben wurden innerhalb einer Stunde nach Entnahme bei 2000 g über 15 Minuten zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde in 6 Aliquots aufgeteilt und bei -25°C asserviert.

3.3.4. Probenverarbeitung im Zentrallabor

Die Aliquots wurden zum Studien-Zentrallabor des Instituts für Klinische Pharmakologie der Universität Frankfurt überführt, zusammen mit einem Dokumentationsbogen für klinische und demographische Daten sowie zu Argatrobandosierungen. Mit Ausnahme der Messung der Argatrobanplasmaspiegel erfolgten alle

Bestimmungen im Studien-Zentrallabor. Die Plasmakonzentration von Argatroban wurde am Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Jena mittels HPLC Technik analysiert.

Dem Labor lagen keine Informationen zu den Argatrobandosierungen oder andere klinische Informationen vor.

3.3.5. Gerinnungsanalysen

Thrombingenerierung (ETP, ETPPeak und ETPttPeak)

Die Bestimmung des endogenen Thrombinpotenzials erfolgte mit dem Fluoroskan Ascent Typ 374 (Labystems, Helsinki, Finnland). Als Reagenz zur Gerinnungsaktivierung wurde Innovin (Dade Behring, Marburg, Deutschland) verwendet. Innovin ist ein Mischpräparat aus rekombinantem *tissue factor* und Phospholipiden. Desweiteren wurde fluorogene Substrat-Stammlösung (Z-Gly-Gly-Arg-AMC HCl, Bachem, Heidelberg, Deutschland) verwendet, aus der mittels Zugabe von HEPES-Puffer und Calciumchlorid fluorogene Substrat-Reagenzlösung hergestellt wird. In einer 96-*well*-Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) wurden 20 µl Aktivator je *well* vorgelegt. Anschließend wurden in jeweils 4 *wells* je 80 µl der zu untersuchenden Probe hinzugegeben und die Platte 5 Minuten bei 37°C im Fluoroskan Ascent inkubiert. Mit einer elektronischen Pipette wurden je *well* 20 µl fluorogene Substrat-Reagenzlösung hinzugegeben und die Messung gestartet.

Zur Zeit lassen sich keine exakten Referenzbereiche angeben. Die Parameter für die Innovin-induzierte ETP, Peak und ttPeak ändern sich in Abhängigkeit von der Reagenziencharge. Ebenso können derzeit keine klar abgrenzbaren Normalwerte für eine Verlängerung durch Thrombininhibitoren angegeben werden.

Weitere Gerinnungsanalysen

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit, die Ecarinzeit, die Prothrombinase-induzierte Gerinnungszeit und die Prothrombinzeit wurden mit dem ACL 6000 (Instrumentation Laboratory, Kirchheim bei München, Deutschland) bestimmt.

Die Analyse im ACL 6000 erfolgt durch Messung der sich ändernden Lichtstreuung in einer Plasmaprobe während der Gerinnungsbildung. Die Zeit bis zur maximalen Steigung des Messsignals ist die Zeit bis zum Start der Gerinnungsbildung und wird in Sekunden gemessen.

Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) Zur Bestimmung der aPTT wurde als Reagenz aPTT-SP Liquid (Instrumentation Laboratory, Kirchheim bei München, Deutschland) verwendet. Mithilfe des Reagenz aPTT-SP Liquid wird Plasma mit Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator versetzt. Dies führt zur Aktivierung des endogenen Gerinnungssystems. Durch Zugabe von Calciumchlorid wird die Gerinnung gestartet.

Der Referenzbereich liegt in Abhängigkeit von der Reagenzien-Charge zwischen 24 und 35 Sekunden.

Ecarinzeit (ECAT) Zur Bestimmung der ECAT wurden als Reagenzien ECA-Prothrombin-Puffer, ECA-T-Substrat, ECA-Ecarin-Reagenz und ECA-T-Standard (HaemoSys GmbH, Jena, Deutschland) verwendet. Citratplasma wird mit ECA-Prothrombin-Puffer verdünnt und mit dem chromogenen Substrat (ECA-T-Substrat) bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von ECA-Ecarin-Reagenz wird die Reaktion gestartet.

Der Referenzbereich liegt bei 47 bis 52 Sekunden.

Prothrombinase-induzierte Gerinnungszeit (PiCT) Zur Bestimmung der PiCT wurde als Reagenzien das Pefakit PiCT (Pentapharm, Basel, Schweiz) benutzt, welches aus R1: Aktivator und R2: Start-Reagenz besteht. Zunächst wird die Probe mit dem R1 Aktivator vermischt. Nach einer Inkubationszeit von 180 Sekunden wird das Start-Reagenz R2 zugegeben.

Unter pharmakologischer Beeinflussung ist eine Verlängerung der PiCT nicht nur von der Wirkstoffkonzentration, sondern auch der Art des Wirkstoffes abhängig. Für niedermolekulare Heparine wird eine therapeutische Verlängerung des Ausgangswertes um den Faktor 2 angestrebt. Dies gilt möglicherweise auch für kleinmolekulare direkte Thrombinhemmer wie Argatroban (52).

Der Referenzbereich der *Two-Step* Methode liegt bei 20 bis 25 Sekunden.

Prothrombinzeit (PT) Um die PT zu bestimmen, wurde als Reagenz RecombiPlastin 2G (Instrumentation Laboratory, Kirchheim bei München, Deutschland) verwendet. Der RecombiPlastin Testkit enthält rekombinanten humanen Gewebefaktor. Durch Zugabe der Reagenz wird die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin und schließlich die Bildung eines Fibrinnetzes bewirkt.

Der Referenzbereich lag bei der verwendeten Reagenzien-Charge bei 9,1 bis 12,1 Sekunden.

3.3.6. Statistik

Zur Beschreibung der Charakteristik der Studienpopulation wurden für die Parameter Alter, SAPS II, Horowitz-Index, Bilirubin-Wert und die Thrombozytenzahl jeweils Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Für die Dosierung von Argatroban und die Konzentration der Argatroban-Plasmaspiegel sowie die verschiedenen Gerinnungstests wurden ebenfalls der Mittelwert und Standardabweichung bestimmt.

Um die Aussagekraft der verschiedenen Gerinnungstests in Bezug zu den Argatrobanplasmaspiegeln setzen zu können, wurde der in den einzelnen Proben gemessene Argatrobanplasmaspiegel gegen das Ergebnis des jeweiligen Gerinnungstests in dieser Probe aufgetragen. Mit Hilfe der SPSS Software Version 22 (IBM SPSS Statistics, Chicago, USA) wurde der Spearman Korrelationskoeffizient (ρ) zwischen dem Argatrobanplasmaspiegel und dem jeweiligen Gerinnungstests berechnet. $p < 0,01$ gilt als signifikant.

4. Ergebnisse

Im Marienhospital Osnabrück konnten in der Zeit von September 2009 bis zum Februar 2010 19 Patienten der operativen Intensivstation in die Studie eingeschlossen werden. Die Patienten wurden von unterschiedlichen Fachabteilungen behandelt: zehn Patienten aus der Allgemeinchirurgie, fünf Patienten der Gefäßchirurgie, drei Patienten der Unfallchirurgie und eine Patientin aus der Gynäkologie. Die wesentlichen Charakteristika sind in der Tabelle 4.1 dargestellt.

17 Patienten wurden vor der Verdachtsdiagnose HIT mit unfraktioniertem Heparin antikoaguliert. Zwei Patienten erhielten zur Antikoagulation niedermolekulare Heparine in therapeutischer Dosierung.

Die HIT-Diagnose wurde bei allen 19 Patienten nach klinischen Kriterien gestellt. Bei drei Patienten ließen sich HIT-Antikörper laborchemisch nachweisen. Der daraufhin durchgeführte HIPA-Test fiel bei zwei Patienten positiv aus, sodass für diese beiden Patienten die Diagnose HIT bestätigt werden konnte. Die HIT-Inzidenz in unserer Studienpopulation betrug 10,5% (2/19).

Die Werte des *Simplified Acute Physiology Score II* lagen zwischen 27 und 73 Punkten.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie waren zwölf Patienten intubiert und beatmet, sieben Patienten waren nicht intubiert und atmeten spontan. Zehn Patienten hatten einen septischen Schock.

Insgesamt wurden bei den 19 Patienten 86 Blutproben gewonnen. Von zwei Patienten konnten sieben Proben entnommen werden, von fünf Patienten sechs Proben, von fünf Patienten fünf Proben, von drei Patienten drei Proben und von vier Patienten zwei Proben. Die jeweils erste Probe wurde vor Beginn der Argatrobantherapie gewonnen, sodass daraus keine Argatrobanplasmaspiegel bestimmt

Tabelle 4.1.: Charakteristika Studienpopulation

Anzahl	19
Alter (Jahre)	70 ± 13
Männer/Frauen	7/12
Aufnahmediagnose	
abdomineller Tumor	4
akutes Abdomen	4
Fraktur/Polytrauma	2/1
Blutung	3
Ischämie	3
ARDS	2
gesicherte HIT	2
SAPS II	45 ± 13
Outcome	
überlebt n (%)	14 (73,7%)
verstorben n (%)	5 (26,3%)
Organversagen	
beatmet (ja/nein)	12/7
$\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	306 ± 139
Bilirubin gesamt (mg/ml)	$1,5 \pm 1,4$
CRRT (ja/nein)	9/10
Thrombozyten (/nl)	55 ± 26

werden konnten. Insgesamt standen daher 67 Proben zur Verfügung, aus denen Argatrobanplasmaspiegel ermittelt werden konnten.

Die Argatrobandosis betrug in unserer Studienpopulation $0,2 \pm 0,14 \mu\text{g/kg/min}$. Die in Jena bestimmten Argatrobanplasmaspiegel in den Blutproben unserer Probanden lag bei $192 \pm 216 \text{ ng/ml}$. Die Mittelwerte mit Standardabweichung der verschiedenen Gerinnungstests sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst.

Tabelle 4.2.: Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardabweichung (σ_x) der verschiedenen Gerinnungstests.

	aPTT	ECAT	PiCT	PT	ETP	ETP _{Peak}	ETP _{ttPeak}
	s	s	s	%	RFU	RFU/min	s
$\bar{x} \pm \sigma_x$	49 ± 14	76 ± 30	46 ± 17	45 ± 12	603 ± 196	30 ± 14	16 ± 9
N	67	67	67	67	67	67	67

4.1. Korrelation der ETP, ETPPeak und ETPttPeak mit den Argatrobanplasmaspiegeln

Die Korrelationen sind in Abb. 4.1 dargestellt. Zwischen dem ETP und den Argatrobanplasmaspiegeln zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation (Abb. 4.1A). Für das ETPPeak und die Argatrobanplasmaspiegel lässt sich eine negative Korrelation mittlerer Stärke berechnen (Abb. 4.1B). Auch für die Zeit bis zum ETPttPeak zeigt sich in unserem Patientenkollektiv eine mäßig starke signifikante Korrelation (Abb. 4.1C).

4.2. Korrelation der aPTT, ECAT, PiCT und PT mit den Argatrobanplasmaspiegeln

Die aPTT korreliert nicht mit den Argatrobanplasmaspiegeln (Abb. 4.2A). Dagegen korreliert die Ecarinzeit in unserer Studienpopulation deutlich mit den Argatrobanplasmaspiegeln (Abb. 4.2B). Die Prothrombinase-induzierte Gerinnungszeit korreliert ebenfalls mäßig mit den Argatrobanplasmaspiegeln (Abb. 4.2C). Für die Prothrombinzeit ergibt sich eine mäßige negative Korrelation (Abb. 4.2D).

4.3. Ergebnisübersicht

Eine Übersicht über die Ergebnisse des berechneten Spearman-Korrelationskoeffizient für die einzelnen Gerinnungstests mit den Argatrobanplasmaspiegeln bei kritisch kranken Patienten gibt die Tabelle 4.3.

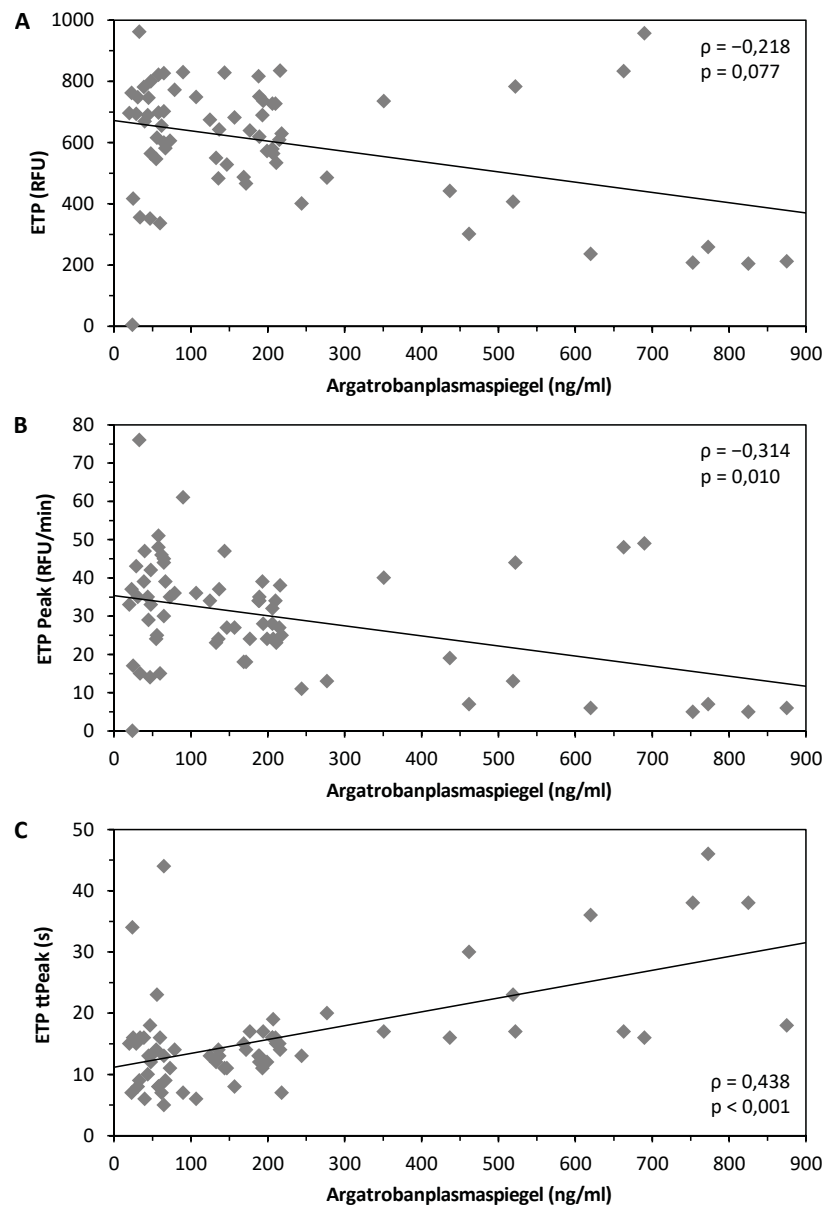


Abb. 4.1.: Korrelation der Argatrobanplasmaspiegel mit der A) ETP, B) ETPPeak und C) ETPttPeak.

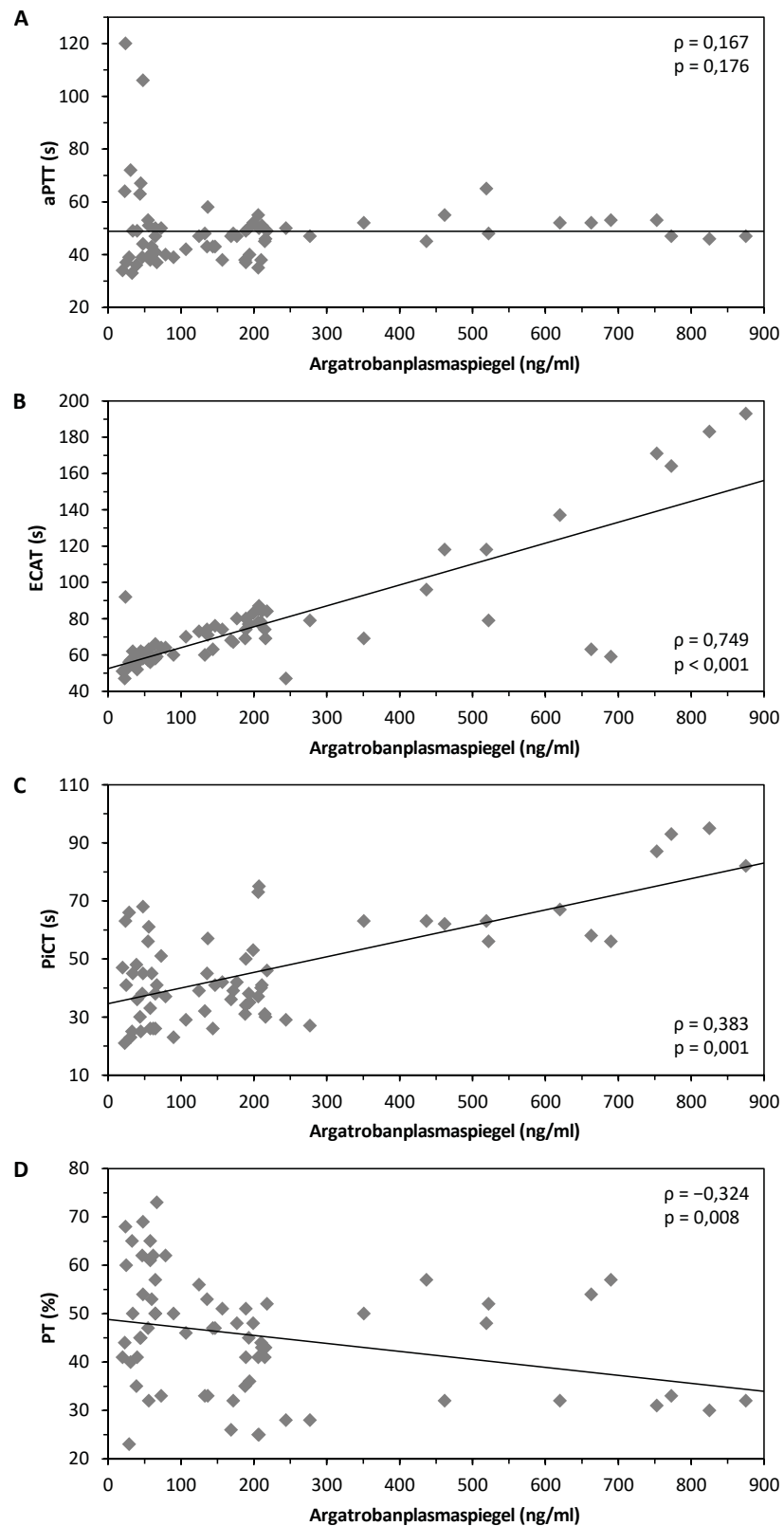


Abb. 4.2.: Korrelation der Argatrobanplasmaspiegel mit der A) aPTT, B) ECAT, C) PiCT und D) PT.

Tabelle 4.3.: Korrelationen der verschiedenen Gerinnungstests.

	aPTT	ECAT	PiCT	PT	ETP	ETPPeak	ETPttPeak
Korrelations- koeffizient	0,167	0,749**	0,383**	-0,324**	-0,218	-0,314**	0,438**
Sig. (2-seitig)	0,176	< 0,001	0,001	0,008	0,077	0,010	< 0,001
N	67	67	67	67	67	67	67

** : $p < 0,01$ gilt als statistisch signifikant.

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des endogenen Thrombinpotenzials und deren Korrelation mit den Argatrobanplasmaspiegeln. Das ETP zeigt keine Korrelation mit den Plasmaspiegeln des Argatrobens, sodass das endogene Thrombinpotenzial die erhöhte Empfindlichkeit beziehungsweise den niedrigen Dosisbedarf bei kritisch kranken Patienten nicht erklären kann. Alle anderen Parameter zeigen mit Korrelationskoeffizienten von 0,2 bis 0,4 lediglich schwache Zusammenhänge an. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das empfohlene Standard-Monitoring zur Überwachung der Argatrobantherapie, die aPTT, nicht mit den Plasmaspiegeln des Argatrobens korreliert. Von den alternativen Tests korreliert lediglich die ECAT stark mit den Argatrobanplasmaspiegeln. Desweiteren ist die Häufigkeit der gesicherten HIT mit 10,5% in unserer Studie hoch und unterstreicht die Bedeutung einer HIT als Ursache einer Thrombozytopenie bei kritisch kranken Patienten.

5.1. Die Bedeutung des endogenen Thrombinpotenzials

Die Thrombingenerierung, gemessen an den Parametern ETP, ETP Peak und ETP ttPeak, liefert keinen Hinweis darauf, weshalb kritisch kranke Patienten geringere Dosierungen von Argatroban benötigen als weniger schwer kranke Patienten.

Besonderes Augenmerk liegt hier auf dem endogenen Thrombinpotenzial, welches als der robusteste Parameter der Thrombingenerierung angesehen wird, weil er durch das Endprodukt des fluorogenen Substrates bestimmt wird, welches durch freies Thrombin produziert wird (48). *In vitro* konnte gezeigt werden, dass Argatroban in klinisch gebräuchlichen Dosierungen die Thrombingenerierung effektiv reduzieren konnte (5). Dieser Effekt war dosisabhängig, das heißt, je höher die

Dosierung des Argatrobens war, desto stärker wurde die Thrombingenerierung inhibiert (5). Desweiteren konnten Robert *et al.* bei männlichen gesunden Probanden unter der Gabe von Argatroban eine Abnahme des endogenen Thrombinpotenzials feststellen (46).

Im Gegensatz dazu zeigt in unserer Studienpopulation das endogene Thrombinpotenzial keine Korrelation mit den Plasmaspiegeln des Argatrobens. Bei den Untersuchungen von Tanaka *et al.* und Robert *et al.* handelte es sich um gesunde Probanden, während wir kritisch kranke Patienten untersuchten. Denkbar wäre ein verändertes endogenes Thrombinpotenzial bei dieser Patientengruppe. So wurde eine verminderte Thrombingenerierung bei schwerwiegenden Thrombozytopenien sowie auch bei der Glanzmann und Bernard-Soulier Thrombopathie beschrieben (2–4). Daher wäre es möglich, dass das endogene Thrombinpotenzial auch bei kritisch kranken Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie erniedrigt ist.

In mehreren Studien wurde das endogene Thrombinpotenzial bei kritisch kranken Patienten mit schwerer Sepsis mit dem endogenen Thrombinpotenzial bei gesunden Probanden verglichen (53, 54). Collins *et al.* berichten, dass es keinen signifikanten Unterschied bei der ETP zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den kritischen kranken Patienten gibt (53). Auch in der Studie von Petros *et al.* lässt sich kein Unterschied bezüglich des ETP zwischen kritisch kranken Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen (54).

In einer *in vitro*-Studie von Tardy-Poncet *et al.* konnte bei Patienten mit nachgewiesener HIT eine Verminderung des endogenen Thrombinpotenzials unter Argatroban beobachten werden (55).

Tardy-Poncet *et al.* konnten zeigen, dass die Korrelation zwischen höheren Dosierungen von Argatroban (600 ng/ml) und der Verminderung des endogenen Thrombinpotenzial besser ist als bei niedrigeren Dosierungen (400 ng/ml) (55). Unsere Daten lassen zu diesem Punkt keine Aussage zu, da nicht genügend Proben mit höheren Plasmaspiegeln von Argatroban gewonnen werden konnten. Die gemessenen Argatrobanplasmaspiegel liegen bei 192 ± 216 ng/ml und zeigen eine große Streuung.

Außerdem wurde beobachtet, dass bei niedrigen Konzentrationen von Argatroban es sogar zu Anstiegen des ETP um wenige Prozentpunkte kam (48). Diese zum Teil widersprüchlichen Daten sind vor dem Hintergrund der großen individuellen Streubreite des ETP, wie sie sich auch in unserer Datenerhebung zeigen, kritisch zu beurteilen (56).

Wir haben in der vorliegenden Arbeit keinen Vergleich zwischen gesunden und kritisch Kranken durchgeführt. Bei den von uns untersuchten kritisch kranken Patienten korreliert das ETP nicht mit den Argatrobanplasmaspiegeln. Die Absolutwerte der ETP allein sind schwer zu interpretieren, da keine verlässlichen Referenzbereiche definiert sind. Ebenso können derzeit keine klar abgrenzbaren Normalwerte für eine Verlängerung durch Thrombininhibitoren angegeben werden.

Unser Ergebnis in der Zusammenschau mit den Aussagen in der Literatur zeigt, dass das endogene Thrombinpotenzial als Erklärung für die niedrigen Dosierungen von Argatroban bei kritisch kranken Patienten ungeeignet scheint.

5.2. Die Bedeutung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit

Die europäische Konsensus Konferenz empfiehlt die aPTT, um den antikoagulatorischen Effekt einer Argatrobantherapie zu monitoren (7). Die Grundlage dieser Empfehlung sind Studien an nicht kritisch kranken Patienten oder gesunden Probanden (8). Ein Ergebnis unserer Studie ist, dass die aPTT keine Korrelation mit der Argatrobankonzentration aufweist.

Dieses Ergebnis wird durch mehrere andere Studien gestützt. Auch andere Autoren kommen zu dem Schluß, dass die aPTT nicht das passende Monitoring für die Argatrobanplasmaspiegel bei kritisch kranken Patienten ist. Diese Ansicht gilt mittlerweile auch als Expertenkonsens, weil mehrfach nachgewiesen werden konnte, dass die aPTT nicht mit den Plasmaspiegeln von Argatroban bei kritisch kranken Patienten korreliert(57–59). Diskutiert wird, dass Koagulopathien, Antiphospholipid Antikörper Syndrome und erhöhte Faktor VIII Level die aPTT beeinflussen und somit auch Einfluss auf die aPTT unter Argatrobantherapie bei

kritisch kranken Patienten haben (57). Bei gesunden Probanden korrelieren die Argatrobanplasmaspiegel laut Herstellerangaben gut mit der aPTT (35). Aufgrund dieser Tatsachen lässt sich sagen, dass die aPTT als Monitoringparameter der Argatrobantherapie bei gesunden Probanden fälschlicherweise auf kritisch kranke Patienten übertragen wurde und nicht ideal geeignet erscheint, um die antikoagulatorische Wirkung von Argatroban zu monitoren.

Bisher gibt es keine Daten dazu, ob und wie sich die Tatsache, dass die aPTT bei kritisch Kranken nicht gut mit dem Plasmaspiegel korreliert, im klinischen Umfeld auswirkt. So ist es denkbar, dass dadurch die Inzidenz an Blutungen oder Thrombosen erhöht ist. Um diesen Effekt zu verifizieren, sind große klinische Studien nötig, die unterschiedliche Monitoring-Parameter prospektiv miteinander vergleichen.

5.3. Die Bedeutung der Ecarinzeit

In unserer Studie erweist sich die Ecarinzeit als derjenige Monitoringparameter mit der besten Korrelation zur Argatrobankonzentration bei kritisch kranken Patienten. Auch Lind *et al.* konnten in ihrer Studie nachweisen, dass die aPTT kaum mit den Argatrobanplasmaspiegeln korrelierte, während die Ecarinzeit eine gute Korrelation mit den Argatrobanplasmaspiegeln aufweisen (60). Ein entsprechendes Ergebnis konnten auch Ivandic *et al.* nachweisen, die eine „nicht lineare Dosis-Antwortkurve“ für die aPTT unter Argatrobantherapie zeigten, während auch nach ihren Daten die ECAT ein suffizienter Monitoringparameter für den antikoagulatorischen Effekt einer Argatrobantherapie zu sein scheint (61).

In der Zusammenschau der Ergebnisse kann man sagen, dass die Ecarinzeit, von den in dieser Arbeit untersuchten Verfahren, am besten geeignet scheint, um die Argatrobantherapie zu monitoren.

Die ECAT hat sich als einfacher und präziser Test zur quantitativen Bestimmung von Thrombininhibitoren im Plasma erwiesen (62). Ein Vorteil der Methode besteht darin, dass sie nicht durch Heparin allein oder im Komplex mit Antithrombin beeinflusst wird, da Heparin das Meizothrombin im Testansatz nicht hemmt. (63).

Auch eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten stört den Test nicht (64). Außerdem verläuft die Spaltung des Prothrombins durch Ecarin unabhängig von Kofaktoren wie Phospholipiden oder Calciumionen, sodass die Methode nicht durch Störungen des Gerinnungssystems beeinflusst wird.

Nachteilig für die ECAT wirkt sich aus, dass sie durch variierende Determinanten, wie die Fibrinogenkonzentration oder die Prothrombinkonzentration der Patienten beeinflusst wird, genauso wie durch Fibrinogen-Abbauprodukte und andere Variablen, die die Fibrinpolymerisation beeinflussen (63, 64).

Die Methode ist nicht weit verbreitet, da keine standardisierte kommerzielle Version verfügbar ist (63), sodass ihr Einsatz als Standardmonitoring dadurch sehr limitiert wird. Gleichwohl ist aufgrund der fehlenden Korrelation der aPTT mit den Argatrobanplasmaspiegeln ein anderes Verfahren zu fordern.

5.4. Die Bedeutung der HIT bei kritisch kranken Patienten

Bei kritisch kranken Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden, tritt in 30 bis 50% der Patienten im Verlauf eine Thrombozytopenie auf (32). Die meisten Situationen, in denen kritisch kranke Patienten eine Thrombozytopenie unter der Behandlung mit Heparin erleiden, können entweder durch die zugrundeliegende Erkrankung, wie zum Beispiel eine Sepsis, erklärt werden, während eine HIT eine seltene Ursache darstellt. (65–67).

Eine HIT tritt bei 0,5 bis 5% aller Patienten auf, die unfractioniertes Heparin erhalten (68). Für orthopädische Patienten wird ein höheres Risiko als für internistische Patienten beschrieben (68). Bei kritisch kranken Patienten beträgt die HIT Inzidenz 0,3 bis 0,5% (32).

In unserer Studienpopulation von Patienten mit HIT-Verdacht ist die Häufigkeit einer HIT mit 10,5% hoch. Bei zwei von 19 Patienten konnte eine HIT gesichert werden. Auch andere Studien mit kritisch kranken Patienten, bei denen ein HIT-Verdacht gestellt wurde, wiesen eine hohe Inzidenz an Patienten mit einer gesicherten HIT auf. So lag die Häufigkeit einer gesicherten HIT in der klinischen Studie *Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial* bei 23% (69).

Dieses und unser Ergebnis unterstreichen die Bedeutung einer HIT bei chirurgischen Intensivpatienten, bei denen der Verdacht auf eine HIT gestellt wird.

5.5. Limitation der Studie

Wir haben die Daten von Patienten, die wir in unserem Zentrum untersucht haben, ausgewertet, von denen wir insgesamt 67 Proben untersuchen konnten. Die vorliegenden Daten lassen gute Aussagen zur untersuchten Population zu, sollten aber nicht auf andere Patientenkollektive übertragen werden.

Eine große Einschränkung ist der fehlende Zielbereich für Argatrobanplasmaspiegel bei kritisch Kranken oder alternativ Referenzwerte der ECAT, um in Zukunft in klinischen Studien damit die Therapie steuern zu können. Nur dadurch wäre eine Evaluation von *outcomes* unter alternativem Monitoring möglich.

6. Schlussfolgerungen

Das endogene Thrombinpotenzial stellt sich in unserer Studie als ungeeignet dar, um die Argatrobantherapie bei kritisch kranken Patienten zu monitoren. Die *in vitro* gewonnenen Daten lassen sich nicht *in vivo* auf kritisch kranke Patienten mit einer vermuteten oder diagnostizierten HIT übertragen. Die Thrombingenerierung und damit verbunden das endogene Thrombinpotenzial scheinen im klinischen Alltag keinen Stellenwert zu haben.

Überraschenderweise verhält es sich mit der aPTT, welches der empfohlene und im klinischen Alltag verwendete Laborparameter zur Steuerung der Argatrobantherapie ist, wie mit dem ETP. Weder das ETP noch die aPTT korrelieren in unserer Studie mit den Argatrobanplasmaspiegeln.

Als alternativer Monitoringparameter zeigt die Ecarinzeit eine gute Korrelation mit den Argatrobanplasmaspiegeln. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen, die in der Literatur beschrieben sind, überein.

Der fehlende Zielbereich für Argatrobanplasmaspiegel bei kritisch kranken Patienten, sowie alternativ fehlende Referenzwerte der ECAT, sind eine große Einschränkung, um in Zukunft damit die Therapie in klinischen Studien steuern zu können. Zukünftige Arbeiten sollten hier ansetzen, um eine effektive Therapiesteuerung gewährleisten zu können.

Literaturverzeichnis

- [1] Beiderlinden, M.; Treschan, T. A.; Görlinger, K.; Peters, J. Argatroban anticoagulation in critically ill patients. *Ann Pharmacother* **2007**, *41*, 749–754.
- [2] Reverter, J. C.; Béguin, S.; Kessels, H.; Kumar, R.; Hemker, H. C.; Coller, B. S. Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody. Potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and "clinical restenosis". *The Journal of clinical investigation* **1996**, *98*, 863–874.
- [3] Béguin, S.; Keularts, I.; Al Dieri, R.; Bellucci, S.; Caen, J.; Hemker, H. C. Fibrin polymerization is crucial for thrombin generation in platelet-rich plasma in a VWF-GPIIb-dependent process, defective in Bernard-Soulier syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* **2004**, *2*, 170–176.
- [4] Hemker, H. C.; Al Dieri, R.; De Smedt, E.; Béguin, S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb Haemost* **2006**, *96*, 553–561.
- [5] Tanaka, K. A.; Szlam, F.; Katori, N.; Sato, N.; Vega, J. D.; Levy, J. H. The effects of argatroban on thrombin generation and hemostatic activation in vitro. *Anesth Analg* **2004**, *99*, 1283–9; table of contents.
- [6] Beilfuss, A.; Grandoch, M.; Wenzel, F.; Hohlfeld, T.; Schrör, K.; Weber, A.-A. Differential effects of factor IIa inhibitors on the endogenous thrombin potential. *Ther Drug Monit* **2008**, *30*, 740–743.
- [7] Alatri, A.; Armstrong, A.-E.; Greinacher, A.; Koster, A.; Kozek-Langenecker, S. A.; Lancé, M. D.; Link, A.; Nielsen, J. D.; Sandset, P. M.; Spanjersberg, A. J.; Spannagl, M. Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy - a European Perspective. *Thromb Res* **2012**, *129*, 426–433.
- [8] Lewis, B. E.; Wallis, D. E.; Leya, F.; Hursting, M. J.; Kelton, J. G.; , A.-. I. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* **2003**, *163*, 1849–1856.
- [9] Silbernagl, S.; Despopoulos, A. In *Taschenatlas Physiologie*; KG, G. T. V., Ed.; Georg Thieme Verlag KG, 2007.
- [10] Doecker, B.; Mount, K. L.; Ryder, L. J.; Gerlach, A. T.; Murphy, C. V.; Philips, G. S. Bleeding risk factors associated with argatroban therapy in the critically ill. *J Thromb Thrombolysis* **2012**, *34*, 491–498.

-
- [11] Cade, J. F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* **1982**, *10*, 448–450.
- [12] Attia, J.; Ray, J. G.; Cook, D. J.; Douketis, J.; Ginsberg, J. S.; Geerts, W. H. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* **2001**, *161*, 1268–1279.
- [13] Haas, S.; Encke, A.; Krauspe, R.; Waydhas, C. [Thrombosis prophylaxis in surgery. What is the evidence?]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen* **2011**, *82*, 1085–1090.
- [14] Kakkar, A. K.; Rushton-Smith, S. Venous thromboembolism pharmacologic prophylaxis after major surgery—are we doing well or not well enough? *Ann Surg* **2011**, *253*, 221–222.
- [15] Kakkar, V. V.; Murray, W. J. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thrombo-embolism: a co-operative study. *The British journal of surgery* **1985**, *72*, 786–791.
- [16] Turpie, A. G.; Levine, M. N.; Hirsh, J.; Carter, C. J.; Jay, R. M.; Powers, P. J.; Andrew, M.; Hull, R. D.; Gent, M. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *The New England journal of medicine* **1986**, *315*, 925–929.
- [17] Ockelford, P. A.; Patterson, J.; Johns, A. S. A double-blind randomized placebo controlled trial of thromboprophylaxis in major elective general surgery using once daily injections of a low molecular weight heparin fragment (Fragmin). *Thromb Haemost* **1989**, *62*, 1046–1049.
- [18] Greinacher, A.; Althaus, K.; Krauel, K.; Selleng, S. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hamostaseologie* **2010**, *30*, 17–8, 20–8.
- [19] Gürtler, K.; Euchner-Wamser, I.; Neeser, G. Heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesthesist* **2006**, *55*, 1009–25; quiz 1026–7.
- [20] Warkentin, T. E.; Kelton, J. G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* **2001**, *344*, 1286–1292.
- [21] Koster, A.; Huebler, S.; Potapov, E.; Meyer, O.; Jurmann, M.; Weng, Y.; Pasic, M.; Drews, T.; Kuppe, H.; Loebe, M.; Hetzer, R. Impact of heparin-induced thrombocytopenia on outcome in patients with ventricular assist device support: single-institution experience in 358 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* **2007**, *83*, 72–76.
- [22] Warkentin, T. E.; Sheppard, J. A.; Horsecwood, P.; Simpson, P. J.; Moore, J. C.; Kelton, J. G. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **2000**, *96*, 1703–1708.
- [23] Greinacher, A.; Eichler, P.; Lietz, T.; Warkentin, T. E. Replacement of unfractionated heparin by low-molecular-weight heparin for postorthopedic surgery antithrombotic prophylaxis lowers the overall risk of symptomatic thrombosis because of a lower frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **2005**, *106*, 2921–2922.

-
- [24] Shantsila, E.; Lip, G. Y. H.; Chong, B. H. Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest* **2009**, *135*, 1651–1664.
- [25] Polkinghorne, K. R.; McMahon, L. P.; Becker, G. J. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **2002**, *40*, 990–995.
- [26] Thiele, T.; Althaus, K.; Greinacher, A. [Heparin-induced thrombocytopenia]. *Internist (Berl)* **2010**, *51*, 1127–32, 1134–5.
- [27] Henny, C. P.; ten Cate, H.; Surachno, S.; Stevens, P.; Büller, H. R.; den Hartog, M.; ten Cate, J. W. The effectiveness of a low molecular weight heparinoid in chronic intermittent haemodialysis. *Thromb Haemost* **1985**, *54*, 460–462.
- [28] Lindhoff-Last, E.; Betz, C.; Bauersachs, R. Use of a low-molecular-weight heparinoid (danaparoid sodium) for continuous renal replacement therapy in intensive care patients. *Clin Appl Thromb Hemost* **2001**, *7*, 300–304.
- [29] Eichler, P.; Friesen, H. J.; Lubenow, N.; Jaeger, B.; Greinacher, A. Antihirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance. *Blood* **2000**, *96*, 2373–2378.
- [30] Kern, H.; Ziemer, S.; Kox, W. J. Bleeding after intermittent or continuous r-hirudin during CVVH. *Intensive Care Med* **1999**, *25*, 1311–1314.
- [31] Walenga, J. M. An overview of the direct thrombin inhibitor argatroban. *Pathophysiol Haemost Thromb* **2002**, *32 Suppl 3*, 9–14.
- [32] Selleng, K.; Selleng, S.; Greinacher, A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Semin Thromb Hemost* **2008**, *34*, 425–438.
- [33] Swan, S. K.; St Peter, J. V.; Lambrecht, L. J.; Hursting, M. J. Comparison of anticoagulant effects and safety of argatroban and heparin in healthy subjects. *Pharmacotherapy* **2000**, *20*, 756–770.
- [34] Koster, A.; Hentschel, T.; Groman, T.; Kuppe, H.; Hetzer, R.; Harder, S.; Fischer, K.-G. Argatroban anticoagulation for renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia after cardiovascular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2007**, *133*, 1376–1377.
- [35] Sandoz Inc., FULL PRESCRIBING INFORMATION ARGATROBAN INJECTION. 2011; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/0224851b1.pdf.
- [36] Levine, R. L.; Hursting, M. J.; McCollum, D. Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction. *Chest* **2006**, *129*, 1167–1175.

- [37] Harder, S.; Merz, M.; Klinkhardt, U.; Lorenz, H.; Koster, A. Influence of argatroban on coagulation parameters in heparin-induced thrombocytopenia patients after cardiothoracic surgery. *J Thromb Haemost* **2007**, *5*, 1982–1984.
- [38] Link, A.; Girndt, M.; Selejan, S.; Mathes, A.; Böhm, M.; Rensing, H. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* **2009**, *37*, 105–110.
- [39] Luxembourg, B.; Krause, M.; Lidhoff-Last, E. Basiswissen Gerinnungslabor. *Deutsches Ärzteblatt* **2007**, *104*, 1489–1497.
- [40] Lange, U.; Nowak, G.; Bucha, E. Ecarin chromogenic assay—a new method for quantitative determination of direct thrombin inhibitors like hirudin. *Pathophysiol Haemost Thromb* **2003**, *33*, 184–191.
- [41] Hafner, G.; Roser, M.; Nauck, M. Methods for the monitoring of direct thrombin inhibitors. *Semin Thromb Hemost* **2002**, *28*, 425–430.
- [42] Nowak, G. Clinical monitoring of hirudin and direct thrombin inhibitors. *Semin Thromb Hemost* **2001**, *27*, 537–541.
- [43] Castellone, D. D.; Van Cott, E. M. Laboratory monitoring of new anticoagulants. *Am J Hematol* **2010**, *85*, 185–187.
- [44] Nowak, G. The ecarin clotting time, a universal method to quantify direct thrombin inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb* **2003**, *33*, 173–183.
- [45] Calatzis, A.; Peetz, D.; Haas, S.; Spannagl, M.; Rudin, K.; Wilmer, M. Prothrombinase-induced clotting time assay for determination of the anticoagulant effects of unfractionated and low-molecular-weight heparins, fondaparinux, and thrombin inhibitors. *Am J Clin Pathol* **2008**, *130*, 446–454.
- [46] Robert, S.; Ghiotto, J.; Pirotte, B.; David, J.-L.; Masereel, B.; Pochet, L.; Dogné, J.-M. Is thrombin generation the new rapid, reliable and relevant pharmacological tool for the development of anticoagulant drugs? *Pharmacol Res* **2009**, *59*, 160–166.
- [47] Wilkens, M. [Endogenous thrombin potential in practical use]. *Hamostaseologie* **2011**, *31*, 88–93.
- [48] Al Dieri, R.; de Laat, B.; Hemker, H. C. Thrombin generation: what have we learned? *Blood Rev* **2012**, *26*, 197–203.
- [49] Castoldi, E.; Rosing, J. Thrombin generation tests. *Thromb Res* **2011**, *127 Suppl 3*, S21–S25.
- [50] Hemker, H. C.; Wielders, S.; Kessels, H.; Béguin, S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemost* **1993**, *70*, 617–624.

- [51] Petros, S.; Siegemund, R. [Thrombin generation in critical illnesses]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* **2011**, *106*, 166–170.
- [52] Graff, J.; Picard-Willems, B.; Harder, S. Monitoring effects of direct FXa-inhibitors with a new one-step prothrombinase-induced clotting time (PiCT) assay: comparative in vitro investigation with heparin, enoxaparin, fondaparinux and DX 9065a. *Int J Clin Pharmacol Ther* **2007**, *45*, 237–243.
- [53] Collins, P. W.; Macchiavello, L. I.; Lewis, S. J.; Macartney, N. J.; Saayman, A. G.; Luddington, R.; Baglin, T.; Findlay, G. P. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *Br J Haematol* **2006**, *135*, 220–227.
- [54] Petros, S.; Kliem, P.; Siegemund, T.; Siegemund, R. Thrombin generation in severe sepsis. *Thromb Res* **2012**, *129*, 797–800.
- [55] Tardy-Poncet, B.; Combe, M.; Piot, M.; Chapelle, C.; Akrou, M.; Tardy, B. Effects of argatroban, danaparoid, and fondaparinux on trombin generation in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* **2013**, *109*, 504–509.
- [56] Bloemen, S.; Hemker, H. C.; Al Dieri, R. Large inter-individual variation of the pharmacodynamic effect of anticoagulant drugs on thrombin generation. *Haematologica* **2013**, *98*, 549–554.
- [57] Guy, S.; Kitchen, S.; Maclean, R.; Van Veen, J. J. Limitation of the activated partial thromboplastin time as a monitoring method of the direct thrombin inhibitor argatroban. *International journal of laboratory hematology* **2015**, *37*, 834–843.
- [58] Keyl, C.; Lehane, C.; Zimmer, E.; Trenk, D. Monitoring anticoagulation with argatroban in critically ill patients: activated partial thromboplastin time versus diluted thrombin time. *Thromb Haemost* **2016**, *116*, 1180–1181.
- [59] Warkentin, T. E.; Greinacher, A. Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* **2016**, *23*, 462–470.
- [60] Lind, S. E.; Boyle, M. E.; Fisher, S.; Ishimoto, J.; Trujillo, T. C.; Kiser, T. H. Comparison of the aPTT with alternative tests for monitoring direct thrombin inhibitors in patient samples. *Am J Clin Pathol* **2014**, *141*, 665–674.
- [61] Ivandic, B.; Zorn, M. Monitoring of the anticoagulants argatroban and lepirudin: a comparison of laboratory methods. *Clin Appl Thromb Hemost* **2011**, *17*, 549–555.
- [62] Lange, U.; Olschewski, A.; Nowak, G.; Bucha, E. [Ecarin chromogenic assay: an innovative test for quantitative determination of direct thrombin inhibitors in plasma]. *Hamostaseologie* **2005**, *25*, 293–300.
- [63] Seidel, H.; Kolde, H.-J. Monitoring of Argatroban and Lepirudin. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* **2017**, 1076029617699087.

- [64] Pötzsch, B.; Hund, S.; Madlener, K.; Unkrig, C.; Müller-Berghaus, G. Monitoring of recombinant hirudin: assessment of a plasma-based ecarin clotting time assay. *Thromb Res* **1997**, *86*, 373–383.
- [65] Crowther, M. A.; Cook, D. J.; Meade, M. O.; Griffith, L. E.; Guyatt, G. H.; Arnold, D. M.; Rabbat, C. G.; Geerts, W. H.; Warkentin, T. E. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care* **2005**, *20*, 348–353.
- [66] Selleng, S.; Malowsky, B.; Strobel, U.; Wessel, A.; Ittermann, T.; Wollert, H.-G.; Warkentin, T. E.; Greinacher, A. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* **2010**, *8*, 30–36.
- [67] Greinacher, A.; Selleng, K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2010**, *2010*, 135–143.
- [68] Chong, B. H.; Isaacs, A. Heparin-induced thrombocytopenia: what clinicians need to know. *Thromb Haemost* **2009**, *101*, 279–283.
- [69] Treschan, T. A.; Schaefer, M. S.; Geib, J.; Bahlmann, A.; Brezina, T.; Werner, P.; Golla, E.; Greinacher, A.; Pannen, B.; Kindgen-Milles, D.; Kienbaum, P.; Beiderlinden, M. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial. *Critical care (London, England)* **2014**, *18*, 588.

A. Anhang

*Nichtinterventionelle Beobachtungsstudie zur
Evaluierung des Einflusses von Argatroban auf
Koagulationsparameter unter Feldbedingungen*
(ARG-NIS 01)

Dokumentationsbogen

Prüfzentrum:

PD Dr. med. Martin Beiderlinden
Marienhospital Osnabrück
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Bischofsstraße 1
49074 Osnabrück
Tel.: 0049-541-326- 4501

1.) demographische Daten:

Alter (Jahre): |_|_| Gewicht (kg): |_|_|_| Größe (cm): |_|_|_|

Geschlecht: männlich ☐ weiblich ☐**2.) klinische Daten:****2.1.) Hauptdiagnose(n), die zum jetzigen Krankenhausaufenthalt geführt haben:**

1.) _____

2.) _____

3.) _____

4.) _____

5.) _____

ggfs. Kommentar: _____

2.2.) Diagnose HIT II:anamnestisch ☐ akut ☐bei akuter HIT II: vorausgegangene Heparintherapie seit |_|_|. |_|_|. |_|_|
Datum (dd.MM.YY)letztmalige Heparinabgabe am |_|_|. |_|_|. |_|_|
Datum (dd.MM.YY)erster Verdacht/Symptome am |_|_|. |_|_|. |_|_|
Datum (dd.MM.YY)

ggfs. Kommentar (z.B. Resultat Testverfahren....): _____

2.3.) Station/Fachrichtung:

Intensivstation: ja ☐

Fachrichtung: Kardiochirurgie ☐ Allgemeinchirurgie ☐

internistisch ☐ sonstige ☐ _____
 ↳ bitte spezifizieren

sonstige Stationen: IMC ☐ periphere Station ☐

↳ bitte Fachrichtung angeben

2.4.) extrakorporale Zirkulation:

Einsatz Herz-Lungen-Maschine: ja ☐ nein ☐

wenn ja, Datum des letzten HLM-Einsatzes: |_|_|. |_|_|. |_|_|
 Datum (dd.MM.YY)

HINWEIS: relevant ist HLM-Einsatz im Zusammenhang mit aktuellem klinischen Aufenthalt, in klinisch relevantem Zeitrahmen (24h) zum Beginn der Argatroban-Therapie.

Antikoagulation während HLM: _____
 ↳ bitte Medikation angeben

↳ ggf. weitere Angaben, falls bekannt

Dialyse: ja ☐ nein ☐

wenn ja, intermittierend ☐ kontinuierlich ☐

↳ bitte spezifizieren (z.B. Dauer, ...)

Antikoagulation während Dialyse: _____
 ↳ bitte Medikation angeben

für die Dokumentation, _____

Datum, Unterschrift

3.) Ein-/Ausschlusskriterien:

Einschlußkriterien (⇒ alle Fragen müssen mit „Ja“ beantwortet sein.)

- | | Ja | Nein |
|--|--------------------------|--------------------------|
| • Ist der Patient/die Patientin/ mindestens 18 Jahre alt? | ☐ | ☐ |
| • Liegt die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten/
der Patientin vor bzw. wird von der mutmaßlichen
Einwilligung ausgegangen? | ☐ | ☐ |
| • Patient mit HIT Typ II (anamnestisch/akut/subakut),
der einer parenteralen antithrombotischen Therapie bedarf? | ☐ | ☐ |

Ausschlußkriterien (⇒ alle Fragen müssen mit „Nein“ beantwortet sein.)

- | | Ja | Nein |
|---|--------------------------|--------------------------|
| • unkontrollierte Blutungen | ☐ | ☐ |
| • Überempfindlichkeit gegen Argatroban oder einen der
sonstigen Bestandteile | ☐ | ☐ |
| • schwere Leberfunktionsstörungen | ☐ | ☐ |
| • Alter < 18 Jahre | ☐ | ☐ |

4.) Dokumentation der Blutentnahmen & Argatroban-Dosierung:

BE 01 ➔ *vor Beginn der Argatrobantherapie:*

Uhrzeit (HH:mm)

_____. Datum (dd.MM.YY)

aPTT (sss)

arteriell ☐/venös ☐: ZVK ☐ periphere Punktion ☐ sonstiges ☐

Vitalparameter, falls Routinemessung oder Monitorüberwachung:

RR / mmHg invasiv ☐ nicht-invasiv ☐
systolisch / diastolisch

min

Uhrzeit (HH:mm)

_____.
Datum (dd.MM)

Weitere Hämodynamik, falls evaluierbar:

ZVD | | | mmHg

Argatrobandosierung: , mg/h bzw. , ml/h

ab Uhrzeit (HH:mm)

_____._____._____._____._____._____.
Datum (dd.MM.YY)

Konzentration Perfusorlösung: 1ml entspricht , mg

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung): |_|, |_|_| mg

[illegible]

BE 02 → gemäß Fachinformation 2h nach Infusionsbeginn/Dosisänderung/tägl. Routinekontrolle:

				:				
Uhrzeit (HH:mm)								

				.				
Datum (dd.MM)								

aPTT (sss)			

arteriell ☐/venös ☐: ZVK ☐ periphere Punktion ☐ sonstiges ☐ _____**Grund der aPTT-Kontrolle:**Routinekontrolle ☐Dosisänderung/Unterbrechung/Beendigung Argatroban ☐sonstige ☐ _____

✳ bitte spezifizieren

Vitalparameter, falls Routinemessung oder Monitorüberwachung:RR

				/				
systolisch / diastolisch								

 mmHg invasiv ☐ nicht-invasiv ☐HR

/ min			

				:				
Uhrzeit (HH:mm)								

				.				
Datum (dd.MM)								

weitere Hämodynamik, falls evaluierbar:ZVD

mmHg			

				:				
Uhrzeit (HH:mm)								

				.				
Datum (dd.MM)								

Argatrobandosierung:

mg/h bzw. <table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td colspan="4">ml/h</td> </tr> </table>								ml/h			
ml/h											

				:				
ab Uhrzeit (HH:mm)								

				.				
Datum (dd.MM.YY)								

Konzentration Perfusorlösung: 1ml entspricht

mg			

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung):

mg			

über Applikationssystem: ZVK ☐ sonstiges ☐ _____
✳ bitte spezifizieren

Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinik Frankfurt am Main

____ / ____
Nummer / Initialen

Hat zwischen BE 01 und BE 02 eine Änderung der Argatrobandosierung stattgefunden?

Nein ☐

Ja ☐

⇒ bitte Grund angeben

Änderung

____:____
ab Uhrzeit (HH:mm)

____.____
Datum (dd.MM)

neue Argatrobandosierung:

____, ____ mg/h bzw. ____ ml/h; 1ml = ____ mg

HINWEIS: bei mehreren Änderungen zwischen BE 01 und BE 02 ist die letzte Änderung vor BE 02 einzutragen.

Hat zwischen BE 01 und BE 02 eine Unterbrechung der Argatrobandosierung stattgefunden?

Nein ☐

Ja ☐

⇒ bitte Grund angeben

Unterbrechung

⇒

Fortführung

____:____//____.____
ab Uhrzeit (HH:mm)// Datum (dd.MM)

⇒

____:____//____.____
ab Uhrzeit (HH:mm)// Datum (dd.MM)

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung):

____ mg

Ist zwischen BE 01 und BE 02 die Therapie mit Argatroban beendet worden?

Nein ☐

Ja ☐

⇒ bitte Grund angeben

weitere Anmerkungen, z.B. Bolusgabe: _____

Blutungsereignisse:

Sind zwischen BE 01 und BE 02 klinisch bedeutsame Blutungsereignisse aufgetreten?

Nein ☐

Ja ☐

⇒ bitte spezifizieren

Relevante klinische Veränderungen:

Kam es zwischen BE 01 und BE 02 zu relevanten klinischen Veränderungen?

Nein ☐

Ja ☐

⇒ bitte spezifizieren

für die Dokumentation, _____

Datum Unterschrift

BE 03 ➔ gemäß Fachinformation 2h nach Infusionsbeginn/Dosisänderung//tägl. Routinekontrolle:

				:				
Uhrzeit (HH:mm)								

				.				
Datum (dd.MM)								

aPTT (sss)							

arteriell ☐/venös ☐: ZVK ☐ periphere Punktion ☐ sonstiges ☐ _____**Grund der aPTT-Kontrolle:**Routinekontrolle ☐Dosisänderung/Unterbrechung/Beendigung Argatroban ☐sonstige ☐ _____

➔ bitte spezifizieren

Vitalparameter, falls Routinemessung oder Monitorüberwachung:RR

				/				
systolisch / diastolisch								

 mmHg invasiv ☐ nicht-invasiv ☐HR

				/				
min								

				:				
Uhrzeit (HH:mm)								

				.				
Datum (dd.MM)								

weitere Hämodynamik, falls evaluierbar:ZVD

--	--	--	--

 mmHg

				:				
Uhrzeit (HH:mm)								

				.				
Datum (dd.MM)								

Argatrobandosierung:

--	--	--	--

,

--	--	--	--

 mg/h bzw.

--	--	--	--

,

--	--	--	--

 ml/h

				:				
ab Uhrzeit (HH:mm)								

				.				
Datum (dd.MM.YY)								

Konzentration Perfusorlösung: 1ml entspricht

--	--	--	--

 mgggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung):

--	--	--	--

 mgüber Applikationssystem: ZVK ☐ sonstiges ☐ _____
➔ bitte spezifizieren

für die Dokumentation: _____

Datum Unterschrift

Hat zwischen BE 02 und BE 03 eine Änderung der Argatrobandosierung stattgefunden?

Nein ☐Ja ☐

⇒ bitte Grund angeben

Änderung

				:				
--	--	--	--	---	--	--	--	--

ab Uhrzeit (HH:mm)

				.				
--	--	--	--	---	--	--	--	--

Datum (dd.MM)

neue Argatrobandosierung:

				,					mg/h bzw.					,					ml/h; 1ml =					,					mg
--	--	--	--	---	--	--	--	--	-----------	--	--	--	--	---	--	--	--	--	-------------	--	--	--	--	---	--	--	--	--	----

HINWEIS: bei mehreren Änderungen zwischen BE 01 und BE 02 ist die letzte Änderung vor BE 02 einzutragen.

Hat zwischen BE 02 und BE 03 eine Unterbrechung der Argatrobandosierung stattgefunden?

Nein ☐Ja ☐

⇒ bitte Grund angeben

Unterbrechung

⇒

Fortführung

				:					//					.				
--	--	--	--	---	--	--	--	--	----	--	--	--	--	---	--	--	--	--

ab Uhrzeit (HH:mm)// Datum (dd.MM)

⇒

				:					//					.				
--	--	--	--	---	--	--	--	--	----	--	--	--	--	---	--	--	--	--

ab Uhrzeit (HH:mm)// Datum (dd.MM)

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung):

				mg
--	--	--	--	----

Ist zwischen BE 02 und BE 03 die Therapie mit Argatroban beendet worden?

Nein ☐Ja ☐

⇒ bitte Grund angeben

weitere Anmerkungen, z.B. Bolusgabe:

Blutungsereignisse:

Sind zwischen BE 02 und BE 03 klinisch bedeutsame Blutungsereignisse aufgetreten?

Nein ☐Ja ☐

⇒ bitte spezifizieren

Relevante klinische Veränderungen:

Kam es zwischen BE 02 und BE 03 zu relevanten klinischen Veränderungen?

Nein ☐Ja ☐

⇒ bitte spezifizieren

für die Dokumentation, _____

Datum Unterschrift

Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinik Frankfurt am Main

____ / ____
Nummer / Initialen

BE 04 ➔ gemäß Fachinformation 2h nach Infusionsbeginn/Dosisänderung//tägl. Routinekontrolle:

____:____
Uhrzeit (HH:mm)

____.____
Datum (dd.MM)

aPTT (sss)

arteriell ☐/venös ☐: ZVK ☐ periphere Punktion ☐ sonstiges ☐ _____

Grund der aPTT-Kontrolle:

Routinekontrolle ☐

Dosisänderung/Unterbrechung/Beendigung Argatroban ☐

sonstige ☐ _____
➔ bitte spezifizieren

Vitalparameter, falls Routinemessung oder Monitorüberwachung:

RR ____/____ mmHg invasiv ☐ nicht-invasiv ☐
 systolisch / diastolisch

HR ____/min ____:____
 Uhrzeit (HH:mm) Datum (dd.MM)

weitere Hämodynamik, falls evaluierbar:

ZVD ____ mmHg ____:____
 Uhrzeit (HH:mm) Datum (dd.MM)

Argatrobandosierung: ____, ____ mg/h bzw. ____, ____ ml/h
 ____:____ ____.____.____
 ab Uhrzeit (HH:mm) Datum (dd.MM.YY)

Konzentration Perfusorlösung: 1ml entspricht ____, ____ mg

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung): ____, ____ mg

über Applikationssystem: ZVK ☐ sonstiges ☐ _____

für die Dokumentation, _____

Datum Unterschrift

Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinik Frankfurt am Main

____ / ____
Nummer / Initialen

Hat zwischen BE 03 und BE 04 eine Änderung der Argatrobandosierung stattgefunden?

Nein ☐

Ja ☐

⇨ bitte Grund angeben

Änderung

____:____
ab Uhrzeit (HH:mm)

____.____
Datum (dd.MM)

neue Argatrobandosierung:

____, ____ mg/h bzw. ____ ml/h; 1 ml = ____ mg
HINWEIS: bei mehreren Änderungen zwischen BE 01 und BE 02 ist die letzte Änderung vor BE 02 einzutragen.

Hat zwischen BE 03 und BE 04 eine Unterbrechung der Argatrobandosierung stattgefunden?

Nein ☐

Ja ☐

⇨ bitte Grund angeben

Unterbrechung

⇨

Fortführung

____:____ // ____.
ab Uhrzeit (HH:mm) // Datum (dd.MM)

⇨

____:____ // ____.
ab Uhrzeit (HH:mm) // Datum (dd.MM)

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung):

____, ____ mg

Ist zwischen BE 03 und BE 04 die Therapie mit Argatroban beendet worden?

Nein ☐

Ja ☐

⇨ bitte Grund angeben

weitere Anmerkungen, z.B. Bolusgabe: _____

Blutungsereignisse:

Sind zwischen BE 03 und BE 04 klinisch bedeutsame Blutungsereignisse aufgetreten?

Nein ☐

Ja ☐

⇨ bitte spezifizieren

Relevante klinische Veränderungen:

Kam es zwischen BE 03 und BE 04 zu relevanten klinischen Veränderungen?

Nein ☐

Ja ☐

⇨ bitte spezifizieren

für die Dokumentation, _____

Datum Unterschrift

BE 05 ➔ gemäß Fachinformation 2h nach Infusionsbeginn/Dosisänderung//tägl. Routinekontrolle:

Uhrzeit (HH:mm)

_____.
Datum (dd.MM)

aPTT (sss)

arteriell ☐/venös ☐: ZVK ☐ periphere Punktion ☐ sonstiges ☐

Grund der aPTT-Kontrolle:

Routinekontrolle ☐Dosisänderung/Unterbrechung/Beendigung Argatroban ☐

sonstige ☐ _____

✦ bitte spezifizieren

Vitalparameter, falls Routinemessung oder Monitorüberwachung:

RR / mmHg invasiv ☐ nicht-invasiv ☐
systolisch / diastolisch

HR _____ / min

Uhrzeit (HH:mm)

Datum (old MIM)

weitere Hämodynamik, falls evaluierbar:

ZVD mmHg

Uhrzeit (HH:mm)

_____.
Datum (dd.MM)

Argatrobandosierung: , mg/h bzw. , ml/h

ab Uhrzeit (HH:mm)

_____.
Datum (dd.MM.YY)

Konzentration Perfusorlösung:

1ml entspricht

mg

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung):

100

über Applikationssystem: ZVK ☐ sonstiges ☐

Hat zwischen BE 04 und BE 05 eine Änderung der Argatrobandosierung stattgefunden?
Nein ☐Ja ☐ _____

⇒ bitte Grund angeben

Änderung

|_|_|:|_|_|

ab Uhrzeit (HH:mm)

|_|_|.|_|_|

Datum (dd.MM)

neue Argatrobandosierung:

|_|_|, |_|_| mg/h bzw. |_|_|_|, |_|_| ml/h; 1ml = |_|_|, |_|_| mg

HINWEIS: bei mehreren Änderungen zwischen BE 01 und BE 02 ist die letzte Änderung vor BE 02 einzutragen.
Hat zwischen BE 04 und BE 05 eine Unterbrechung der Argatrobandosierung stattgefunden?
Nein ☐Ja ☐ _____

⇒ bitte Grund angeben

Unterbrechung

⇒

Fortführung

⇒

|_|_|:|_|_|//|_|_|.|_|_|

ab Uhrzeit (HH:mm)// Datum (dd.MM)

|_|_|:|_|_|//|_|_|.|_|_|

ab Uhrzeit (HH:mm)// Datum (dd.MM)

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung):

|_|_|, |_|_| mg

Ist zwischen BE 04 und BE 05 die Therapie mit Argatroban beendet worden?
Nein ☐Ja ☐ _____

⇒ bitte Grund angeben

weitere Anmerkungen, z.B. Bolusgabe: _____

Blutungsereignisse:
Sind zwischen BE 04 und BE 05 klinisch bedeutsame Blutungsereignisse aufgetreten?
Nein ☐Ja ☐ _____

⇒ bitte spezifizieren

Relevante klinische Veränderungen:
Kam es zwischen BE 04 und BE 05 zu relevanten klinischen Veränderungen?
Nein ☐Ja ☐ _____

⇒ bitte spezifizieren

für die Dokumentation, _____

Datum Unterschrift

BE 06 ➔ gemäß Fachinformation 2h nach Infusionsbeginn/Dosisänderung//tägl. Routinekontrolle:

Uhrzeit (HH:mm)

_____. Datum (dd.MM)

aPTT (sss)

arteriell ☐/venös ☐: ZVK ☐ periphere Punktion ☐ sonstiges ☐

Grund der aPTT-Kontrolle:

Routinekontrolle Dosisänderung/Unterbrechung/Beendigung Argatroban ☐

sonstige ☐ Bitte nicht zu oft in den Text eintragen, sondern nur bei besonderen Umständen.

* bitte spezifizieren

Vitalparameter, falls Routinemessung oder Monitorüberwachung:

RR / mmHg invasiv ☐ nicht-invasiv ☐
systolisch / diastolisch

HR / min : .

Uhrzeit (HH:mm) Datum (dd.MM)

weitere Hämodynamik, falls evaluierbar:

ZVD mmHg : .

Uhrzeit (HH:mm) Datum (dd.MM)

Argatrobandosierung: , mg/h bzw. , ml/h
 : ..
 ab Uhrzeit (HH:mm) Datum (dd.MM.YY)

Konzentration Perfusorlösung: 1ml entspricht , mg

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung): , mg

über Applikationssystem: ZVK ☐ sonstiges ☐

Hat zwischen BE 05 und BE 06 eine Änderung der Argatrobandosierung stattgefunden?

Nein

☐Ja ☐

⇨ bitte Grund angeben

Änderung

			:			
--	--	--	---	--	--	--

ab Uhrzeit (HH:mm)

			.			
--	--	--	---	--	--	--

Datum (dd.MM)

neue Argatrobandosierung:

			,			
--	--	--	---	--	--	--

 mg/h bzw.

			,			
--	--	--	---	--	--	--

 ml/h; 1ml =

			,			
--	--	--	---	--	--	--

 mg

HINWEIS: bei mehreren Änderungen zwischen BE 01 und BE 02 ist die letzte Änderung vor BE 02 einzutragen.

Hat zwischen BE 05 und BE 06 eine Unterbrechung der Argatrobandosierung stattgefunden?

Nein

☐Ja ☐

⇨ bitte Grund angeben

Unterbrechung

⇨

Fortführung

			:				//			.			
--	--	--	---	--	--	--	----	--	--	---	--	--	--

ab Uhrzeit (HH:mm)// Datum (dd.MM)

⇨

			:				//			.			
--	--	--	---	--	--	--	----	--	--	---	--	--	--

ab Uhrzeit (HH:mm)// Datum (dd.MM)

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung):

			,			
--	--	--	---	--	--	--

 mg

Ist zwischen BE 05 und BE 06 die Therapie mit Argatroban beendet worden?

Nein

☐Ja ☐

⇨ bitte Grund angeben

weitere Anmerkungen, z.B. Bolusgabe: _____

Blutungsereignisse:

Sind zwischen BE 05 und BE 06 klinisch bedeutsame Blutungsereignisse aufgetreten?

Nein

☐Ja ☐

⇨ bitte spezifizieren

Relevante klinische Veränderungen:

Kam es zwischen BE 05 und BE 06 zu relevanten klinischen Veränderungen?

Nein

☐Ja ☐

⇨ bitte spezifizieren

für die Dokumentation: _____

Datum, Unterschrift

BE 7 → gemäß Fachinformation 2h nach Infusionsbeginn/Dosisänderung//tägl. Routinekontrolle:

Uhrzeit (HH:mm)

_____. Datum (dd.MM)

aPTT (sss)

arteriell ☐/venös ☐: ZVK ☐ periphere Punktion ☐ sonstiges ☐

Grund der aPTT-Kontrolle:

Routinekontrolle ☐Dosisänderung/Unterbrechung/Beendigung Argatroban ☐

sonstige ☐

✦ bitte spezifizieren

Vitalparameter, falls Routinemessung oder Monitorüberwachung:

RR / mmHg invasiv ☐ nicht-invasiv ☐
systolisch / diastolisch

HR / min : .

Uhrzeit (HH:mm) Datum (dd.MM)

weitere Hämodynamik, falls evaluierbar:

ZVD mmHg : Uhrzeit (HH:mm) . Datum (dd.MM)

Argatrobandosierung: |_|_|, |_|_| mg/h bzw. |_|_|_|, |_|_| ml/h
 |_|_|:|_|_| |_|_|.|_|_|.|_|_|
 ab Uhrzeit (HH:mm) Datum (dd.MM.YY)

Konzentration Perfusorlösung: 1ml entspricht

--	--	--

 mg

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung): , mg

über Applikationssystem: ZVK ☐ sonstiges ☐ _____

Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinik Frankfurt am Main

____ / ____
Nummer / Initialen

Hat zwischen BE 6 und BE 7 eine Änderung der Argatrobandosierung stattgefunden?

Nein ☐

Ja ☐ _____

⇒ bitte Grund angeben

Änderung

____:____

ab Uhrzeit (HH:mm)

____.____

Datum (dd.MM)

neue Argatrobandosierung:

____, ____ mg/h bzw. ____ ml/h; 1 ml = ____ mg

HINWEIS: bei mehreren Änderungen zwischen BE 01 und BE 02 ist die letzte Änderung vor BE 02 einzutragen.

Hat zwischen BE 06 und BE 07 eine Unterbrechung der Argatrobandosierung stattgefunden?

Nein ☐

Ja ☐ _____

⇒ bitte Grund angeben

Unterbrechung

⇒

Fortführung

____:____//____.____

ab Uhrzeit (HH:mm)// Datum (dd.MM)

⇒

____:____//____.____

ab Uhrzeit (HH:mm)// Datum (dd.MM)

ggf. Bolus (initial, nach Unterbrechung):

____, ____ mg

Ist zwischen BE 06 und BE 07 die Therapie mit Argatroban beendet worden?

Nein ☐

Ja ☐ _____

⇒ bitte Grund angeben

weitere Anmerkungen, z.B. Bolusgabe: _____

Blutungsereignisse:

Sind zwischen BE 06 und BE 07 klinisch bedeutsame Blutungsereignisse aufgetreten?

Nein ☐

Ja ☐ _____

⇒ bitte spezifizieren

Relevante klinische Veränderungen:

Kam es zwischen BE 06 und BE 07 zu relevanten klinischen Veränderungen?

Nein ☐

Ja ☐ _____

⇒ bitte spezifizieren

für die Dokumentation _____

Datum, Unterschrift

6.) Blutbild & Klinische Chemie 1:

Werte sind zusammen mit BE |_|_| erhoben worden ODER

 Uhrzeit/Datum der Abnahme, falls Blutentnahme nicht zusammen mit BE 1-7
 (zur aPTT-Bestimmung) erfolgte, sondern davor/dazwischen/danach:

 |_|_|:|_|_|
 Uhrzeit (HH:mm)

 |_|_|.|_|_|
 Datum (dd.MM)

Blutbild:

	Wert	Einheit		Wert	Einheit
Hb	_ _ , _	g/dl			
Erythrozyten	_ , _	$10^6/\mu\text{l}$	bzw.	_ , _ _	/pl
Thrombozyten	_ _ _	$10^3/\mu\text{l}$	bzw.	_ _ _	/nl

Klinische Chemie:

	Wert	Einheit
AST/GOT	_ _ _	IU/l
ALT/GPT	_ _ _	IU/l
GLDH	_ _ , _	IU/l
Bilirubin gesamt	_ _ , _	mg/dl
Kreatinin i.S.	_ _ , _	mg/dl
Harnstoff i.S.	_ _ _	mg/dl

6.) Blutbild & Klinische Chemie 2:

Werte sind zusammen mit BE |_|_| erhoben worden ODER

 Uhrzeit/Datum der Abnahme, falls Blutentnahme nicht zusammen mit BE 1-7
 (zur aPTT-Bestimmung) erfolgte, sondern davor/dazwischen/danach:

 |_|_|:|_|_|
 Uhrzeit (HH:mm)

 |_|_|.|_|_|
 Datum (dd.MM)

Blutbild:

	Wert	Einheit		Wert	Einheit
Hb	_ _ , _	g/dl			
Erythrozyten	_ , _	$10^6/\mu\text{l}$	bzw.	_ , _ _	/pl
Thrombozyten	_ _ _	$10^3/\mu\text{l}$	bzw.	_ _ _	/nl

Klinische Chemie:

	Wert	Einheit
AST/GOT	_ _ _	IU/l
ALT/GPT	_ _ _	IU/l
GLDH	_ _ , _	IU/l
Bilirubin gesamt	_ _ , _	mg/dl
Kreatinin i.S.	_ _ , _	mg/dl
Harnstoff i.S.	_ _ _	mg/dl

6.) Blutbild & Klinische Chemie 3:

Werte sind zusammen mit BE |_|_| erhoben worden ODER

 Uhrzeit/Datum der Abnahme, falls Blutentnahme nicht zusammen mit BE 1-7
 (zur aPTT-Bestimmung) erfolgte, sondern davor/dazwischen/danach:

 |_|_|:|_|_|
 Uhrzeit (HH:mm)

 |_|_|.|_|_|
 Datum (dd.MM)

Blutbild:

	Wert	Einheit		Wert	Einheit
Hb	_ _ , _	g/dl			
Erythrozyten	_ , _	$10^6/\mu\text{l}$	bzw.	_ , _ _	/pl
Thrombozyten	_ _ _	$10^3/\mu\text{l}$	bzw.	_ _ _	/nl

Klinische Chemie:

	Wert	Einheit
AST/GOT	_ _ _	IU/l
ALT/GPT	_ _ _	IU/l
GLDH	_ _ , _	IU/l
Bilirubin gesamt	_ _ , _	mg/dl
Kreatinin i.S.	_ _ , _	mg/dl
Harnstoff i.S.	_ _ _	mg/dl

6.) Blutbild & Klinische Chemie 4:

Werte sind zusammen mit BE |_|_| erhoben worden ODER

 Uhrzeit/Datum der Abnahme, falls Blutentnahme nicht zusammen mit BE 1-7
 (zur aPTT-Bestimmung) erfolgte, sondern davor/dazwischen/danach:

 |_|_|:|_|_|
 Uhrzeit (HH:mm)

 |_|_|.|_|_|
 Datum (dd.MM)

Blutbild:

	Wert	Einheit		Wert	Einheit
Hb	_ _ , _	g/dl			
Erythrozyten	_ , _	$10^6/\mu\text{l}$	bzw.	_ , _ _	/pl
Thrombozyten	_ _ _	$10^3/\mu\text{l}$	bzw.	_ _ _	/nl

Klinische Chemie:

	Wert	Einheit
AST/GOT	_ _ _	IU/l
ALT/GPT	_ _ _	IU/l
GLDH	_ _ , _	IU/l
Bilirubin gesamt	_ _ , _	mg/dl
Kreatinin i.S.	_ _ , _	mg/dl
Harnstoff i.S.	_ _	mg/dl

6.) Blutbild & Klinische Chemie 5:

Werte sind zusammen mit BE |_|_| erhoben worden ODER

 Uhrzeit/Datum der Abnahme, falls Blutentnahme nicht zusammen mit BE 1-7
 (zur aPTT-Bestimmung) erfolgte, sondern davor/dazwischen/danach:

 |_|_|:|_|_|
 Uhrzeit (HH:mm)

 |_|_|.|_|_|
 Datum (dd.MM)

Blutbild:

	Wert	Einheit		Wert	Einheit
Hb	_ _ , _	g/dl			
Erythrozyten	_ , _	$10^6/\mu\text{l}$	bzw.	_ , _	/pl
Thrombozyten	_ _ _	$10^3/\mu\text{l}$	bzw.	_ _ _	/nl

Klinische Chemie:

	Wert	Einheit
AST/GOT	_ _ _	IU/l
ALT/GPT	_ _ _	IU/l
GLDH	_ _ , _	IU/l
Bilirubin gesamt	_ _ , _	mg/dl
Kreatinin i.S.	_ _ , _	mg/dl
Harnstoff i.S.	_ _ _	mg/dl

Institut für Klinische Pharmakologie
Universitätsklinik Frankfurt am Main

|_|_| / |_|_|
Nummer / Initialen

6.) Blutbild & Klinische Chemie 6:

Werte sind zusammen mit BE |_| erhoben worden ODER

Uhrzeit/Datum der Abnahme, falls Blutentnahme nicht zusammen mit BE 1-7
(zur aPTT-Bestimmung) erfolgte, sondern davor/dazwischen/danach:

|_|_|:|_|_|
Uhrzeit (HH:mm)

|_|_|.|_|_|
Datum (dd.MM)

Blutbild:

	Wert	Einheit		Wert	Einheit
Hb	_ _ , _	g/dl			
Erythrozyten	_ , _	$10^6/\mu\text{l}$	bzw.	_ , _ _	/pl
Thrombozyten	_ _ _	$10^3/\mu\text{l}$	bzw.	_ _ _	/nl

Klinische Chemie:

	Wert	Einheit
AST/GOT	_ _ _	IU/l
ALT/GPT	_ _ _	IU/l
GLDH	_ _ , _	IU/l
Bilirubin gesamt	_ _ , _	mg/dl
Kreatinin i.S.	_ _ , _	mg/dl
Harnstoff i.S.	_ _	mg/dl

für die Dokumentation, _____

Datum: Unterschrift

6.) Blutbild & Klinische Chemie 7:

Werte sind zusammen mit BE |_|_| erhoben worden ODER

Uhrzeit/Datum der Abnahme, falls Blutentnahme nicht zusammen mit BE 1-7
 (zur aPTT-Bestimmung) erfolgte, sondern davor/dazwischen/danach:

 |_|_|:|_|_|
 Uhrzeit (HH:mm)

 |_|_|.|_|_|
 Datum (dd.MM)

Blutbild:

	Wert	Einheit		Wert	Einheit
Hb	_ _ , _	g/dl			
Erythrozyten	_ , _	$10^6/\mu\text{l}$	bzw.	_ , _ _	/pl
Thrombozyten	_ _ _	$10^3/\mu\text{l}$	bzw.	_ _ _	/nl

Klinische Chemie:

	Wert	Einheit
AST/GOT	_ _ _	IU/l
ALT/GPT	_ _ _	IU/l
GLDH	_ _ , _	IU/l
Bilirubin gesamt	_ _ , _	mg/dl
Kreatinin i.S.	_ _ , _	mg/dl
Harnstoff i.S.	_ _ _	mg/dl

7.) Abschluß der Probennahmen:

Insgesamt sind |_|_| Blutproben entnommen worden.

Gründe für die Beendigung der Probennahmen:maximale Anzahl von 7 Blutproben wurde erreicht ☐Beendigung der Argatrobantherapie ☐Einverständnis wurde widerrufen ☐Patient wurde verlegt ☐⇒ bitte Art der Station angeben¹Patient ist verstorben ☐

⇒ bitte Grund angeben

sonstige Gründe ☐

⇒ bitte spezifizieren

¹ beispielsweise Verlegung von Intensiv- auf periphere Station oder umgekehrt/Verlegung in ein anderes Krankenhaus (welcher Art?)
für die Dokumentation, _____

8.) Begleitmedikation mit Einfluss auf Plättchenfunktion/Gerinnung 1:

➡ Plättchenhemmstoffe, (orale) Antikoagulantien, Thrombolytika, Faktorpräparate, Minirin, Erythrozyten-/Thrombozytenkonzentrate, FFP u.a., ab 12h vor Beginn der Argatrobantherapie *inkl. Vorbehandlung mit unfractioniertem/niedermolekularem Heparin:*

Wirkstoff	Indikation	Dosis	Häufigkeit ²	Startdatum	Stopdatum ³
1.) _____	_____	_____	_____	____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____
2.) _____	_____	_____	_____	____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____
3.) _____	_____	_____	_____	____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____
4.) _____	_____	_____	_____	____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____
5.) _____	_____	_____	_____	____ ____ ____ ____	____ ____ ____ ____

ggfs. Kommentar: _____

² beispielsweise 3x/Tag ODER kontinuierliche Gabe ODER akute Intervention

³ falls nach letzter Blutentnahme weiterhin bestehend bitte on.on (ongoing) eintragen

8.) Begleitmedikation mit Einfluss auf Plättchenfunktion/Gerinnung 2:

- ➔ Plättchenhemmstoffe, (orale) Antikoagulantien, Thrombolytika, Faktorpräparate, Minirin, Erythrozyten-/Thrombozytenkonzentrate, FFP u.a., ab 12h vor Beginn der Argatrobantherapie **inkl. Vorbehandlung mit unfractioniertem/niedermolekularem Heparin:**

Wirkstoff	Indikation	Dosis	Häufigkeit ⁴	Startdatum	Stopdatum ⁵
6.) _____	_____	_____	_____	____.____.____	____.____.____
7.) _____	_____	_____	_____	____.____.____	____.____.____
8.) _____	_____	_____	_____	____.____.____	____.____.____
9.) _____	_____	_____	_____	____.____.____	____.____.____
10.) _____	_____	_____	_____	____.____.____	____.____.____

ggfs. Kommentar: _____

⁴ beispielsweise 3x/Tag ODER kontinuierliche Gabe ODER akute Intervention

⁵ falls nach letzter Blutentnahme weiterhin bestehend bitte on.on (ongoing) eintragen

Nichtinterventionelle Beobachtungsstudie zur Evaluierung des Einflusses von Argatroban auf Koagulationsparameter unter Feldbedingungen (ARG-NIS 01)

Information und Einverständniserklärung zur

Untersuchung zusätzlicher Gerinnungsparameter bei Patienten, die mit Argatroban behandelt werden

Untersuchungsleiter Klinik: Herr PD Dr. med. Martin Beiderlinden,
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Untersuchungsort: Marienhospital Osnabrück
Untersuchungsleiterin Labor: Frau Dr. med. Karina Kuczka, Institut für Klinische Pharmakologie,
Universitätsklinik Frankfurt/Main

Sehr geehrter Patient/sehr geehrte Patientin,

bei Ihnen ist eine Behandlung mit dem Gerinnungshemmstoff Argatroban (einem sog. direkten Thrombinhemmstoff) vorgesehen, weil Sie entweder eine sog. heparininduzierte Thrombozytopenie Typ 2 (HIT Typ II) bereits hatten oder diese unter einer Heparinbehandlung jetzt aufgetreten ist. Die Behandlung mit Argatroban ist zur Vorbeugung von Thrombosen zugelassen, das Arzneimittel wird bei Ihnen im Rahmen der ärztlichen Versorgung und gemäß den Anwendungsvorschriften eingesetzt. Die Gabe erfolgt durch eine Dauerinfusion.

Üblicherweise werden bei allen Patienten, welche mit Argatroban behandelt werden, wiederholt Kontrollen eines bestimmten Gerinnungswertes (sog. aPTT) notwendig, um gegebenenfalls die Dosierung so zu verändern, dass ein bestimmter Zielwert dieser aPTT erreicht und aufrecht erhalten wird.

Wir wissen bereits, dass die aPTT unter Argatroban und auch anderen, ähnlichen Gerinnungshemmern nicht immer genaue Werte ergibt, mitunter sind deswegen wiederholte Kontrollen in kurzen Zeitabständen notwendig. Auch kann die aPTT durch andere Einflüsse (z.B. Ihr gegenwärtiger Krankheitszustand oder Ihre Begleiterkrankungen) beeinflusst werden. Es ist deswegen von Interesse, andere und teilweise neue Gerinnungstests durchzuführen, um zu beurteilen, ob diese eine genauere Aussage zur Beeinflussung der Gerinnung durch die Argatrobantherapie erlauben.

Wir wollen Ihnen deswegen im Verlauf der Argatrobangabe (die mehrere Tage dauern kann) bei jenen Blutentnahmen, die ohnehin zur Bestimmung der aPTT notwendig werden, eine zusätzliche Menge von jeweils 10 ml Blut entnehmen. Insgesamt sind – dieses hängt von der medizinisch begründeten Dauer der Argatrobangabe ab – 3 bis maximal 7 solcher Entnahmen vorgesehen, die maximal

zusätzlich entnommene Blutmenge beträgt somit ca. 30 bis 70 ml. **Keine dieser Entnahmen erfolgt ohne den Grund der notwendigen aPTT –Bestimmung.** Die Blutentnahmen erfolgen mittels Einmalkanüle aus einem Blutgefäß am Unterarm bzw. in der Ellenbeuge oder aus einem zentralen Venenkatheter.

Das Blut wird nach der Entnahme zunächst in der Klinik aufbewahrt und später zu einem Speziallabor gesendet (Institut für Klinische Pharmakologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main). Dort werden weitere Gerinnungswerte (die sog. Prothrombinzeit, das sog. Thrombinpotenzial, die sog. Prothrombinaseinduzierte Gerinnungszeit und die sog. Ecarinzeit) bestimmt. Es soll auch die Wirkstoffmenge im Blut bestimmt werden. Diese Werte sind von wissenschaftlichem Interesse, werden aber keinen Einfluss auf die jetzt gegenwärtig bei Ihnen durchgeführte Argatrobanbehandlung haben.. Die Erkenntnisse können aber möglicherweise bei zukünftig mit Wirkstoffen wie Argatroban notwendigen Therapien deren Überwachung verbessern. Weitere Untersuchungen bzw. Untersuchungen z.B. am Erbgut (genetische Untersuchungen) werden nicht vorgenommen, die Probenreste werden nach Durchführung der Analysen vernichtet

Risiken

Alle Blutentnahmen im Rahmen dieser Untersuchung erfolgen zusammen mit den ohnehin notwendigen Blutentnahmen zur Bestimmung der aPTT. **Daher sind Sie durch Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung keinem zusätzlichen Risiko ausgesetzt.**

Diese Untersuchung wird durch das Institut für Klinische Pharmakologie der Universitätsklinik Frankfurt koordiniert (Frau Dr. med. K. Kuczka, Tel.: 069/6301-7622), verantwortlich am Marienhospital Osnabrück ist Herr PD Dr. med. Martin Beiderlinden (Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin).

Ihre Zustimmung zur Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Sie können jederzeit – auch ohne Angabe von Gründen – Ihre Zustimmung zur Teilnahme an dieser Untersuchung zurückziehen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

Sollten die ersten Blutentnahmen bereits erfolgt sein, während Sie noch nicht über die Untersuchung informiert werden konnten (z.B. während vorübergehender Intubation, beispielsweise nach einer Operation), bitten wir Sie hiermit nachträglich um Ihr Einverständnis zu den Blutentnahmen und ihrer wissenschaftlichen Auswertung. Sollten Sie mit diesem Vorgehen nicht einverstanden sein, sichern wir Ihnen zu, dass Ihre Daten aus unseren Aufzeichnungen gelöscht und die bereits entnommenen Blutproben vernichtet werden.

Vor Beginn der Untersuchung wurde der Untersuchungsplan der Ethikkommission des Klinikums der J. W. Goethe-Universität, Frankfurt zustimmend bewertet. Die Verantwortung verbleibt jedoch beim Studienleiter.

Nichtinterventionelle Beobachtungsstudie zur Evaluierung des Einflusses von Argatroban auf Koagulationsparameter unter Feldbedingungen (ARG-NIS 01)

Einverständniserklärung zur

Untersuchung zusätzlicher Gerinnungsparameter bei Patienten, die mit Argatroban behandelt werden

Datum: _____

Name, Vorname des Patienten _____

Geburtsdatum: _____

- Hiermit erkläre ich, die Information zu der o.g. Untersuchung gelesen und verstanden zu haben. Auftretende Unklarheiten wurden mir klar und verständlich durch den aufklärenden Arzt/die aufklärende Ärztin Herrr/Frau _____ erläutert.
- Ich erkläre die freiwillige Teilnahme an o.g. Untersuchung. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich jederzeit auch ohne Angabe von Gründen die Zustimmung zur Teilnahme zurückziehen kann. Dies gilt auch, wenn ich vor den ersten Blutentnahmen im Rahmen der o.g. Untersuchung auf Grund meines damaligen klinischen (gesundheitlichen) Zustands nicht informiert werden konnte.
- **Ich bin mit der Aufzeichnung meiner im Rahmen der o.g. Untersuchung erhobenen Krankheitsdaten und ihrer Weiterleitung in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form an das Untersuchungslabor (Institut für Klinische Pharmakologie der Universitätsklinik Frankfurt) sowie in anonymisierter Form an die Firma Mitsubishi Pharma Ltd einverstanden.**
- Ein Exemplar der Information und der Einverständniserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

Unterschrift Patient/in

Datum: _____

Unterschrift des aufklärenden Arztes/Ärztin

Datum: _____

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Chef und Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. Martin Beiderlinden, der mir die Möglichkeit für die Promotion gegeben hat. Er hat mich immer unterstützt, motiviert und daran geglaubt, dass diese Dissertation erfolgreich beendet wird. Außerdem danke ich Frau Priv.-Doz. Dr. med. Tanja Meyer-Treschan. Vielen Dank für die schnellen und präzisen Korrekturen.

Desweiteren danke ich den Pflegekräften der operativen Intensivstation K2A im Marienhospital Osnabrück. Sie haben mich bei den Blutentnahmen für die Studie unterstützt. Ohne sie wäre die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen.

Und ich danke meiner Familie. Ich danke meinen Geschwistern Christian und Lena und meinem Schwager Marcel, die mich immer über Ländergrenzen hinweg unterstützt haben, sei es durch kritische Worte oder durch technische Hilfe.

Ich danke meinen Eltern, die mich mein Leben lang unterstützt, immer an mich geglaubt und mir alles ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann Dominik und meiner Tochter Clara, die das Wertvollste entbehrt haben - nämlich unsere gemeinsame Zeit. Mein Mann war mein größter Motivator. Danke.