

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

**Ermittlung des Dosisbedarfes und Vergleich der Steuerbarkeit von Argatroban und
Lepirudin bei kritisch Kranken mit Heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II**

Dissertation

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

Tobias Brezina

2021

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

gez.: Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Peter Kienbaum

Zweitgutachter: PD Dr. med. Amin Polzin

*"Gefährlich wird es erst dann, wenn man meint, dass man etwas kann."
Josef Erich Brezina*

Meinen lieben Eltern.

Treschan TA, Schaefer MS, 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*. 2014 (1)

Beiderlinden M, Werner P, Bahlmann A, Kemper J, **Brezina T**, Schaefer MS, Goerlinger K, Seidel H, Kienbaum P, Meyer-Treschan TA. Monitoring of argatroban and lepirudin anticoagulation in critically ill patients by conventional laboratory parameters and rotational thromboelastometry – a prospectively controlled randomized double-blind clinical trial. *BMC Anesthesiology*. 2018 (2)

Bei nahezu allen Patienten in intensivmedizinischer Versorgung besteht, aufgrund des deutlich erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien, die Indikation zu einer medikamentösen Thromboseprophylaxe, welche üblicherweise durch Gabe von Heparin erfolgt. Die schwerwiegendste unerwünschte Arzneimittelwirkung hierbei ist die heparininduzierte Thrombozytopenie. Bei dieser antikörpervermittelten Reaktion auf Heparin mit daraus resultierender Aktivierung des Gerinnungssystems können sich paradoxerweise Thromboembolien unter bestehender Antikoagulation ereignen. Die Therapie besteht aus dem sofortigen Absetzen des Heparins und dem umgehenden Beginn einer alternativen Antikoagulation.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der klinischen Studie, auf der diese Arbeit basiert, standen die direkten Thrombininhibitoren Lepirudin und Argatroban zur Verfügung. Jedoch gaben die Hersteller zum Zeitpunkt der Studie weder für Argatroban noch für Lepirudin spezielle Empfehlungen zur Dosierung bei Intensivpatienten. Berichte von supratherapeutischer Antikoagulation mit erhöhtem Blutungsrisiko gaben jedoch Grund zur Annahme, dass die benötigte Erhaltungsdosis von Argatroban und Lepirudin bei Intensivpatienten geringer ist. Zur Steuerung der Antikoagulation müssen deshalb im Therapieverlauf Dosisadjustierungen, meist in Form von Dosisreduktionen, vorgenommen werden.

Diese Arbeit soll zu der Klärung der Frage beitragen, welche Medikamentendosis ein Intensivpatient für eine effektive Antikoagulation mit Argatroban oder Lepirudin benötigt und mit welchem der beiden Substanzen die Therapie besser steuerbar ist.

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen der monozentrischen, prospektiven, randomisierten, doppelt verblindeten Phase IV Arzneimittelstudie "Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (AliCia)" erhoben. Hierzu durchliefen 5285 Patienten das Screening, von denen 70 Patienten mit dem Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie in die Studie eingeschlossen und mit Argatroban (n=35) oder Lepirudin (n=35) behandelt wurden. Erfasst wurden u.a. der mittlere Dosisbedarf, die Erkrankungsschwere, die Anzahl der Dosisadjustierungen und die Zeit bis zum Erreichen der therapeutischen Antikoagulation sowie die Anzahl der Patienten mit Antikoagulation oberhalb des Zielbereichs.

Wir kamen zu dem Ergebnis, dass die benötigte Arzneimitteldosis bei schwer kranken Patienten für Argatroban sowie für Lepirudin deutlich geringer war als vom Hersteller zum Start der Therapie ursprünglich empfohlen (Argatroban $0,55 \pm 0,38 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; Lepirudin $43 \pm 43 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). Für Argatroban zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Erkrankungsschwere, gemessen anhand des SAPS II und der verabreichten Arzneimitteldosis (RHO -0,590; $p=0,005$). Zur Einstellung der Antikoagulation im Zielbereich wurden in der Argatroban- Gruppe im Vergleich zur Lepirudin- Gruppe mehr Zeit ($20,2 \pm 19,0$ vs. $11,0 \pm 8,9$ h; $p=0,017$) und mehr Dosisadjustierungen ($1,9 \pm 1,8$ vs. $1,0 \pm 1,1$ n; $p=0,025$) benötigt.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Berichte in der Literatur, dass schwerkranke Patienten einen deutlich geringeren Dosisbedarf bei der Therapie mit Argatroban oder Lepirudin haben. Die Steuerbarkeit der Antikoagulation war unter Argatroban schwieriger als unter Lepirudin. Jedoch scheint der SAPS II aufgrund der signifikanten Korrelation mit der benötigten Argatrobandosis ein geeigneter Parameter zur Dosisfindung zu sein.

Weitere Arbeiten hierzu müssen zeigen, welche konkreten Dosierungsschemata in diesem Zusammenhang zur Anwendung kommen könnten. Nach Publikation der hier präsentierten Ergebnisse wurde die Herstellerempfehlung zur Dosierung von Argatroban entsprechend angepasst.

In almost all patients in intensive care, there is an indication for a drug thrombosis prophylaxis – usually done by administration of heparin – due to the significantly increased risk of venous thromboembolism. The most serious adverse drug reaction here is heparin-induced thrombocytopenia. In this antibody-mediated reaction to heparin with consequent activation of the coagulation system, thromboembolisms may paradoxically occur under existing anticoagulation. The therapy consists of the immediate discontinuation of heparin and the immediate onset of alternative anticoagulation.

At the time the clinical study this paper is based on was conducted, the direct thrombin inhibitors lepirudin and argatroban were available. At the time of the study, the manufacturers made no specific recommendations on dosing argatroban or lepirudin for intensive care patients. However, reports of suprathreshold anticoagulation with increased risk of bleeding suggested that the required maintenance dose of argatroban and lepirudin is lower in intensive care patients. In order to control the anticoagulation in the course of therapy, dose adjustments - usually in the form of dose reductions – must be made.

This paper shall help to clarify the question of which drug dose an intensive care patient needs for effective anticoagulation with argatroban or lepirudin and with which of the two substances the therapy is easier to regulate.

The data were collected in the context of the single-centre, prospective, randomized, double-blind Phase IV drug study "Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (AliCia)". 5285 patients underwent screening, 70 of which suspected to have heparin-induced thrombocytopenia were included in the study and consequently treated with argatroban (n = 35) or lepirudin (n = 35). Among other things, we recorded the mean dose requirement, the disease severity, the number of dose adjustments and the time to reach therapeutic anticoagulation, as well as the number of patients with anticoagulation above the target area.

We found that the drug dose needed for argatroban and lepirudin was significantly lower in critically ill patients than originally recommended by the manufacturer at the start of therapy (argatroban $0.55 \pm 0.38 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; lepirudin $43 \pm 43 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). For argatroban, there was a significant correlation between disease severity as measured by SAPS II and the drug dose administered (RHO -0.590, p = 0.005). To focus anticoagulation in the target area, more time (20.2 ± 19.0 vs. 11.0 ± 8.9 h, p = 0.017) and more dose adjustments were required (1.9 ± 1.8 vs. 1.0 ± 1.1 n; p = 0.025) in the argatroban group compared to the lepirudin group.

Our results confirm the reports in the literature that critically ill patients have a significantly lower dose requirement in the therapy with argatroban or lepirudin. It was more difficult to control anticoagulation with argatroban than with lepirudin. However, due to the significant correlation with the required argatroban dose, SAPS II appears to be a suitable parameter for dose determination.

Further research must show which specific dosing schemes could be used here. After the results presented here had been published, the manufacturer's recommendation for the dosage of argatroban was adjusted accordingly.

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
AK	Antikörper
ALicia	<i>Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients</i>
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit, <i>activated Partial Thromboplastin Time</i>
Arg.	Argatroban
AT III	Antithrombin III
cm	Zentimeter
CYP	Cytochrom P ₄₅₀
dl	Deziliter
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EudraCT	<i>European Clinical Trial</i>
Fa.	Firma
Fc	<i>fragment crystallisable</i>
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HEP	<i>HIT Expert Probability</i>
HIPAA	<i>Heparininduced Platelet Aggregation Assay</i>
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
IABP	intraaortale Ballonpumpe
IBM	<i>International Business Machines</i>
Ig	Immunglobulin
INR	International Normalized Ratio
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Lep.	Lepirudin
LMWH	<i>Low-molecular-weight heparin</i> , niedermolekulares Heparin

m	Meter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
m _{norm}	Normalgewicht
mol	Mol
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NI	Niereninsuffizienz
nl	Nanoliter
NMH	niedermolekulares Heparin
PCI	perkutane Koronarintervention
PF 4	Plättchenfaktor 4
PLT	<i>platelets</i> / Thrombozyten
s	Sekunden
SD	<i>standard deviation</i> / Standardabweichung
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment Score</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences/Superior Performing Software System</i>
SRA	<i>platelet serotonin-release assay</i>
syst.	systolisch
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UFH	unfraktioniertes Heparin / <i>unfractionated heparin</i>
UK	<i>United Kingdom</i>
VAD	<i>ventricular assist device</i>
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Heparininduzierte Thrombozytopenie bei Intensivpatienten.....	1
1.1.1	Thromboseprophylaxe bei Intensivpatienten	1
1.1.2	Heparin	1
1.1.3	Heparininduzierte Thrombozytopenie	2
1.2	Alternative Antikoagulation	10
1.2.1	Argatroban	11
1.2.2	Lepirudin	12
1.3	Probleme der HIT-Therapie bei Intensivpatienten	14
1.4	Fragestellungen	15
2	Material und Methoden	17
2.1	Studienteilnehmer	17
2.2	Erkrankungsschwere gemäß SAPS II.....	18
2.3	Studienmedikation.....	20
2.3.1	Startdosis	20
2.3.2	Gerinnungskontrollen	21
2.3.3	Dosisadjustierungen im Therapieverlauf.....	22
2.4	Datenaufnahme.....	23
2.4.1	Kalkulation der Medikamentendosis	23
2.4.2	Erkrankungsschwere.....	23
2.4.3	Zeit bis Erreichen des Zielbereichs der therapeutischen Antikoagulation	23
2.4.4	Antikoagulation oberhalb des Zielbereichs	24
2.4.5	Dosisadjustierungen.....	24

2.5	Statistik	24
3	Ergebnisse.....	25
3.1	Patientenkollektiv	25
3.2	Medikamentendosis zur effektiven Antikoagulation	28
3.3	Erkrankungsschwere.....	29
3.4	Zusammenhang zwischen der benötigten Medikamentendosis und der Erkrankungsschwere gemessen anhand des SAPS II	30
3.5	Dauer bis zur Antikoagulation.....	30
3.6	Patienten mit initial zu stark ausgeprägter Antikoagulation	31
3.7	Dosisadjustierungen zur Einstellung der therapeutischen Antikoagulation	31
4	Diskussion.....	33
4.1	Dosisbedarf von Argatroban und Lepirudin in anderen Untersuchungen	35
4.2	Steuerbarkeit der Substanzen nach Initiierung der Antikoagulation	41
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	49

1 Einleitung

1.1 Heparininduzierte Thrombozytopenie bei Intensivpatienten

Die heparininduzierte Thrombozytopenie stellt die schwerwiegendste unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Therapie mit Heparin dar (3–6). Bei dieser antikörpervermittelten Reaktion auf Heparin können sich trotz bestehender Antikoagulation Thromboembolien ereignen. Die Folge ist ein signifikanter Anstieg des Risikos für Morbidität und Letalität (7,8).

1.1.1 Thromboseprophylaxe bei Intensivpatienten

Patienten in intensivmedizinischer Versorgung haben ein deutlich erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien. Dies ist bedingt durch akute und chronische Erkrankungen, große chirurgische Eingriffe und Verletzungen, Analgosedierung und Immobilisation, Sepsis, Katheter in zentralen Gefäßen und invasive Interventionen (9–11). Thromboembolische Komplikationen führen zu einer erhöhten Morbidität, sowie Letalität und somit zu erheblichen Folgekosten für das Gesundheitssystem (8,12,13). Daher besteht bei nahezu allen Intensivpatienten die Indikation zu einer medikamentösen Thromboseprophylaxe. Üblicherweise erfolgt diese durch Gabe von Heparin als Mittel der ersten Wahl (14). Als Kontraindikationen für dieses Vorgehen gelten eine klinisch-anamnestische Blutungsneigung oder ein absehbares Blutungsrisiko, sowie eine bekannte Arzneimittelunverträglichkeit (10,14,15).

1.1.2 Heparin

Heparin ist ein Mukopolysaccharid-Polyschwefelsäure-Ester. Es bildet aufgrund seiner stark negativen Ladung Komplexe mit Antithrombin III (AT III), welches durch Komplexbildung aktiviert wird. Das aktivierte AT III hemmt die Gerinnungsfaktoren Xa, XIa, XIIa, sowie in geringem Maße Faktor VIIa. Insbesondere wird jedoch die Wirkung von Thrombin, dem Gerinnungsfaktor IIa, gehemmt. Daher ist die Heparinwirkung abhängig von der AT III Konzentration. Als unerwünschte Arzneimittelwirkung kann die Anwendung entsprechend zu

Blutungen führen. Daneben sind allergische Reaktionen, Anstieg der Transaminasen, reversibler Haarausfall, Osteoporose, Hyperaldosteronismus und Hautnekrosen beschrieben (16). Von besonderer Bedeutung ist jedoch die heparininduzierte Thrombozytopenie.

1.1.3 Heparininduzierte Thrombozytopenie

Die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) stellt die schwerwiegendste unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Anwendung von Heparin dar (3–6). Es werden zwei Typen unterschieden.

Bei der **HIT Typ I** ist die Bindung des stark negativ geladenen Heparins an Thrombozyten ursächlich für einen geringen Abfall der Thrombozytenwerte. Dies ist bei ca. 25% der mit Heparin behandelten Patienten in den ersten ein bis zwei Tagen nach Beginn der Heparintherapie zu beobachten (17–19). Der Abfall der Thrombozytenwerte beträgt jedoch typischerweise weniger als 30% des Ausgangswerts, was für die Patienten klinisch ohne Relevanz bleibt. Unter weiterer Behandlung mit Heparin normalisieren sich die Thrombozytenwerte spontan, sodass der HIT Typ I keine wesentliche klinische Bedeutung zugeschrieben wird.

Im Gegensatz dazu kommt es bei der **HIT Typ II** zu einer immunologischen Reaktion gegen Heparin. In deren Verlauf werden Antikörper gebildet, die an Thrombozyten binden und diese dadurch aktivieren. Die Pathophysiologie der HIT Typ II wird im Weiteren genauer beschrieben. Die HIT Typ II wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit als HIT bezeichnet.

1.1.3.1 Pathophysiologie

Heparine binden unter anderem an Plättchenfaktor 4 und bilden so Komplexe, gegen die bei einigen Patienten Antikörper gebildet werden. Diese Antikörper sind meist Antikörper der Klasse Ig G, selten der Klassen Ig M oder Ig A und treten typischerweise 5-10 Tage nach Beginn der Heparinexposition auf (20,21). Der Komplex aus Heparin, Plättchenfaktor 4 und diesen Antikörpern wiederum kann bei einigen Patienten an den Fc-Rezeptor gamma IIa der Thrombozyten binden und zur Vernetzung und Aktivierung von Thrombozyten führen (20). Durch die Aktivierung der vernetzten Thrombozyten und der plasmatischen Gerinnungskaskade wird vermehrt Thrombin gebildet. Dies führt zu einem prokoagulatorischen Syndrom. Hieraus können Gefäßverschlüssen sowohl im venösen, als

auch im arteriellen Gefäßsystem resultieren. Im Rahmen der Thrombozytenaggregation werden Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren in erheblichen Mengen verbraucht und so eine Thrombozytopenie bedingt.

1.1.3.2 Klinisches Bild

Klinisch zeigt sich ein abrupter, starker Abfall der Thrombozytenzahl im Plasma, typischerweise um mehr als 50% von einem individuellen Ausgangswert und meist zwischen dem 5.-14. Tag der Heparintherapie. Im Falle einer vorherigen Heparin-gabe innerhalb der letzten 100 Tage kann der Thrombozytenabfall auch früher erfolgen. Ursächlich hierfür scheinen persistierende HIT-Antikörper einer zuvor stattgefundenen immunologischen Reaktion zu sein (22,23). An manifesten Komplikationen der HIT II sind Thromboembolien des venösen Systems, wie Lungenembolien, tiefe Beinvenenthrombosen oder Sinus-Venen-Thrombosen, sowie Gefäßverschlüsse im arteriellen System beschrieben, welche als Hautnekrosen, Schlaganfall, Myokard- und Mesenterialinfarkt oder Verschlüsse der Extremitäten versorgenden Gefäße auftreten (7,24). Trotz starkem Abfall der Thrombozytenwerte um mehr als 50% ist die HIT II, im Gegensatz zu Thrombozytopenien anderer Genese, nur selten mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert (25,26).

1.1.3.3 Epidemiologie

Die Inzidenz für eine HIT II beträgt 0,5 - 4,9 % und unterscheidet sich zum Teil deutlich innerhalb unterschiedlicher Patientenkollektive (siehe Tabelle 1) (3,27,28).

Nicht alle bioanalytisch nachweisbaren Antikörper sind in der Lage, Thrombozyten zu aktivieren, sodass nicht jeder Patient mit positivem Antikörpernachweis auch die klinischen Symptome einer HIT entwickelt (27,28). Nur bei einem geringen Teil der Patienten manifestiert sich das klinische Vollbild einer HIT, während bei anderen Patienten ausschließlich eine Serokonversion stattfindet, ohne dass die gebildeten Antikörper zu thromboembolischen Komplikationen führen (siehe Tabelle 1) (27,28)

Verschiedene Faktoren, wie die Art und Menge des verwendeten Heparins, die Art eines operativen Eingriffs, bzw. das Ausmaß des chirurgischen Traumas bestimmen die Häufigkeit der Antikörperbildung, -Aktivierung und die Entwicklung einer klinisch relevanten HIT (27–29) (siehe Tabelle 1).

Autor	Kollektiv	Serokonversion		HIT II-Inzidenz
		antigen	activation	
Warkentin et al. 2000	orthopädische OP / UFH	14,1%	9,3%	4,9%
	orthopädische OP / NMH	7,5%	3,2%	0,9%
	kardiochirurgische OP / UFH	50,0%	20,0%	1,0%
Lubenow et al. 2010	großer chirurgischer Eingriff	9,8%		2,2%
	kleiner chirurgischer Eingriff	0,9%		0,0%
Martel et al. 2005	UFH			2,6%
	NMH			0,2%

Tabelle 1: Inzidenz der HIT II

Die Inzidenz der HIT II ist abhängig vom Patientenkollektiv und der Art des verwendeten Heparins. Zudem besteht ein Unterschied in der Inzidenz für die Serokonversion mit der Bildung von Antikörpern, der Inzidenz für die Bildung von aktiven Antikörpern, sowie der Inzidenz einer klinischen Manifestation der HIT II (3,27,28).UFH: unfraktioniertes Heparin, LMWH: niedermolekulares Heparin

Unter der Behandlung mit unfraktioniertem Heparin kommt es etwa zehnmal häufiger zur Entwicklung einer HIT, als unter der Gabe von fraktioniertem Heparin (3). Während nach kleinen chirurgischen Eingriffen die Entwicklung einer HIT allenfalls eine Ausnahme darstellt, steigt das Risiko bei größerem operativem Trauma erheblich an (28).

Insbesondere die Verwendung großer Mengen unfraktioniertem Heparin und große operative Eingriffe, bzw. ein ausgeprägtes chirurgisches Trauma steigern die Häufigkeit der immunologischen Reaktion, die zur HIT führt. Nach der Gabe von großen Mengen unfraktioniertem Heparin, wie sie bei der Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine zu kardiochirurgischen Operationen verwendet werden, bilden bis zu 50 % der Patienten bioanalytisch nachweisbare Antikörper, jedoch lediglich 1 % der Patienten zeigt letztlich das klinische Bild einer HIT (27). Nach orthopädischer Versorgung, z.B. mit einer Hüft-Teilendoprothese zeigen Patienten unter der Verwendung von unfraktioniertem Heparin mit bis zu 4,9 % ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch relevanten HIT (27). Auch gibt es Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede. So scheinen Frauen ein höheres Risiko für eine Serokonversion und die Entwicklung einer klinisch relevanten HIT zu haben (29).

1.1.3.4 Diagnostik

Da es sich bei der HIT um ein akutes Krankheitsbild mit umgehendem Handlungsbedarf handelt, sollte die initiale Diagnosestellung und Entscheidung zur Therapie anhand klinischer Kriterien erfolgen (30). Zwei Symptome lassen zunächst die Verdachtsdiagnose einer HIT in Erwägung ziehen. Ein absoluter oder relativer Abfall der Thrombozytenkonzentration oder ein akuter Gefäßverschluss unter Therapie mit Heparin.

Eine Thrombozytopenie im Rahmen einer HIT II wird meist definiert als ein relativer Abfall der Thrombozytenkonzentration auf weniger als 50 % des Ausgangswertes oder als ein absoluter Abfall auf weniger als $100 \times 10^9/L$, in einigen Studien auch auf weniger als $150 \times 10^9/L$ (3). Mehr als 90 % der HIT Patienten entwickeln eine absolute oder relative Thrombozytopenie (31,32). Deshalb ist das sensitivste Screening Verfahren auf eine HIT die regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenwerte (33). Die Leitlinien *des American College of Chest Physicians* empfehlen für die postoperative Thromboseprophylaxe mit unfraktioniertem Heparin eine Kontrolle der Thrombozytenwerte mindestens jeden zweiten Tag zwischen dem 4. und 14. postoperativen Tag (34).

Die klinische Diagnose einer HIT stellt jedoch bei intensivmedizinischen Patienten typischerweise eine große Herausforderung dar. Speziell nach großen operativen Eingriffen, aber auch bei komplexen Krankheitszuständen zeigen diese Patienten häufig eine Thrombozytopenie (25,35–38).

Ursache hierfür können Hämodilution, ein erhöhter Verbrauch durch das vorangegangene, operative Gewebetrauma, Blutungen oder disseminierte intravasale Gerinnung, aber auch eine vermehrte Schädigung der Thrombozyten durch immunologische Vorgänge, Sepsis oder der Kontakt mit Fremdmaterialien z.B. in extrakorporalen Kreisläufen sein (35). Die Genese ist nicht selten multifaktoriell, was eine Differentialdiagnose zur HIT deutlich erschwert (39). Bei einem Abfall der Thrombozytenwerte sollte deshalb ein klinischer Score zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIT herangezogen werden. Hierfür wurden der 4 T's Score (siehe Tabelle 2) und der *HIT Expert Probability (HEP) score* (siehe Tabelle 3) entwickelt (40–42). Anhand verschiedener Kriterien kann hier mit Hilfe eines Punktesystems eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIT getroffen werden.

4 T's-score	Punkte		
	2	1	0
Thrombozytopenie (Thrombocytopenia)	Thrombozyten-Abfall um > 50 % auf einen Nadir $\geq 20.000/\mu\text{l}$	Thrombozyten-Abfall um 30 - 50 % auf einen Nadir 10.000-19.000/ μl	Thrombozyten-Abfall um < 30 % auf einen Nadir $\leq 10.000/\mu\text{l}$
Zeit (Time of Platelet Count Fall)	5-10 Tage oder ≤ 1 Tag bei Heparintherapie innerhalb der letzte 30 Tage	> 10 Tage oder < 1 Tage bei Heparintherapie innerhalb der letzten 31-100 Tage	< 4 Tage (keine frühere Heparintherapie)
Thrombose oder andere Folgeerkrankungen (Thrombosis or other sequelae)	Neue Thrombose; Hautnekrose; akute Systemische Reaktion nach Heparinbolus	Progressive oder wiederholte Thrombose; erythematöse Hautläsionen; Thromboseverdacht jedoch nicht bestätigt	keine Thrombose / Komplikationen
Andere Gründe (Other causes for thrombocytopenia)	keine andere Ursache für einen Thrombozytenabfall	mögliche andere Ursache nachweisbar	andere Ursache nachgewiesen

Tabelle 2: 4 T's Score

Mit dem 4 T's Score kann die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIT II ermittelt werden (40). 0-3 Punkte: geringe Wahrscheinlichkeit (<5 %); 4-5 Punkte: mittlere Wahrscheinlichkeit (10-30 %); 6-8 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit (20-80 %). Die Wahrscheinlichkeit unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Klinik und der Erfahrung des Untersuchers (41). μl : Mikroliter

	Klinisches Kriterium	Wert
1.	Umfang des Thrombozytenabfalls	
	(gemessen vom höchsten Thrombozytenwert bis zum tiefsten Thrombozytenwert seit Beginn der Heparinexposition)	
	< 30%	-1
	30-50%	1
	>50%	3
2.	Zeit bis zum Beginn des Thrombozytenabfalls	
	<i>für Patienten, bei denen ein typischer Beginn der HIT vermutet wird</i>	
	< 4 Tage nach Heparinexposition	-2
	4 Tage nach Heparinexposition	2
	5-10 Tage nach Heparinexposition	3
	11-14 Tage nach Heparinexposition	2
	> 14 Tage nach Heparinexposition	-1
	<i>für Patienten, bei denen ein schneller Beginn (rapid-onset) der HIT vermutet wird</i>	
	< 48 h nach Heparin-Reexposition	2
	> 48 h nach Heparin-Reexposition	-1
3.	tiefster Thrombozytenwert	
	$\leq 20 \times 10^9 /L$	-2
	$> 20 \times 10^9 /L$	2
4.	Thrombose (nur ein Kriterium auswählen)	
	<i>für Patienten, bei denen ein typischer Beginn der HIT vermutet wird</i>	
	neu aufgetretene venöse oder arterielle Thromboembolie ≥ 4 Tage nach Heparinexposition	3
	Progression einer vorbestehenden venösen oder arteriellen Thromboembolie unter Heparintherapie	2
	<i>für Patienten, bei denen ein schneller Beginn (rapid-onset) der HIT vermutet wird</i>	
	neu aufgetretene venöse oder arterielle Thromboembolie nach Heparinexposition	3
	Progression einer vorbestehenden venösen oder arteriellen Thromboembolie unter Heparintherapie	2
5.	Hautnekrosen	
	Hautnekrosen an Stellen der subcutanen Heparininjektion	3
6.	Akute systemische Reaktion	
	Akute systemische Reaktion nach intravenösem Heparinbolus	2
7.	Blutung	
	Auftreten von Blutungen, Petechien oder ausgeprägten Hämatomen	-1
8.	Andere Gründe für eine Thrombozytopenie (alle zutreffenden Kriterien auswählen)	
	bekannte chronische thrombozytopenische Störung	-1
	neu begonnene Medikation, außer Heparin, die eine Thrombozytopenie verursachen kann	-2
	schwere Infektion	-2
	schwere Disseminierte intravasale Koagulopathie (Def.: Fibrinogen < 100 mg/dL und D-Dimer > 5,0 $\mu\text{g/mL}$)	-2
	einliegender intraarterieller Katheter (z.B. IABP, VAD, ECMO)	-2
	Kardiopulmonaler Bypass innerhalb der vergangenen 96 h	-1
	Keine anderen ersichtlichen Gründe	3

Tabelle 3: HIT Expert Probability (HEP) Score

Mit dem HEP Score kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIT II ermittelt werden. Hierzu werden die Punktwerte der einzelnen klinischen Kriterien miteinander addiert. Unter 2 Punkten besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIT II. Bei Punktwerten ≥ 2 liegt eine hohe Wahrscheinlichkeit vor. h: Stunden, L: Liter, HIT: heparininduzierte Thrombozytopenie, mg: Milligramm, dl: Deziliter, μl : Mikroliter, IABP: intraaortale Ballonpumpe, VAD: Ventricular Assist Device, ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung

Im 4 T's Score wird die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIT in Gruppen mit niedriger (0-3 Punkte), mittlerer (4 - 5 Punkte) und hoher Wahrscheinlichkeit (6-8 Punkte) eingeteilt (40). Beim HEP Score wird bei Werten unter 2 Punkten nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIT II angegeben. Bei Punktwerten ≥ 2 liegt eine hohe Wahrscheinlichkeit vor. Der HEP Score ist aufwändiger zu ermitteln, zeigt jedoch eine geringere Untersucherabhängigkeit, sowie eine höhere Spezifität als der 4 T's Score (60 vs. 44%) (42,43). Ergibt sich aus der Anwendung einer der beiden Scores der Verdacht auf eine HIT, sollte keine weitere Antikoagulation mit Heparin erfolgen (44).

Der klinische Verdacht sollte im Weiteren labormedizinisch bestätigt werden. Hierzu stehen mehrere Laborverfahren zur Verfügung, wobei zwischen immunologischen und funktionellen Testverfahren unterschieden wird. Immunologische Testverfahren können den Nachweis von vorhandenen Antikörpern liefern. Sie sind jedoch nicht in der Lage die funktionelle Relevanz dieser Antikörper, also deren Fähigkeit zur Aktivierung von Thrombozyten nachzuweisen.

Immunologischer Nachweis

Üblicherweise erfolgt der Nachweis von HIT-Antikörpern in einem *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Dazu wird das zu untersuchende Patientenserum in eine mit entsprechenden Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatte gegeben, an die vorhandene PF4-Heparin-Antikörperkomplexe binden. An diesen Komplex bindet in einem nächsten Schritt ein zweiter enzymgekoppelter Detektions-AK, welcher dann mit einem Farbstoffsubstrat reagiert. Der Nachweis erfolgt photometrisch durch Farbumschlag oder Chemolumineszenz. Die Vorteile des ELISA sind die schnelle Verfügbarkeit der Testergebnisse, sowie eine hohe Sensitivität (80 - 100 %). Nachteilig ist jedoch die geringe Spezifität, da auch Antikörper nachgewiesen werden, die nicht im Zusammenhang mit der HIT II stehen. Somit hat der ELISA seinen eigentlichen Stellenwert im Ausschluss einer HIT II. Bei einem positiven Antikörpernachweis im ELISA sollte die Diagnostik um einen funktionellen Test ergänzt werden.

Funktionelle Testung

Einen spezifischen Nachweis einer heparininduzierten Thrombozytenaggregation kann der *Heparininduced Platelet Aggregation Assay* (HIPAA) erbringen. Hierbei werden Spender-Thrombozyten mit Patienten-Serum und Heparin inkubiert. Der Nachweis der Thrombozytenaggregation erfolgt durch visuelle Messung der Trübung. Jedoch sollte auch

bei einem Test mit hoher Spezifität das Ergebnis immer in Kombination mit einer angemessenen Beurteilung des klinischen Bildes interpretiert werden (36). In Abbildung 1 ist das klinische Vorgehen bei der Detektion einer Thrombozytopenie oder einer Thrombose unter Heparintherapie veranschaulicht.

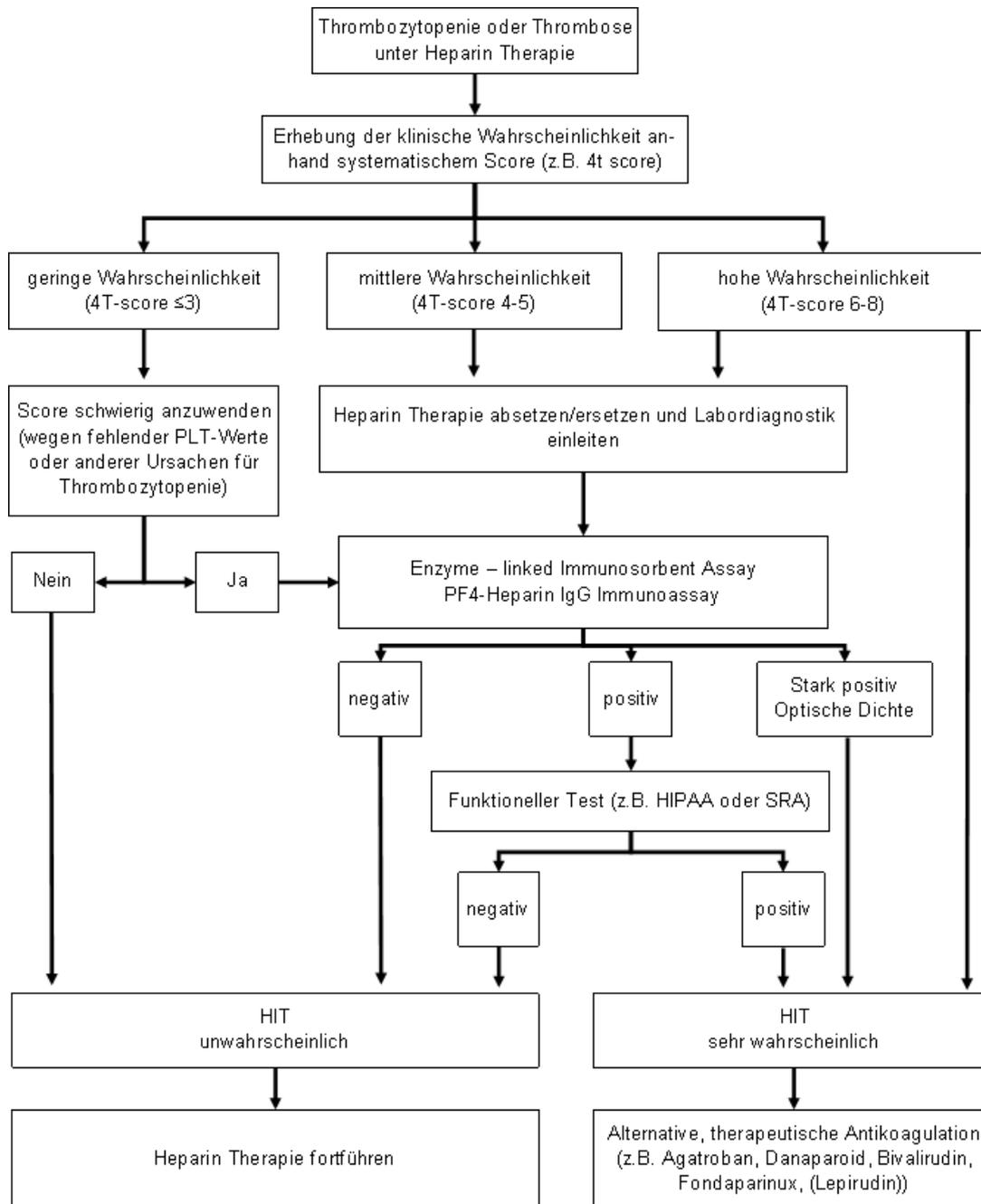


Abb. 1: Diagnose der HIT

Flussdiagramm zur Diagnose der HIT nach Solomon und Greinacher (44). PLT: Thrombozyten, IgG: Immunglobulin G, HIPAA: *Heparininduced Platelet Aggregation Assay*, SRA: *platelet serotonin-release assay*, HIT: heparininduzierte Thrombozytopenie

1.1.3.5 Therapie

Die Therapie der HIT Typ II besteht aus dem sofortigen Absetzen des Heparins und dem umgehenden Beginn einer effektiven, therapeutischen, alternativen Antikoagulation (30,45). Aufgrund der erhöhten Thrombosegefahr, gerade in der Initialphase der HIT II, auch nach Absetzen des Heparins, wird möglichst zeitnah eine effektive Antikoagulation mit einer Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) auf das 1,5 - 3,0-fache vom Ausgangswert empfohlen (4,7,32,34,46–51).

Ziel der alternativen Antikoagulation ist einerseits das möglichst zeitnahe Erreichen einer effektiven Antikoagulation im therapeutischen Bereich (4,48,49), andererseits sollte eine übermäßige Antikoagulation mit einer Verlängerung der aPTT über den Zielwert hinaus vermieden werden, um das Blutungsrisiko nicht unnötig zu erhöhen (52).

Darüber hinaus ist es von Vorteil, den Zielbereich der Antikoagulation mit einer möglichst geringen Anzahl an Dosisadjustierungen zu erreichen und diese im Weiteren möglichst stabil im gewünschten Zielbereich zu halten. Dies würde zum einen das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses, andererseits potentielle Blutungskomplikationen reduzieren. Zudem könnten bei einer stabilen effektiven Antikoagulation im Zielbereich die Zeitintervalle der Gerinnungskontrollen verlängert und damit kosteneffizienter, sowie patientenschonender im Sinne des *Patient Blood Management* gearbeitet werden (53). Zudem wirkt sich insbesondere eine geringe Anzahl an notwendigen Dosisadjustierungen positiv auf die Benutzerfreundlichkeit aus. Die Benutzerfreundlichkeit hat nicht nur Einfluss auf die Entscheidung zur Wahl einer Medikation, sondern trägt auch zum Sicherheitsprofil einer Therapie bei (54).

1.2 Alternative Antikoagulation

Zur alternativen Antikoagulation bei Verdacht auf eine heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II bei Intensivpatienten standen, zum Zeitpunkt der Durchführung der klinischen Studie, auf der diese Arbeit basiert, zur kontinuierlichen intravenösen Gabe die direkten Thrombininhibitoren Lepirudin und Argatroban zur Verfügung (55).

1.2.1 Argatroban

Argatroban, ein synthetisches L-Arginin-Derivat mit einer Molekülmasse von 526,65 g/mol, bindet reversibel und hochselektiv an freizirkulierendes, sowie auch an fibringebundenes Thrombin. Es hemmt somit die Bildung von Fibrin und die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V, VIII, XIII, von Protein C, sowie die Thrombozytenaggregation. Damit wirkt Argatroban, im Gegensatz zu Heparin unabhängig von Antithrombin III gerinnungshemmend. Argatroban wird in der Leber durch Hydroxylierung und Aromatisierung des 3-Methyltetrahydrochinolinrings (in vitro durch CYP 3A4 und 3A5, jedoch in vivo scheinbar kein wichtiger Eliminationsweg) metabolisiert. Der primäre Metabolit M-1 zeigt einen 40-mal schwächeren Antithrombineffekt als Argatroban und wurde im Plasma, Urin und in Fäzes nachgewiesen. Der sekundäre und tertiäre Metabolit, M-2 und M-3, wurden dagegen nur im Urin nachgewiesen. Daraus wird gefolgert, dass Argatroban vermutlich mittels biliärer Sekretion über die Fäzes ausgeschieden wird (56,57). Der Hersteller empfiehlt daher keine Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten zu Beginn einer Therapie mit Argatroban. Bei einer Leberfunktionsstörung jedoch wird eine Anpassung der Anfangsdosis in der Fachinformation des Herstellers empfohlen (siehe Tabelle 4) (56). Eine genaue Definition oder eine Empfehlung zur labormedizinischen Untersuchung, um eine Leberfunktionsstörung zu quantifizieren wird vom Hersteller nicht gegeben.

Leberfunktion	Anfangsdosis [µg/kg/min]
gesund	2
mäßige Funktionsstörung	0,5
schwere Funktionsstörung	kontraindiziert

Tabelle 4: Herstellerempfehlung Startdosis Argatroban

Die Fachinformation des Herstellers Mitsubishi Pharma enthielt zum Zeitpunkt der Studie diese Dosisempfehlung (56). µg: Mikrogramm, kg: Kilogramm, min: Minute

Dosisanpassungen im weiteren Verlauf der Therapie sollen in Abhängigkeit von der aPTT erfolgen. Der Hersteller empfiehlt hierzu das folgende Vorgehen: die erste aPTT-

Bestimmung sollte 2 Stunden nach Therapiebeginn und im weiteren Verlauf mindestens einmal täglich erfolgen. Bei einem aPTT-Wert oberhalb des Zielbereiches sollte die Infusion unterbrochen werden, bis die aPTT wieder im gewünschten Zielbereich liegt, was innerhalb von 2 Stunden eintreten sollte. Bei Wiederaufnahme soll die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % reduziert werden und nach weiteren 2 Stunden eine erneute aPTT-Bestimmung durchgeführt werden. Als Zielbereich für die aPTT wird vom Hersteller eine 1,5- bis 3-fache Verlängerung des anfänglichen Basis-Wertes empfohlen, jedoch auf nicht mehr als 100 Sekunden.

Bisher ist nicht bekannt, dass eine Therapie mit Argatroban zu einer Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff führt (58). Jedoch bewirkt Argatroban eine Verlängerung der *International Normalized Ratio* (INR) und erschwert somit möglicherweise eine spätere Umstellung auf eine orale Antikoagulation, z.B. mit Warfarin. Als häufige Nebenwirkungen unter der Therapie mit Argatroban sind Blutungen, sowie thromboembolische Komplikationen zu beobachten. Gelegentlich treten Organfunktionsstörungen, insbesondere der Leber und der Nieren auf. Blutbildveränderungen, sowie Hyponatriämie sind ebenfalls beschrieben.

1.2.2 Lepirudin

Lepirudin ist ein rekombinantes Hirudinpräparat aus 65 Aminosäuren mit einer Molekülmasse von 6.979,5 g/mol, welches aus Hefezellen gewonnen wird. Wie das natürlich vorkommende, von dem Blutegel *Hirudo medicinalis* produzierte Hirudin, bindet Lepirudin ebenfalls hochspezifisch an Thrombin und blockiert dessen thrombogene Wirkung unabhängig von Antithrombin III. Die Metabolisierung und Elimination von Lepirudin finden hauptsächlich in der Niere statt (59). Von der verabreichten Dosis sind ca. 45% im Urin nachweisbar, 35 % der Dosis unverändert. Die systemische *Clearance* von Lepirudin verhält sich proportional zur glomerulären Filtrationsrate (59).

Der Hersteller empfiehlt zu Beginn der Therapie zunächst eine Bolusapplikation mit 40 µg/kg, danach eine kontinuierliche Applikation mit 150 µg/kg/h. Im Falle einer Nierenfunktionseinschränkung wird eine Dosisreduktion empfohlen. Diese sollte nach Möglichkeit an der Kreatinin-*Clearance* ausgerichtet werden, wenn diese nach einer verlässlichen Methode, z.B. 24-Stunden-Sammelurin bestimmt werden kann. Ansonsten richtet sich die Dosierung nach dem Kreatininwert (siehe Tabelle 5).

Kreatinin-Clearance [ml/h]	Kreatinin-Wert [mg/dl]	initialer Bolus [µg/kg]	Dauerinfusion [µg/kg/h]	Angepasste Infusionsrate [% der Originaldosis]
< 60	< 1,6	40	150	100%
45 - 60	1,6 - 2,0	20	75	50%
30 - 44	2,1 - 3,0	20	45	30%
15 - 29	3,1 - 6,0	20	10	15%
> 15	< 6,0	Bei Hämodialyse-Patienten oder akutem Nierenversagen keine Dauerinfusion. Bolusgaben von 10 [µg/kg] jeden zweiten Tag können erwogen werden		

Tabelle 5: Herstellerempfehlung Startdosis Lepirudin

Die Fachinformation des Herstellers Bayer Schering enthielt zum Zeitpunkt der Studie diese Dosisempfehlung (59). ml: Milliliter, h: Stunde, dl: Deziliter, µg: Mikrogramm, kg: Kilogramm

Dosisanpassungen im weiteren Verlauf der Therapie sollen in Abhängigkeit der aPTT erfolgen. Der Hersteller empfiehlt hierzu das folgende Vorgehen. Die erste aPTT-Bestimmung sollte 4 Stunden nach Therapiebeginn erfolgen und im weiteren Verlauf mindestens einmal täglich durchgeführt werden. Bei einem aPTT-Wert oberhalb des Zielbereiches sollte die Infusion für 2 Stunden unterbrochen werden und bei Wiederaufnahme die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % reduziert werden. Bei einem aPTT-Wert unterhalb des Zielbereichs sollte die Infusionsgeschwindigkeit um 20% erhöht werden und 4 Stunden später eine erneute aPTT-Bestimmung erfolgen. Eine Infusionsgeschwindigkeit von 210 µg/kg/h sollte nicht überschritten werden. Als Zielbereich für die aPTT wird vom Hersteller eine 1,5- bis 3-fache Verlängerung des Normalwertes empfohlen.

Zu den wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen Blutungen und die Induktion von Antikörpern gegen Hirudin (46), welche bei 44,4 % (60), im Falle einer Reexposition sogar bei bis zu 70 % der Patienten nachweisbar sind (46). Die Antikörper können nicht nur zu einer Verlängerung der Halbwertszeit und damit zu einer Erhöhung des Hirudinspiegels führen, sondern auch eine moderat verminderte Wirksamkeit zur Folge haben. Auch Fälle von schweren anaphylaktischen Reaktionen mit letalem Verlauf nach Reexposition wurden beschrieben (61). Die Beeinflussung der INR durch Lepirudin im therapeutischen Bereich ist minimal und somit eine spätere Umstellung auf eine orale Antikoagulation, z.B. mit Warfarin, möglicherweise einfacher als unter Argatroban (49).

1.3 Probleme der HIT-Therapie bei Intensivpatienten

Weder für Argatroban, noch für Lepirudin gaben die Hersteller zum Zeitpunkt der Studie spezielle Empfehlungen zur Dosierung bei Intensivpatienten. Berichte geben jedoch Grund zur Annahme, dass die benötigte Erhaltungsdosis von Argatroban und Lepirudin bei Intensivpatienten geringer ist als bei nicht-Intensivpatienten (50,62–64).

Während nicht-Intensivpatienten durchschnittlich 1,7 – 2,0 µg/kg/min Argatroban zur Aufrechterhaltung einer therapeutischen Antikoagulation erhalten (45,65), benötigen Intensivpatienten lediglich 0,2 – 0,8 µg/kg/min (50,62). Zur Aufrechterhaltung einer therapeutischen Antikoagulation mit Lepirudin erhalten Nicht-Intensivpatienten durchschnittlich 80 – 130 µg/kg/h (46,48), während die Lepirudin Erhaltungsdosis bei Intensivpatienten mit 40 – 90 µg/kg/h deutlich geringer ist (63,64).

Intensivpatienten leiden häufig an multiplen Organdysfunktionen, welche durch eine verminderte Metabolisierung und Ausscheidung von Medikamenten die Gefahr einer Wirkstoffkumulation erhöhen (66,67). Organdysfunktionen können jedoch nicht immer zuverlässig mittels Laboranalysen detektiert werden. Insbesondere eine akute Änderung der Leberfunktion lässt sich anhand der Routinelaborparameter nur unzureichend darstellen (50). Intensivpatienten stellen in Bezug auf die Erkrankungsschwere ein sehr heterogenes Patientenkollektiv dar (34). Dies könnte ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Dosisbedarfe sein. Um die Erkrankungsschwere quantifizieren zu können, wurde der *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) (68) sowie der *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) Score (69) entwickelt. In die Erhebung des SAPS II gehen verschiedene Vitalparameter, wie Herzfrequenz und Blutdruck, verschiedene Laborparameter, wie u.a. die Serumelektrolyte Natrium und Kalium, aber auch das Alter des Patienten, sowie Begleiterkrankungen ein. Die Summe der Punktwerte aus den verschiedenen Einzelaspekten steigt mit der Erkrankungsschwere des Patienten und korreliert mit dessen Letalität. Die detaillierte Erhebung dieses Scores wird im Methodenteil dieser Arbeit erläutert. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass die benötigte Dosis von Argatroban mit der Erkrankungsschwere des Patienten und damit mit dem SAPS II korreliert (70).

Sowohl für Argatroban, als auch für Lepirudin wird bei Intensivpatienten von überschießender Antikoagulation (66,71,72), sowie damit verbundener erhöhter Blutungsneigung unter der vom Hersteller empfohlenen Startdosierung berichtet (63,73).

Mehrere Autoren empfehlen deshalb bei kritisch kranken Patienten, auch ohne nachweisbare manifeste Organfunktionsstörungen, die Startdosis für Argatroban auf 0,2 - 0,5 µg/kg/min zu reduzieren, anstatt die vom Hersteller bis dahin empfohlenen 2 µg/kg/min zu verabreichen (50,72,74).

Auch für Lepirudin wird bei Intensivpatienten zu einer Reduktion der Startdosis auf 100 µg/kg/h, sowie zum Verzicht auf eine anfängliche Bolusgabe von mehreren Autoren geraten (34,63,73).

Prospektive, randomisierte Studien zum direkten Vergleich der beiden Substanzen in Bezug auf die notwendige Dosierung und Steuerbarkeit bei kritisch Kranken fehlen bisher (50,75).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde daher an Intensivpatienten die notwendige Dosierung, sowie die Steuerbarkeit anhand der notwendigen Dosisanpassungen und Zeit zum Erreichen des Zielbereichs der Antikoagulation ermittelt und zwischen Argatroban und Lepirudin verglichen. Des Weiteren wurde untersucht, ob der SAPS II mit der benötigten Arzneimitteldosis bei Intensivpatienten mit HIT II korreliert.

1.4 Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende konkrete Fragen untersucht:

1. Welche Medikamentendosis benötigt ein Intensivpatient für eine effektive Antikoagulation mit Argatroban oder Lepirudin?
2. Gibt es eine Korrelation zwischen der benötigten Arzneimitteldosis und der Erkrankungsschwere gemessen anhand des SAPS II?
3. Wie lange dauert es, bis nach Start der Argatroban- oder Lepirudin-Therapie eine therapeutische Antikoagulation erreicht wird?
4. Bei wie vielen Patienten kommt es initial zu einer zu stark ausgeprägten Antikoagulation?
5. Wie viele Dosisadjustierungen sind zur Einstellung der therapeutischen Antikoagulation notwendig?

In Zusammenschau soll damit die Frage beantwortet werden, welcher Dosisbedarf für die beiden Arzneimittel Argatroban oder Lepirudin bei Intensivpatienten besteht und welches zur Anwendung bei Intensivpatienten leichter steuerbar ist.

2 Material und Methoden

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen der Studie "Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia)" erhoben (1). Die ALicia Studie wurde als monozentrische, prospektive, randomisierte, doppelt verblindete Phase IV Arzneimittelstudie in der Zeit vom 26.05.2009 bis 31.03.2012 am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt. Die Studie war durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (EudraCT Nr. 2006-003122-28) und die Ethikkommission der Universität Düsseldorf (StudienNr. MO-LKP-310 Votum vom 19. Dez 2008) genehmigt. Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß der Leitlinien der *Good Clinical Practice* sowie der Deklaration von Helsinki in der bei Protokoll-Legung gültigen Form (76).

Die hier vorgestellte Arbeit ist ein Teilprojekt dieser klinischen Studie, in deren Rahmen noch folgende weitere Dissertationen durchgeführt werden: Die Auswertung der *Screening*datenbank ist Gegenstand der Arbeit von Herrn Johann Geib. Frau Astrid Bahlmann vergleicht die Inzidenz von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen. Die Arbeit von Herrn Patrick Werner widmet sich der Gerinnungsdiagnostik mittels Rotationsthrombelastometrie.

2.1 Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmenden wurden auf der chirurgischen Intensivstation des Uniklinikums Düsseldorf rekrutiert. Hierzu erfolgte ein tägliches *Screening* der Thrombozytenwerte. Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 6 aufgeführt. Der Einschluss in die Studie erfolgte nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patienten. Bei fehlender Einwilligungsfähigkeit wurde diese durch den gesetzlichen Betreuer erteilt. Bei Verdacht auf eine HIT und nach Einwilligung erfolgte die computergenerierte Randomisierung der Teilnehmer in zwei Gruppen: 1) Therapie mit Argatroban, 2) Therapie mit Lepirudin. Die Zuordnung zu den Gruppen erfolgte dabei in Blöcken von 4, 6 und 8 Patienten im Verhältnis 1:1. Die Beobachtungszeit betrug maximal 7 Tage und endete gegebenenfalls früher bei Tod oder Verlegung des Studienteilnehmers.

Einschlusskriterien	1. Thrombozyten-Abfall >50% vom Ausgangswert
	2. Persistenz der Thrombozytopenie >24 h
	3. 4 T`s Score \geq 4 Punkte oder positiver HIT ELISA Test
Ausschlusskriterien	transiente Thrombozytopenie aufgrund einer intraoperativen Blutung
	aktive Blutung
	intrakranielle Operationen
	bekannte Leberdysfunktion mit einer spontan aPTT >60 s
	bekannte Unverträglichkeit oder eine berichtete UAW in Bezug auf die Studienmedikation
	Schwangerschaft
	< 18 Jahre
	stattgehabte HIT in der Vorgeschichte
	auf Dauer nicht einwilligungsfähig
	Ein erfülltes Kriterium führt zum Ausschluss

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschluss- und Ausschlusskriterien. HIT: heparininduzierte Thrombozytopenie, h: Stunden, ELISA: *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*, s: Sekunden, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung

2.2 Erkrankungsschwere gemäß SAPS II

Die Erkrankungsschwere wurde für jeden Studienteilnehmer bei Studieneinschluss anhand des SAPS II erfasst. Die Kriterien zur Erhebung des Scores und dessen Bewertung sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellt.

SAPS II	Punkte													
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Herzfrequenz [1/min]	70 - 119		40 - 69		120 - 159			≥160				<40		
syst. Blutdruck [mmHg]	100 - 199		≥200			70 - 99								<70
Temperatur [°C]	<39			≥39										
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]							≥200			100-199		<100		
Urin [l/d]	≥1,0				0,5 - <1,0							<0,5		
Serum Harnstoff [g/l]	<0,6						0,6 - <1,8				≥1,8			
Leukozyten [10 ³ /mm ³]	1,0 - <20			≥20									<1,0	
Serum Kalium [mmol/l]	3,0 - <5,0			<3,0 ≥5,0										
Serum Natrium [mmol/l]	125 - <145	≥145				<125								
Serum Bicarbonat [mmol/l]	≥ 20			15 - <20			<15							
Serum Bilirubin [µmol/l]	<68,4				68,4 - <102,6						≥102,6			

SAPS II	Punkte					
	0	6	8	9	10	17
chronische Leiden				Metastasierende Neoplasie	Hämatologische Neoplasie	AIDS
Aufnahmestatus	geplant chirurgisch	Medizinisch	nicht-geplant chirurgisch			

SAPS II	Punkte								
	0	5	7	12	13	15	16	18	26
Alter [Jahre]	<40		40-59	60-69		70-74	75-79	>80	

Tabelle 7: Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II

Dargestellt sind die einzelnen Bewertungskriterien im SAPS II mit den zugeordneten Punktwerten. Die einzelnen Punktwerte werden addiert. (68) SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*

	SAPS II Punktwert				
	29	40	52	64	77
Mortalität	10%	25%	50%	75%	90%

Tabelle 8: Letalitätswahrscheinlichkeit nach SAPS II Punktwert

Letalitätswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des SAPS II Punktwerts (68) SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*

2.3 Studienmedikation

Im Rahmen der Studie kamen Argatra® (Fa. Mitsubishi Pharma Europe, London, UK) und Refludan® (Celgene, München, D) zur Anwendung. Die Applikation erfolgte kontinuierlich via Spritzenpumpe, Bolusgaben wurden nicht vorgenommen. Die Herstellung der Medikamentenlösungen erfolgte durch nicht an der Datenerhebung beteiligtes, geschultes Personal.

Die Medikamentenlösungen wurden in 5 verschiedenen Gebrauchskonzentrationen hergestellt, die sich nach Vorbestehen einer Leber- oder Niereninsuffizienz richteten. Somit war gewährleistet, dass die initiale Laufrate der Spritzenpumpe bezogen auf das Körpergewicht mit 0,05 ml/kg/h für alle Medikamentenlösungen gleich war (siehe Tabelle 9). Für die doppelt verblindete Gabe erfolgte die Ausgabe der gebrauchsfertigen Medikamentenlösungen in neutral beschrifteten 50 ml Spritzen. Die initiale Laufrate wurde entsprechend dem normalen Körpergewicht (Normalgewicht m_{norm} nach Broca-Index) festgelegt (77).

$$\text{Normalgewicht [kg]} = (\text{Körpergröße [cm]} - 100) [\text{kg/cm}]$$

$$\text{Initiale Laufrate [ml/h]} = \text{Normalgewicht [kg]} \times 0,05 [\text{ml/kg/h}]$$

2.3.1 Startdosis

Die Startdosis für Argatroban und Lepirudin wurde abweichend von den zum Zeitpunkt der Studie gegebenen Herstellerempfehlungen auf Basis von eigenen Erfahrungen unter Einbezug der relevanten Publikationen festgelegt und ist in Tabelle 9 dargestellt. Eine Anpassung der Startdosis in den jeweiligen Gruppen erfolgte bei laborchemischem Hinweis auf eine Leber- oder Niereninsuffizienz.

Wirkstoff	Kriterium für Anpassung der Startdosis	Startdosis	Gebrauchskonzentration	initiale Laufrate
Argatroban	Bilirubin ≤ 4 [mg/dl]	0,5 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	0,6 [mg/ml]	0,05 [ml/kg/h]
	Bilirubin > 4 [mg/dl]	0,25 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	0,3 [mg/ml]	0,05 [ml/kg/h]
Lepirudin	Kreatinin $\leq 1,2$ [mg/dl]	50 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	1,0 [mg/ml]	0,05 [ml/kg/h]
	Kreatinin $\geq 1,3$ [mg/dl]	10 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	0,2 [mg/ml]	0,05 [ml/kg/h]
	dialysepflichtige NI	5 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	0,1 [mg/ml]	0,05 [ml/kg/h]

Tabelle 9: Startdosis Studienmedikation

Die Startdosis der Studienmedikation wurde gemäß Studienprotokoll in Abhängigkeit von vorhandenen Organinsuffizienzen angepasst. Zur Sicherstellung einer doppelt verblindeten Durchführung der Studie wurde die Gebrauchskonzentration der hergestellten Medikamentenlösung entsprechend der Startdosis bei vorliegenden Organinsuffizienzen angepasst, sodass aus der initialen Laufrate keine Rückschlüsse auf den verwendeten Wirkstoff gezogen werden konnten. Die initiale Laufrate war bei jedem Patienten gleich und betrug 0,05 ml/kg/h. mg: Milligramm, dl: Deziliter, kg: Kilogramm, min: Minute, ml: Milliliter, h: Stunde, μg : Mikrogramm

Die weiteren Dosisadjustierungen erfolgten in Abhängigkeit von Gerinnungskontrollen durch Anpassung der Laufrate der Spritzenpumpe. Dieses Vorgehen wird unter '2.3.3 Dosisadjustierungen im Therapieverlauf' beschrieben.

2.3.2 Gerinnungskontrollen

Zur Kontrolle der Gerinnung wurde die aktivierte partielle Thromboplastinzeit aPTT (Reagenz PathromtinSL) bestimmt. Als Zielbereich wurde eine aPTT von 55 - 65 Sekunden definiert. Dies entspricht einer 1,5 - 2 -fachen Verlängerung der aPTT bei einem reagenzabhängigen Normbereich von 26-37 Sekunden (46). Die zeitlichen Intervalle für die Gerinnungskontrollen waren durch das Studienprotokoll wie folgt vorgegeben. 2 Stunden nach Start der Therapie mit dem alternativen Antikoagulans erfolgte die erste Gerinnungskontrolle. Anschließend wurden alle 4 Stunden bis zum Erreichen des angestrebten Zielbereiches aPTT 55 - 65 Sekunden eine weitere Gerinnungskontrolle durchgeführt, danach alle 8 Stunden. Zusätzliche Gerinnungskontrollen konnten durch die behandelnden Intensivmediziner angeordnet werden.

Da der Einschluss in die Studie für jeden Patienten zu einem individuellen Zeitpunkt erfolgte, wurde der Start der Studienmedikation als Zeitpunkt 0 Stunden definiert. Die Gerinnungskontrollen wurden am Tag des Einschlusses bis zum darauffolgenden Morgen

nach oben beschriebenem Schema vorgenommen. Ab dem ersten Morgen nach Studieneinschluss richteten sich die Blutentnahmen nach dem auf der Intensivstation üblichen Zeitschema. Dabei erfolgte die erste Gerinnungskontrolle um 06:00 Uhr morgens. Die weiteren Gerinnungskontrollen wurden alle 4 Stunden, entsprechend um 10:00 Uhr, 14:00 Uhr, 18:00 Uhr, 22:00 Uhr und 02:00 Uhr durchgeführt. Ab Erreichen des Zielbereiches aPTT 55 - 65 Sekunden wurden die Gerinnungskontrollen alle 8 Stunden durchgeführt.

2.3.3 Dosisadjustierungen im Therapieverlauf

Die Laufrate der Spritzenpumpe wurde in Abhängigkeit vom Ergebnis der jeweiligen Gerinnungskontrolle angepasst. Innerhalb der Studie wurde ein Schema mit Vorschlägen zur Dosisadjustierung an die Intensivstation ausgehändigt. Das Schema ist in Tabelle 10 dargestellt. Das konkrete Vorgehen bei der Dosisadjustierung erfolgte nach der Maßgabe des behandelnden Intensivmediziners.

aPTT [s]	≤ 39	40-54	55-65	66-80	81-99	≥ 100
Laufratenänderung [%]	+ 100%	+ 50%	Laufrate fortführen	- 50%	- 75%	Infusionsstopp für 2 h, danach Wiederaufnahme mit - 50%

Tabelle 10: Vorschlag zur Dosisadjustierung im Therapieverlauf

In Abhängigkeit der gemessenen aPTT wurde die Laufrate der Studienmedikation angepasst. Bei einer Messung außerhalb des angestrebten Zielbereichs erfolgt die Laufratenanpassung prozentual anhand der aktuell bestehenden Laufrate. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, s: Sekunden, h: Stunden

Gängiges Vorgehen des Personals auf der Station war es, bei einer temporären Applikationspause (z.B. bei Infusionsstopp für 2 Stunden bei einer aPTT-Verlängerung ≥ 100 Sekunden) die Laufrate der Spritzenpumpe auf 0,1 ml/h zu reduzieren. Dies wurde als Infusionsstopp und Pause der Medikamentenapplikation gewertet.

2.4 Datenaufnahme

2.4.1 Kalkulation der Medikamentendosis

Die tatsächlich verabreichte Laufrate wurde genutzt, um die Arzneimitteldosis pro Stunde in mg zu ermitteln. Daraus wurde die durchschnittliche Dosis pro Patient über die gesamte Beobachtungszeit bezogen auf das Körpergewicht berechnet und mit den Angaben des Herstellers zur empfohlenen Startdosis verglichen.

2.4.2 Erkrankungsschwere

Es erfolgte eine Erhebung der Punktwerte des SAPS II am Tag des Studieneinschlusses. Diese wurden mit der tatsächlich verabreichten Arzneimitteldosis auf Korrelation geprüft.

2.4.3 Zeit bis Erreichen des Zielbereichs der therapeutischen Antikoagulation

Die Dauer von Beginn der Applikation bis zum Erreichen der angestrebten Antikoagulation wurde für jeden Patienten in Stunden gemessen. Hierbei wurden unterschieden:

1. Zeit bis Erreichen einer therapeutischen Antikoagulation

Diese Zeit ist definiert als die Dauer in Stunden von Beginn der alternativen Antikoagulation bis zur erstmaligen Messung einer aPTT \geq 55 Sekunden.

2. Zeit bis Erreichen der Antikoagulation im Zielbereich

Diese Zeit ist definiert als die Dauer in Stunden von Beginn der alternativen Antikoagulation bis zur erstmaligen Messung einer aPTT zwischen 55 bis 65 Sekunden.

Beide Zeiten wurden für jeden Patienten gemessen und der daraus berechnete Mittelwert zwischen den Gruppen verglichen.

2.4.4 Antikoagulation oberhalb des Zielbereichs

Die Anzahl der Patienten, die in der ersten Gerinnungskontrolle nach Applikationsbeginn bereits eine Verlängerung der aPTT über den Zielbereich (> 65 Sekunden) hinaus zeigten, wurde erfasst und zwischen den Gruppen verglichen. Ebenso wurde der Wert der aPTT bei diesen Patienten erfasst und der Mittelwert zwischen den Gruppen verglichen.

2.4.5 Dosisadjustierungen

Die Anzahl der Dosisadjustierungen von Beginn der Applikation bis zum Erreichen der angestrebten Antikoagulation wurde für jeden Patienten gemessen und der daraus berechnete Mittelwert zwischen den Gruppen verglichen. Hierbei wurden unterschieden:

- 1. Anzahl Dosisadjustierungen bis Erreichen einer effektiven Antikoagulation**
Anzahl der Dosisadjustierungen von Beginn der alternativen Antikoagulation bis zur erstmaligen Messung einer aPTT \geq 55 Sekunden.
- 2. Anzahl Dosisadjustierungen bis Erreichen der Antikoagulation im Zielbereich**
Anzahl der Dosisadjustierungen von Beginn der alternativen Antikoagulation bis zur erstmaligen Messung einer aPTT von 55 bis 65 Sekunden.

2.5 Statistik

Die Datenauswertung erfolgte mittels IBM SPSS *Statistics* Version 20. Die Ergebnisse wurden zwischen den beiden Behandlungsgruppen verglichen. Für die quantitativen Variablen wurde der t-Test, für die kategorialen Daten der Chi-Quadrat-Test oder der Fisher's exact-Test angewendet. Die Ergebnisse werden jeweils als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 *Patientenkollektiv*

Die Rekrutierung der Teilnehmenden erfolgte in der Zeit vom 26.05.2009 bis 31.03.2012 und endete aufgrund der Einstellung des Vertriebes von Refludan. Abbildung 2 zeigt die Rekrutierung, Randomisierung und Beobachtungsdauer der Untersuchung. Das Patientenkollektiv wird in Tabelle 11 charakterisiert.

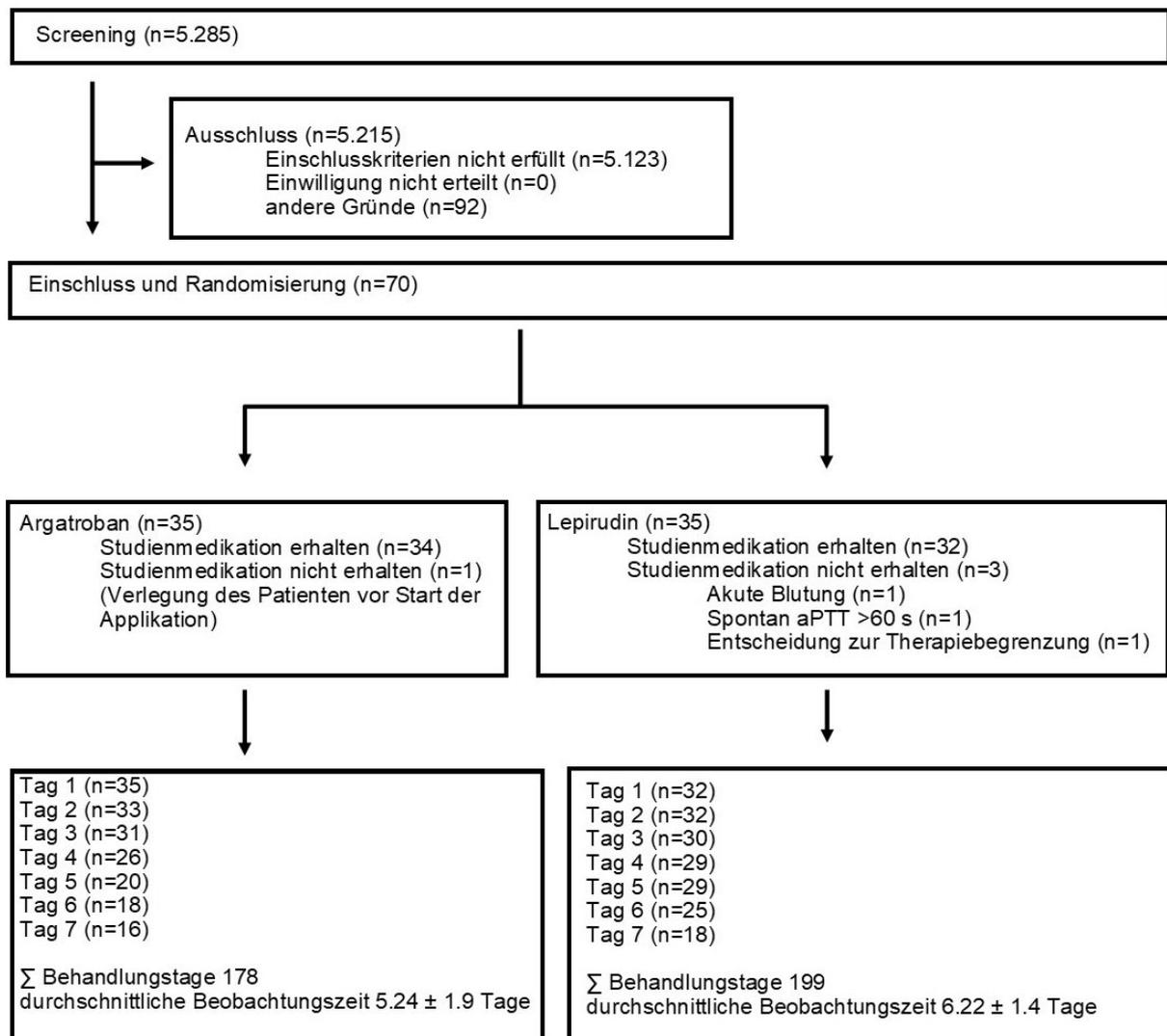


Abb. 2: Patientenrekrutierung

Gezeigt ist die Anzahl der Patienten (n) im *Screening*, Aus- und Einschluss, in den Untersuchungsgruppen, sowie während der einzelnen Beobachtungstage. Die durchschnittliche Beobachtungszeit ist als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben (1). aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, s: Sekunden, h: Stunden, n: Anzahl

Die Erhebung der demographischen Daten des Patientenkollektivs zeigte lediglich in Bezug auf das reale Körpergewicht, sowie bei der Beobachtungszeit einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (siehe Tabelle 11).

	Argatroban (n=34)	Lepirudin (n=32)	p-Wert
Demographie			
Alter [Jahre]	68 ± 12	64 ± 17	0,255
männliches Geschlecht	24 (71%)	19 (59%)	0,440
Größe [cm]	172,3 ± 9,6	170,9 ± 8,4	0,525
Gewicht real [kg]	86,5 ± 22,3	76,6 ± 15,9	0,044
Gewicht ideal [kg]	72,3 ± 9,6	70,9 ± 8,4	0,525
Body mass index [kg/m ²]	29 ± 9	26 ± 5	0,069
SAPS II	35 ± 14	36 ± 14	0,817
chron. Niereninsuffizienz [n]	6	7	0,762
Vasopressorenpflichtige hämodynamische Insuffizienz bei Start [n]	20	18	0,833
Vasopressorenpflichtige hämodynamische Insuffizienz im Beobachtungszeitraum [n]	19	23	0,177
Labor Start			
Hämoglobin [g/dl]	10,1 ± 1,2	9,7 ± 1,0	0,109
Thrombozyten [1/nl]	144 ± 122	152 ± 160	0,817
Start aPTT [s]	46 ± 8,6	43,9 ± 7,9	0,276
Start aPTT ≥55 s [n]	8	7	0,873
INR	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,763
TZ [s]	27,7 ± 29,2	19,0 ± 5,3	0,095
HIT Kriterien			
Dauer der vorherigen Heparin-Therapie	16,4 ± 4	14,2 ± 12	0,788
Verteilung HIT Wahrscheinlichkeit nach 4 T Score			
HIPAA Test			
positiv [n]	9	3	
negativ [n]	24	29	
grenzwertig [n]	1	0	
Beobachtung			
Beobachtungszeit [h]	108,9 ± 44,0	131,9 ± 34,1	0,021
Liegezeit Klinik [d]	53,3 ± 39,3	54,2 ± 55,1	0,938
Liegezeit Klinik nach Beobachtungsende bis Entlassung [d]	28,4 ± 23,6	33,4 ± 54,7	0,629
Tod während Beobachtungszeit [n]	0	2	
Tod während Klinikaufenthalt [n]	6	9	0,389

Tabelle 11: Demographie und weitere Daten

Gezeigt sind Mittelwerte mit Standardabweichung; cm: Zentimeter, kg: Kilogramm, m: Meter, SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*, n: Anzahl, g: Gramm, dl: Deziliter, nl: Nanoliter, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, s: Sekunden, HIT: heparininduzierte Thrombozytopenie, HIPAA: *Heparininduced Platelet Aggregation Assay*, h: Stunden, d: Tage

Die Studienteilnehmer stammten hauptsächlich aus operativen Fachabteilungen, hier insbesondere aus der Kardiochirurgie, sowie der Allgemeinchirurgie (siehe Tabelle 12).

Fachabteilung	Argatroban	Lepirudin	gesamt
Allgemeinchirurgie	10	6	16
Gastroenterologie	0	1	1
Gefäßchirurgie	4	2	6
Kardiochirurgie	19	18	37
Kardiologie	0	2	2
Nephrologie	0	1	1
Neurochirurgie	0	1	1
Orthopädie	1	0	1
Unfallchirurgie	0	1	1
gesamt	34	32	66

Tabelle 12: Patientenverteilung nach Fachrichtung

Gezeigt wird die Anzahl der Patienten aus den unterschiedlichen medizinischen Fachabteilungen.

Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, war die durchschnittliche Beobachtungsdauer pro Patient in der Argatroban-Gruppe mit $108,9 \pm 44,0$ Stunden signifikant kürzer als in der Lepirudin-Gruppe ($131,9 \pm 34,1$ Stunden; $p= 0,021$). Ursächlich hierfür waren frühzeitigere Verlegungen der Studienteilnehmer von der Intensivstation. Die Gesamtliegezeit in der Klinik, sowie die Liegezeit in der Klinik nach Beobachtungsende unterschieden sich nicht voneinander. Im Rahmen ihres Klinikaufenthaltes verstarben 6 Patienten aus der Argatroban-Gruppe und 9 Patienten aus der Lepirudin-Gruppe ($p= 0,389$). In der Lepirudin-Gruppe verstarben davon 2 Patienten innerhalb der Beobachtungszeit.

3.2 Medikamentendosis zur effektiven Antikoagulation

Gemäß der im Studiendesign vorgesehenen Anpassung der Startdosis bei Leber- oder Niereninsuffizienz erhielten 3 Patienten in der Argatroban-Gruppe und insgesamt 24 Patienten in der Lepirudin-Gruppe eine entsprechende Reduktion der Startdosis (Tabelle 13). Die durchschnittlich verabreichte mittlere Dosis pro Patient streute erheblich in beiden Gruppen (siehe Tabelle 13).

Wirkstoff	Kriterium für Startdosis	Startdosis	[n]	Dosis im Therapieverlauf
Argatroban	Bilirubin ≤ 4 mg/dl	0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	31	$0.5 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
	Bilirubin > 4 mg/dl	0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	3	$0.1 \pm 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Lepirudin	Kreatinin $\leq 1,2$ mg/dl	50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	8	$43 \pm 43 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
	Kreatinin $\geq 1,3$ mg/dl	10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	7	$9 \pm 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
	dialysepflichtige NI	5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	17	$6 \pm 4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

Tabelle 13: Durchschnittliche Medikamentendosis

Angegeben ist die durchschnittliche Medikamentendosis (Mittelwert mit Standardabweichung) über den gesamten Therapieverlauf unter der Berücksichtigung von Organinsuffizienzen. mg: Milligramm, dl: Deziliter, μg : Mikrogramm, kg: Kilogramm, min: Minute

Patienten in der Argatroban-Gruppe mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz hatten einen geringeren Argatroban-Bedarf als Patienten ohne dialysepflichtige Niereninsuffizienz. ($0,33 \pm 0,25$ vs. $0,55 \pm 0,38 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ $p=0,09$).

3.3 Erkrankungsschwere

Zu Studienbeginn unterschieden sich die Erkrankungsschwere, sowie die Letalitätswahrscheinlichkeit gemessen anhand des SAPS II nicht signifikant zwischen Patienten der Argatroban-Gruppe und der Lepirudin-Gruppe (Tabelle 14). In der Argatroban-Gruppe wurde bei einem Patienten während der Beobachtungszeit die Einwilligung zur weiteren Datenaufnahme zurückgezogen, sodass hier lediglich 33 Patienten der Argatroban-Gruppe mit einbezogen wurden.

SAPS II Wert bei Start	Mortalitätswahrscheinlichkeit	Argatroban [n]	Lepirudin [n]	Gesamt [n]	p-Wert
< 40	< 25 %	22	20	42	
40-80	25 -95 %	10	12	22	
>80	> 95 %	1	0	1	
gesamt		33	32	65	$p = 0,523$

Tabelle 14: Erkrankungsschwere

Gezeigt ist die Verteilung der Teilnehmer nach Erkrankungsschwere anhand des SAPS II und der daraus abgeleiteten Letalitätswahrscheinlichkeit. SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*

3.4 Zusammenhang zwischen der benötigten Medikamentendosis und der

Erkrankungsschwere gemessen anhand des SAPS II

In der Argatroban-Gruppe korrelierte die Dosis des Antikoagulanz signifikant und invers mit der Erkrankungsschwere nach SAPS II (RHO -0,590; p = 0,005). In der Lepirudin-Gruppe wurde kein solcher Zusammenhang festgestellt (RHO -0,216; p = 0,389).

3.5 Dauer bis zur Antikoagulation

Die Dauer von Beginn der Applikation bis zum Erreichen der angestrebten Antikoagulation betrug in beiden Gruppen mehrere Stunden (Tabelle 15).

	Argatroban (n= 32)	Lepirudin (n=31)	p-Wert
Zeit bis Erreichen einer effektiven Antikoagulation (erstmalige Messung aPTT \geq 55 s) MW \pm SD [h]	12,1 \pm 16,1	8,0 \pm 6,1	p = 0,189
Zeit bis Erreichen einer Antikoagulation im Zielbereich (erstmalige Messung aPTT 55 - 65 s) MW \pm SD [h]	20,2 \pm 19,0	11,0 \pm 8,9	p = 0,017

Tabelle 15: Dauer bis zur Antikoagulation

Die Zeiten in Stunden sind gezeigt als Mittelwert mit Standardabweichung. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, s: Sekunden, h: Stunden

Dabei gab es bei der Zeit bis zum Erreichen einer aPTT von \geq 55 Sekunden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Argatroban vs. Lepirudin 12,1 \pm 16,1 vs. 8,0 \pm 6,1 h). Demgegenüber war die Zeit zum Erreichen des Zielbereichs von 55 – 65 Sekunden von 20,2 \pm 19,0 h in der Argatroban-Gruppe signifikant länger als in der Lepirudin-Gruppe (11,0 \pm 8,9 h). Dies könnte durch eine höhere Anzahl an Patienten mit einer initialen aPTT > 65 Sekunden begründet sein, wie in '3.6. Patienten mit initial zu stark ausgeprägter Antikoagulation' erläutert wird.

Von der hier gezeigten Berechnung wurden insgesamt 3 randomisierte Studienteilnehmer ausgeschlossen. In der Argatroban-Gruppe wurde bei einem Patienten während der Beobachtungszeit die Einwilligung zur weiteren Datenaufnahme zurückgezogen. Zwei

weitere Patienten erreichten keine effektive Antikoagulation mit einer aPTT von mindestens ≥ 55 Sekunden, je einer in der Argatroban-Gruppe und einer in der Lepirudin-Gruppe. In der Argatroban-Gruppe erfolgte bei diesem Patienten nach einer Beobachtungszeit von 8 Stunden eine Verlegung von der Station vor Erreichen der Ziel-aPTT. In der Lepirudin-Gruppe wurde für den Patient aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos für die Beobachtungszeit von 156 Stunden eine individuelle Ziel-aPTT von 40 Sekunden festgelegt.

3.6 Patienten mit initial zu stark ausgeprägter Antikoagulation

Die Anzahl der Patienten, die in der ersten Gerinnungskontrolle 2 Stunden nach Applikationsbeginn bereits eine Verlängerung der aPTT über den Zielbereich (>65 Sekunden) hinaus zeigten, war in der Argatroban-Gruppe höher. Die Unterschiede in der Patientenanzahl sowie in den Mittelwerten der ersten Gerinnungskontrolle bei diesen Patienten waren statistisch nicht signifikant (Tabelle 16).

	Argatroban (n= 34)	Lepirudin (n=32)	p-Wert
Anzahl der Patienten mit einer aPTT > 65 s in der erste Gerinnungskontrolle (nach 2 h) [n]	9	4	p = 0,213
2 Stunden-aPTT > 65 s MW \pm SD [s]	68,8 \pm 2,89	74,0 \pm 10,1	p = 0,389

Tabelle 16: Supratherapeutische Antikoagulation

Gezeigt wird die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Untersuchungsgruppe, die bei der ersten Gerinnungskontrolle nach 2 Stunden eine aPTT > 65 Sekunden aufwiesen, sowie die durchschnittliche aPTT in Sekunden bei diesen Patienten als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD). aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, s: Sekunden, h: Stunden

3.7 Dosisadjustierungen zur Einstellung der therapeutischen Antikoagulation

Die Anzahl der Dosisadjustierungen von Beginn der Applikation bis zum Erreichen der angestrebten Antikoagulation mit einer aPTT ≥ 55 Sekunden unterschied sich nicht zwischen der Argatroban-Gruppe und der Lepirudin-Gruppe. Der Zielbereich mit einer aPTT von 55 –

65 Sekunden wurde in der Lepirudin-Gruppe mit signifikant weniger Dosisadjustierungen erreicht (siehe Tabelle 17).

	Argatroban (n=32)	Lepirudin (n=31)	p-Wert
Anzahl Dosisadjustierungen [n] bis Erreichen einer effektiven Antikoagulation (erstmalige Messung aPTT \geq 55 s)	1,2 \pm 1,6	0,6 \pm 0,8	0,079
Anzahl Dosisadjustierungen [n] bis Erreichen einer Antikoagulation im Zielbereich (erstmalige Messung aPTT 55 - 65 s)	1,9 \pm 1,8	1,0 \pm 1,1	0,025

Tabelle 17: Dosisadjustierungen bis Erreichen der Antikoagulation

Gezeigt wird die durchschnittliche Anzahl an Dosisadjustierungen bis zum Erreichen der Antikoagulation als Mittelwert mit Standardabweichung. Unterschieden wird hierbei die Anzahl an Dosisadjustierungen bis zum erstmaligen Erreichen einer aPTT \geq 55 Sekunden, sowie bis zum Erreichen einer aPTT im Zielbereich 55 – 65 Sekunden. s: Sekunden, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Auch hierbei wurden 3 Patienten nicht in die Berechnung einbezogen. Jeweils ein Patient aus jeder Gruppe wurde aufgrund nicht erreichter, bzw. nicht angestrebter Ziel-aPTT von \geq 55 Sekunden, sowie ein weiterer aus der Argatroban-Gruppe aufgrund zurückgezogener Einwilligung zur weiteren Datenaufnahme während der Beobachtungszeit nicht berücksichtigt.

4 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass die benötigte Arzneimitteldosis bei schwer kranken Patienten für Argatroban sowie für Lepirudin deutlich geringer war, als vom Hersteller zum Start der Therapie ursprünglich empfohlen. Für die Therapie mit Argatroban war lediglich ein Viertel, mit Lepirudin ein Drittel der empfohlenen Dosis notwendig, um eine Antikoagulation im Zielbereich zu erreichen. Für Argatroban zeigte sich eine Korrelation zwischen der Erkrankungsschwere, gemessen anhand des SAPS II und der verabreichten Arzneimitteldosis. Die Steuerung von Argatroban war im Vergleich zu Lepirudin erschwert, da zur Einstellung des Zielbereichs mehr Zeit und mehr Dosisadjustierungen benötigt wurden.

Obwohl die Firma Celgene GmbH mit dem alleinigen Hersteller Bayer Schering zum 1. April 2012 den Vertrieb von Lepirudin einstellte, sollen die Ergebnisse der Lepirudin-Gruppe aus dieser Arbeit aus ethischen und wissenschaftlichen Gründen trotzdem hier gezeigt und diskutiert werden. Die Einstellung des Vertriebs von Lepirudin basierte nicht auf Sicherheitsbedenken (78), sondern hatte am ehesten einen ökonomischen Hintergrund.

Sowohl für Argatroban, als auch für Lepirudin besteht eine Zulassung für die Anwendung bei Verdachtsdiagnose einer HIT Typ II. Beide Substanzen waren zum Zeitpunkt der Studie seit mehr als 5 Jahren auf dem deutschen Markt erhältlich und es lag eine relativ breite Anwendungserfahrung vor, allerdings vornehmlich bei Patienten ohne intensivpflichtige Erkrankung. Dies begründet, warum zum Zeitpunkt des Studienbeginns für keine der Substanzen eine Empfehlung zur Dosierung speziell bei kritisch Kranken vorlag. Darüber hinaus gab es keinen direkten, prospektiven Vergleich der beiden Substanzen in Bezug auf Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Risikobewertung insbesondere bei kritisch Kranken (50,75).

Zum Zeitpunkt der Studie sollte Argatroban laut Hersteller bei Patienten mit normaler Leberfunktion mit einer Anfangsdosis von 2 µg/kg/min kontinuierlich verabreicht werden, um eine 1,5 - 3,0-fache Verlängerung der aPTT zu erreichen (56,57). Diese Dosisempfehlung basiert auf den beiden ersten großen, prospektiven, klinischen Studien zur Anwendung von Argatroban bei Patienten mit HIT, der sogenannten Arg-911 und der folgenden Arg-915 Studie (45,65). Lewis et al. konnten in diesen Studien eine signifikante Reduktion von thromboembolischen Ereignissen und Todesfällen durch Thrombosen unter der Therapie mit Argatroban im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe zeigen. Die Patienten

benötigten demnach zur 1,5 - 3,0-fachen Verlängerung der aPTT eine Argatroban-Dosis von durchschnittlich 1,7 - 2,0 µg/kg/min. Das *American College of Chest Physicians* übernahm 2004 die Empfehlung einer Anfangsdosis für Argatroban von 2,0 µg/kg/min in ihre *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* zur Behandlung und Prävention der HIT (79). In der multizentrischen Studie Arg-915 wird die ursprüngliche Anfangsdosis von 2,0 µg/kg/min für Patienten mit vorhandener Leberinsuffizienz bereits auf ein Viertel (0,5 µg/kg/min) reduziert. Dies basierte auf vorangegangenen pharmakokinetische Untersuchungen, die das Risiko einer überhöhten aPTT bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung zeigten. Die moderate Leberfunktionsstörung war in diesem Kontext definiert als ein *Child-Pugh Score* \geq 7 (80).

Nach Änderung der Dosisempfehlung für leberinsuffiziente Patienten wurde auch die Dosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz genauer untersucht. Zwar besteht eine Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance und benötigter Argatroban-Dosis (81), diese wurde allerdings in weiteren Untersuchungen mit 0,1 µg/kg/min für jede Verringerung der Kreatinin-Clearance um 30 ml/min als so gering eingestuft, dass sie klinisch ohne signifikanten Einfluss auf die benötigte Argatroban-Dosis, die aPTT, sowie die Rate von Thrombose oder Blutungen bleibt (82). Auch für Patienten unter Nierenersatztherapie scheint die ursprüngliche Dosisempfehlung adäquat zu sein (83).

Zum Zeitpunkt des Beginns der hier beschriebenen Studie sollte Lepirudin laut Herstellerempfehlung nach einem initialen Bolus von 40 µg/kg mit einer Anfangsdosis von 150 µg/kg/h kontinuierlich verabreicht werden (59). Diese Dosierungsempfehlung leitet der Hersteller aus den ersten zwei klinischen Studien, HAT-1 und HAT-2, zur Anwendung von Lepirudin bei Patienten mit einer HIT ab (4,48). Mit der in diesen Studien festgelegten Dosierung war demnach ein zeitnahe Erreichen der angestrebten Verlängerung der aPTT um das 1,5 – 3,0-fache (bzw. 1,5 – 2,5-fache in Abhängigkeit vom jeweiligen aPTT-Reagenz) möglich. Die Effektivität der so erzielten Antikoagulation konnte anhand der signifikanten Reduktion von thromboembolischen Ereignissen und der schnelleren Erholung der Thrombozytenwerte im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen gezeigt werden. Jedoch verzeichnete bereits die HAT-2 Studie eine signifikant höhere Inzidenz für Blutungsereignisse unter der Therapie mit Lepirudin im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe (44,6 % vs. 27,2 %) (48).

Im Vergleich zu den Empfehlungen der Hersteller benötigten die kritisch kranken Patienten in der hier gezeigten Untersuchung sowohl für Argatroban, als auch für Lepirudin eine deutlich geringere Arzneimitteldosis.

Argatroban wurde mit einer Dosis von durchschnittlich $0,5 \pm 0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ verabreicht, um eine Ziel-aPTT von 55 - 65 Sekunden zu erreichen. Damit entspricht der durchschnittliche Dosisbedarf von kritisch Kranken auch ohne nachgewiesene Organinsuffizienz etwa einem Viertel der zu diesem Zeitpunkt gültigen Dosisempfehlung des Herstellers. Diese Dosis wurde vom Hersteller eigentlich nur als Startdosis für Patienten mit einer nachgewiesenen Leberinsuffizienz empfohlen.

Lepirudin wurde in der hier beschriebenen Studie bei kritisch kranken Patienten stets ohne initialen Bolus appliziert. Bei Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert von $\leq 1,2 \text{ mg}/\text{dl}$ wurde Lepirudin mit einer Dosis von durchschnittlich $43 \pm 43 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ verabreicht, um eine Ziel aPTT von 55-65 Sekunden zu erreichen. In der Gruppe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einem Serumkreatinin-Wert von $\geq 1,3 \text{ mg}/\text{dl}$ betrug die durchschnittliche Dosis für Lepirudin nur $9 \pm 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Damit war der Dosisbedarf bei kritisch Kranken auch ohne Niereninsuffizienz um zwei Drittel geringer als die vom Hersteller empfohlene Startdosis und zwar ohne, dass ein initialer Bolus notwendig gewesen wäre.

4.1 Dosisbedarf von Argatroban und Lepirudin in anderen Untersuchungen

Retrospektive Untersuchungen kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass intensivpflichtige Patienten, die mit Argatroban oder Lepirudin behandelt wurden, eine jeweils um 40% niedrigere Dosis benötigten, als vom Hersteller zum Zeitpunkt der Studie empfohlen (64).

Für Argatroban gibt es mehrere Berichte von überschießender Antikoagulation (66,72), sowie damit verbundener erhöhter Blutungsneigung bei kritisch kranken Patienten unter der vom Hersteller zum Zeitpunkt der Studie empfohlenen Startdosierung (52).

Insbesondere bei kritisch Kranken mit Organdysfunktionen wird sehr häufig über eine überschießende Antikoagulation und einen reduzierten Arzneimittelbedarf berichtet (50,62,66,70,72,81,84–87). Eine Übersicht der wesentlichen Befunde ist in Tabelle 18 dargestellt. Eine supratherapeutische aPTT-Verlängerung ist dabei mit einem relevanten Anstieg von Blutungskomplikationen assoziiert (siehe Tabelle 19) (52).

	Patientenkollektiv	Anzahl Patienten	Startdosis Argatroban	supratherapeutische aPTT	benötigte Durchschnittsdosis
Reichert et al. 2003 Case report	kritisch kranke Patienten unter Nierenersatzverfahren, ohne laborchemische Leberinsuffizienz	2	2 µg/kg/min	> 100 Sekunden	0,15 - 1,0 µg/kg/min
		1	2 µg/kg/min	> 95 Sekunden	1,3 µg/kg/min
		1	1 µg/kg/min	> 100 Sekunden	0,8 µg/kg/min
Arpino et al. 2004	Patienten ohne Leberinsuffizienz	44			1 µg/kg/min
Baghdasarian et al. 2004	kritisch Kranke mit verschiedenen Organinsuffizienzen, ohne laborchemische Leberinsuffizienz	65	2 µg/kg/min		0,91 µg/kg/min
Koster et al. 2006 Case report	kritisch kranke Patienten nach kardiochirurgischer OP mit kardiopulmonalem Bypass, ohne laborchemische Leberinsuffizienz	2	2 µg/kg/min	> 80 Sekunden	0,3 - 0,4 µg/kg/min
Koster et al. 2007	kritisch Kranke während Nierenersatzverfahren, nach kardiovaskulärer Operation	10	1 µg/kg/min		0,06 - 0,12 µg/kg/min
Beiderlinden et al. 2007	kritisch Kranke mit multiplen Organdysfunktionen, ohne chronische Leberinsuffizienz	5	2 µg/kg/min	86 ± 34 Sekunden	0,22 ± 0,15 µg/kg/min
		19	0,2 µg/kg/min	59 ± 13 Sekunden	
Link et al. 2009	Kritisch Kranke unter Nierenersatzverfahren, ohne chronische Leberinsuffizienz	30	Bolus 100 µg/kg Infusion	> 140 Sekunden	0,7 µg/kg/min

Tabelle 18: Dosisbedarf und supratherapeutische Antikoagulation unter Argatroban in anderen Untersuchungen

Gegenüberstellung der vom Hersteller empfohlenen Startdosis, sowie tatsächlicher Dosis bei verschiedenen Patientenkollektiven. Die Anzahl Patienten entspricht der Anzahl aller in die Untersuchung einbezogenen Patienten. Eine supratherapeutische Antikoagulation wurde in den Studien ab unterschiedlichen Grenzwerten angegeben. Die benötigte Durchschnittsdosis wird als Mittelwert angegeben. Beiderlinden et al. zeigten die Durchschnitts-aPTT, sowie die benötigte Durchschnittsdosis als Mittelwert mit Standardabweichung. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, µg: Mikrogramm, kg: Kilogramm, min: Minute (50,66,70,72,81,84,87)

aPTT [s]	< 45	45 - 67,5	67,6 - 90	> 90
Blutungsrisiko	5,0 %	5,6 %	8,7 %	22 %
Anzahl Patienten mit Blutungen	1 von 20 Patienten	9 von 162 Patienten	6 von 69 Patienten	4 von 18 Patienten

Tabelle 19: Blutungsrisiko in Abhängigkeit der aPTT

Anstieg des Blutungsrisikos mit zunehmender Verlängerung der aPTT. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, s: Sekunden (52)

Viele Publikationen enthalten deshalb die Empfehlung, die Startdosis für Argatroban auf 0,2-0,5 µg/kg/min bei kritisch kranken Patienten, auch ohne nachweisbare manifeste Leberfunktionsstörung zu reduzieren (50,74,87).

Auch für die Verwendung von Lepirudin wurden, unter der vom Hersteller zum Zeitpunkt der Studie empfohlenen Startdosis eine verstärkte Antikoagulation, sowie eine erhöhte Blutungsneigung beschrieben. Auch zeigen die Patienten einen teils deutlich geringeren Dosisbedarf für Lepirudin in Abhängigkeit der renalen Funktion und dem Vorliegen von Thrombosen (54,63,64,73). Eine Übersicht der wesentlichen Befunde ist in Tabelle 20 dargestellt.

	Patientenkollektiv	Anzahl Patienten	Startdosis Lepirudin	supratherapeutische aPTT	benötigte Durchschnittsdosis	Blutungs-komplikationen
Hacquard et al. 2005	keine schwere Nierenfunktionsstörung, keine kardiopulmonaler Bypass bei kardiochirurgischen OPs	9	Bolus 40 µg/kg/h Infusion 150 µg/kg/h	8 von 9 Patienten > 85 Sekunden	40 µg/kg/h	
Kiser et al. 2005	Patienten mit HIT	76		39%	90 ± 110 µg/kg/h	5 %
Smythe et al. 2005	Patienten mit HIT, mit und ohne Niereninsuffizienz, ohne PCI	61	80 ± 50 µg/kg/h		60 ± 40 µg/kg/h	
Tardy et al. 2006	Patienten mit HIT	178	59 % initialer Bolus		60 ± 40 µg/kg/h	20,4 %

Tabelle 20: Dosisbedarf und supratherapeutische Antikoagulation unter Lepirudin in anderen Untersuchungen

Gegenüberstellung der vom Hersteller empfohlenen Startdosis, tatsächlicher Dosis bei verschiedenen Patientenkollektiven, sowie Häufigkeit von Blutungskomplikationen. Die Anzahl Patienten entspricht der Anzahl aller in die Untersuchung einbezogenen Patienten. Die benötigte Durchschnittsdosis wird als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, HIT: heparininduzierte Thrombozytopenie, PCI: perkutane Koronarintervention, µg: Mikrogramm, kg: Kilogramm, h: Stunde (54,63,64,73)

Für Lepirudin wird daher mittlerweile ebenfalls eine Reduktion der Startdosis bei kritisch Kranken empfohlen, bis hin zu einer zehnfach reduzierten Startdosis bei kritisch Kranken mit Multiorgandysfunktion (34,50,63,73). Eine geringere Dosis könnte sicherer sein in Bezug auf das Blutungsrisiko, ohne einen Unterschied in der antithrombotischen Effektivität zu verursachen (73).

2008 sprachen sich Warkentin et al. in den *Clinical Guidelines* der *American College of Chest Physicians* bei der Verwendung von Lepirudin für den Verzicht auf die initiale Bolusapplikation, sowie eine Anfangsdosis von maximal 100 µg/kg/h aus (34).

In Zusammenschau der Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung und der seit Beginn der hier beschriebenen Arbeit publizierten Daten ist es mittlerweile zweifelsfrei erwiesen, dass kritisch kranke Patienten, unabhängig vom Nachweis einer Nieren- oder Leberinsuffizienz, eine deutlich geringere Arzneimitteldosis für Argatroban oder Lepirudin benötigen, als ursprünglich von den Herstellern empfohlen.

Gerade kritisch kranke Patienten stellen ein heterogenes Patientenkollektiv dar (34). Häufig leiden diese an multiplen Organdysfunktionen bedingt durch akute Erkrankung, Sepsis, Schock, Herzinsuffizienz, Abnahme des Herzzeitvolumens und den Einsatz von Katecholaminen (66,67).

Organdysfunktionen können durch verminderte Metabolisierung und Ausscheidung von Medikamenten das Risiko einer Wirkstoffkumulation erhöhen.

Im Falle der alternativen Antikoagulantien könnte dies zu einer verstärkten Antikoagulation führen, die insbesondere bei operativen Intensivpatienten aufgrund des hohen Blutungsrisikos und aufgrund der bis vor kurzem noch fehlenden Antagonisierbarkeit unbedingt vermieden werden sollte.

Als Kriterien zur Entscheidung der Anfangsdosis von Argatroban werden zur Identifikation einer chronischen oder manifesten Leberdysfunktion der *Child-Pugh Score*, sowie Routinelaborparameter, wie das Serum-Bilirubin empfohlen. Allerdings sind weder der *Score*, der chronische Leberinsuffizienz beschreibt, noch die Routinelaborparameter geeignet, akute Änderungen der Leberleistung ausreichend zu detektieren (50,75).

Bereits 2003 beschreiben Reichert et al. mehrere Fälle von exzessiver Antikoagulation bei kritisch Kranken mit scheinbar normaler Leberfunktion unter der vom Hersteller zum Zeitpunkt der Studie empfohlenen Dosierung für Argatroban (66). Bei diesen Fällen handelte es sich um kardiochirurgische Patienten, bei denen es im Routinelabor keinen Anhalt für wesentliche Einschränkung der Leberfunktion gab. Allerdings war bei diesen Patienten die Hämodynamik deutlich beeinträchtigt und in Folge dessen kam es zu einem akuten Nierenversagen. Es wird deshalb die Möglichkeit diskutiert, dass es postoperativ bei kritisch Kranken mit einer Kombination aus Hypovolämie, geringerem peripher vaskulären Widerstand und reduziertem kardialen Auswurf zu einer akuten Verminderung der Leberperfusion kommen kann (66,67). Eine derart herabgesetzte Perfusion der Leber kann, ebenso wie eine intrahepatische Stauung aufgrund einer Herzinsuffizienz, zu einer akut reduzierten Leberfunktion führen (88). Auf diese Weise kann eine unerkannte Leberinsuffizienz die Steuerbarkeit von Argatroban erschweren (34).

Reichert et al. schlussfolgerten daher 2003, dass die Auswirkungen einer kardiovaskulären Dysfunktion auf die *Clearance* von Argatroban nicht bekannt sei (66).

Weitere Untersuchungen zeigen ebenfalls einen signifikant geringeren Argatroban-Bedarf bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die benötigte Dosis sinkt mit zunehmender Anzahl an Organinsuffizienzen (62). Mit zunehmender Erkrankungsschwere, gemessen an der Anzahl an Organinsuffizienzen, als Zeichen hämodynamischer Dysfunktion und somit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer gestörten Leberperfusion, scheint die benötigte Argatroban Dosis geringer zu sein (siehe Tabelle 21) (62,84).

Baghdasarian et al. 2004	Organdysfunktionen				
	1 Organdysfunktion	3 Organdysfunktionen	akutes Nierenversagen	Sepsis	Durchschnitt
Durchschnittsdosis Argatroban	1,2 µg/kg/min	0,52 µg/kg/min	0,65 µg/kg/min	0,70 µg/kg/min	0,91 µg/kg/min

Tabelle 21: Dosisbedarf für Argatroban in Abhängigkeit von Organdysfunktionen

Baghdasarian et al. untersuchten 2004 65 kritisch Kranke mit unterschiedlichen Organdysfunktionen und verglichen den Dosisbedarf von Argatroban. Patienten mit laborchemischem Nachweis einer Leberinsuffizienz oder einer Leberinsuffizienz in der Vorgeschichte wurden ausgeschlossen(84). µg: Mikrogramm, kg: Kilogramm, min: Minute

Insbesondere postoperativ zeigen kritisch Kranke oft eine kardiovaskuläre Dysfunktion, wobei durch Hypovolämie, geringeren peripher vaskulären Widerstand, sowie reduzierten kardialen Auswurf, die Leberperfusion reduziert ist und eine akute Leberdysfunktion vorliegen kann (66,67). Diese Organdysfunktionen können nicht immer sicher mittels Laboranalysen detektiert werden. Insbesondere eine akute Änderung der Leberfunktion lässt sich anhand der Routinelaborparameter nur unzureichend darstellen (50).

2007 wurden die intensivpflichtigen Patienten aus der Arg-911 und Arg-915 Studie retrospektiv erneut untersucht. Hierbei konnte keine Notwendigkeit für eine Dosisreduktion in diesem Patientenkollektiv festgestellt werden (89). Allerdings lässt die in diesem Kontext ausgesprochene Empfehlung für weitere Untersuchungen zur Klärung der Frage, ob insbesondere bei kritisch Kranken mit multiplen Organdysfunktionen oder verminderter Leberperfusion eine Dosisreduktion benötigen, vermuten, dass es sich hierbei um Patienten mit eher geringer Erkrankungsschwere handelte.

Um die Beeinträchtigung von Organsystemen und damit die Morbidität kritisch kranker Patienten quantifizieren zu können, wurden *Score-Systeme* wie zum Beispiel der *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) entwickelt(69). Anhand dieses *Scores* lassen sich nicht nur verschiedene kritisch kranke Patienten in Bezug auf ihre Erkrankungsschwere miteinander vergleichen, sie lassen auch eine Abschätzung der Letalität zu.

In der Literatur finden sich Hinweise, dass die benötigte Dosis von Argatroban mit dem Schweregrad der Erkrankung des Patienten korreliert. Link et al. zeigten 2009 eine hochsignifikante Korrelation zwischen verabreichter Argatroban Dosis und SAPS II bei kritisch Kranken unter Nierenersatztherapie. Auch Keegan et al. können eine Korrelation zwischen Argatroban Dosis und Erkrankungsschwere, gemessen anhand des *SOFA Score* (*Sepsis-related Organ Failure Assessment Score*) zeigen. Der *SOFA Score* bietet, ähnlich wie der *SAPS II Score* die Möglichkeit, Erkrankungsschwere quantifizieren zu können (69,90). Bei zunehmender Erkrankungsschwere war hier der Dosisbedarf für Argatroban bis auf $0,4 \pm 0,27 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ reduziert (siehe Tabelle 22). (70,86).

Keegan et al. 2009	SOFA SCORE		
	< 6 Punkte	6 - 9 Punkte	≥ 10 Punkte
Argatroban Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	$1,34 \pm 0,82$	$0,93 \pm 0,54$	$0,40 \pm 0,27$

Tabelle 22: Dosisbedarf für Argatroban in Abhängigkeit von Erkrankungsschwere

Keegan et al. untersuchten 2009 53 Patienten, darunter 34 kritisch Kranke mit unterschiedlichen Organdysfunktionen und verglichen den Dosisbedarf von Argatroban. Patienten mit laborchemischem Nachweis einer Leberinsuffizienz oder einer Leberinsuffizienz in der Vorgeschichte wurden ausgeschlossen (86). μg : Mikrogramm, kg: Kilogramm, min: Minute

Bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich um kritisch kranke Patienten mit deutlicher Erkrankungsschwere und entsprechend hohen Werten im SAPS II. Der Anteil der Patienten mit einer vasopressorenpflichtigen hämodynamischen Insuffizienz lag bei über 50%.

In der hier durchgeführten Untersuchung konnte nur für Argatroban, nicht aber für Lepirudin eine signifikante negative Korrelation zwischen dem SAPS II-Wert und der benötigten Arzneimitteldosis festgestellt werden, d.h. dass die Argatroban-Dosis umso geringer war, je

ausgeprägter die initiale Erkrankungsschwere war. Dieser Befund unterstreicht die Notwendigkeit, den individuellen Dosisbedarf eines kritisch Kranken sorgfältig abzuschätzen, um eine Unterdosierung, insbesondere jedoch eine Überdosierung der Substanz zu vermeiden. Weitere Untersuchungen könnten es ermöglichen, zukünftig Dosisempfehlungen anhand des SAPS II zu geben.

4.2 Steuerbarkeit der Substanzen nach Initiierung der Antikoagulation

In der hier vorgestellten Untersuchung gestaltete sich die Steuerbarkeit der Antikoagulation mit Argatroban im Vergleich zu Lepirudin etwas schwieriger, da zum Erreichen des Zielbereichs mehr Zeit und mehr Dosisadjustierungen benötigt wurden.

Ein Vergleich dieses Befundes mit anderen publizierten Studien wäre wünschenswert, um die benötigte Zeit bis zum Erreichen der Ziel aPTT und die Anzahl an Dosisadjustierungen bis zur Einstellung einer effektiven Antikoagulation zu evaluieren. Dies gestaltet sich jedoch schwierig. Zum einen wich die verwendete Startdosis von der Herstellerempfehlung ab und war damit deutlich geringer als in den meisten vorherigen Publikationen. Zum anderen wurde der therapeutische Zielbereich bisher nicht in so genauen Grenzen definiert, wie in der hier vorliegenden Untersuchung, mit einer Ziel-aPTT von 55 - 65 Sekunden.

In den meisten Untersuchungen wird eine supratherapeutische Antikoagulation bei einer aPTT ≥ 100 Sekunden definiert. Hierunter wurde jedoch ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko beschrieben. Bereits ab einer aPTT > 90 Sekunden war das Risiko für eine Blutung mehr als viermal höher, als bei einer aPTT $< 67,5$ Sekunden (siehe Tabelle 19) (52).

Mit einer Ziel aPTT von 50 – 60 Sekunden kann eine ausreichende Antikoagulation, ohne ein erhöhtes Blutungsrisiko, erreicht werden (50,51).

In der hier gezeigten Untersuchung unterscheidet sich die Zeit bis zum Erreichen einer effektiven Antikoagulation mit einer aPTT ≥ 55 Sekunden zwar nicht signifikant zwischen den Gruppen, jedoch zeigt sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Zeit bis zum Erreichen der Antikoagulation im Zielbereich mit einer aPTT 55 - 65 Sekunden. Die Teilnehmer der Lepirudin-Gruppe erreichten den angestrebten Zielbereich, bei dem die Obergrenze von 65 Sekunden nicht überschritten wurde, im Mittel nach 11 Stunden, während es in der Argatroban-Gruppe mit im Mittel 20 Stunden nahezu doppelt so lange Zeit

bedurfte. In der Argatroban-Gruppe waren also mehr Patienten länger zu stark antikoaguliert, als in der Lepirudin-Gruppe.

Die Anzahl der durchgeführten Dosisadjustierungen bis zum Erreichen einer effektiven Antikoagulation mit einer aPTT von ≥ 55 Sekunden unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen nicht. In beiden Gruppen ist es daher mit dem gleichen Aufwand verbunden, eine effektive Antikoagulation zu erreichen. Allerdings findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der durchgeführten Dosisadjustierungen bis zum Erreichen des Zielbereiches aPTT 55 - 65 Sekunden. Hierbei wurden in der Argatroban-Gruppe mehr Dosisadjustierungen durchgeführt. Um also diejenigen Patienten adäquat auf die individuell benötigte Dosis einzustellen, bei denen Argatroban zu einer initialen supratherapeutischen Antikoagulation geführt hat, war mehr Aufwand seitens der Behandler notwendig und zwar typischerweise in Form einer angemessenen Dosisreduktion.

Bei der Anwendung von Argatroban scheint es häufig die Notwendigkeit einer Dosisreduktion zu geben. Auch Levine et al. zeigten 2006, dass unter Argatroban bei Patienten mit hepatischer Dysfunktion eine höhere Anzahl von Dosisadjustierungen notwendig war als bei Patienten mit scheinbar normaler Leberfunktion. Bei einer initialen Dosis nach Herstellerempfehlungen waren durchschnittlich 4,8 Dosisadjustierungen während einer Therapiedauer von 5 Tagen erforderlich. Die Startdosis von $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ wurde hierbei im Mittel auf $1,6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ im Therapieverlauf reduziert (85).

In einer retrospektiven Untersuchung zeigten Bates et al., dass bei 77 % der Patienten, die mit Argatroban in der vom Hersteller zum Zeitpunkt der Studie empfohlenen Dosis behandelt wurden, mindestens eine Dosisadjustierung notwendig war. In einem Behandlungszeitraum von durchschnittlich 6 Tagen wurden im Mittel 4,1 Dosisadjustierungen vorgenommen. Auffällig dabei war, dass die meisten Dosisreduktionen bei den kritisch kranken Patienten erforderlich waren. Auch supratherapeutische aPTT-Verlängerungen >100 Sekunden waren bei kritisch Kranken signifikant häufiger (91).

In der HAT-2 Studie waren unter der Therapie mit Lepirudin bei einer initialen Bolusapplikation, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion bei 50 % der Patienten mindestens 1 Dosisadjustierung notwendig (48). Anlass der Dosisadjustierungen war in gleichem Maße eine zu hohe, als auch eine zu niedrige aPTT.

2005 fanden Smythe et al. in einer retrospektiven Studie, dass unter einer reduzierten initialen Dosis von Argatroban ($1,09 \pm 0,62 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) $2,6 \pm 3,9$ Dosisadjustierungen erforderlich waren. Patienten, die Lepirudin in reduzierter Initialdosis ($80 \pm 50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)

erhielten, benötigten $3,0 \pm 3,1$ Dosisadjustierungen. Damit gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Substanzen (54). Allerdings war der Zielbereich für Lepirudin mit einer 1,5 – 2,5-fachen Verlängerung und für Argatroban mit einer 1,5 – 3,0-fachen Verlängerung des aPTT-Normbereiches oder des aPTT-Ausgangswertes erheblich größer als der von uns definierte Zielbereich.

In der Arg-911, sowie in der Arg-915 Studie erreichten die meisten Patienten unter Argatroban eine effektive Antikoagulation nach 3,9 – 4,6 Stunden, beziehungsweise durchschnittlich innerhalb von 3,8 Stunden (45). In der Arg-915 Studie wurde eine aPTT im Bereich einer effektiven Antikoagulation typischerweise bereits bei der ersten Messung erreicht (65). Hierzu erhielten die Patienten Argatroban mit einer Startdosis von $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, was der daraus resultierenden Herstellerempfehlung entspricht und damit deutlich über der Startdosis in der von uns durchgeführten Untersuchung lag. Zudem wurde als Zielbereich die 1,5 – 3,0-fache Verlängerung der aPTT, nicht jedoch > 100 Sekunden definiert.

Bei einer Startdosis für Argatroban von $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dauerte es in der hier durchgeführten Untersuchung durchschnittlich $12,1 \pm 16,1$ Stunden bis zum Erreichen einer aPTT ≥ 55 Sekunden. Die längere Dauer könnte vermuten lassen, dass Argatroban bei diesen Patienten zu gering dosiert war. Allerdings entsprach die durchschnittlich benötigte Dosis im weiteren Verlauf nahezu der Startdosis. Somit scheint eine höhere Startdosis nicht dazu beizutragen, die Zeit bis zum Erreichen der effektiven Antikoagulation zu verkürzen. Frühe pharmakodynamische Untersuchungen zeigen, dass eine maximale Wirkung auf die Gerinnung bereits nach 10 Minuten erreicht werden kann, wenn eine initiale Bolusapplikation vorgenommen wird (80). Diese klinische Untersuchung wurde allerdings nur an gesunden, freiwilligen Probanden durchgeführt und selbst hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede im Ausmaß der aPTT-Verlängerung in Bezug auf Alter und Geschlecht der Probanden. Link et al. beschrieben bei kritisch kranken Patienten nach einer Bolusapplikation von $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ einen Spitzenanstieg der aPTT > 140 Sekunden innerhalb von 30 Minuten (70). Hierunter wurden keine Anzeichen für eine erhöhte Blutungsneigung verzeichnet. Jedoch war von den 30 eingeschlossenen Patienten nur ein Teil zuvor operativ behandelt worden.

Kiser et al zeigen in einer retrospektiven Kohortenstudie, dass es insbesondere zu Beginn der Therapie, am ersten Tag zu supratherapeutischen aPTT-Verlängerungen kommt, deren Rate sich im weiteren Verlauf mit der Reduktion der Medikamentendosis ebenfalls reduziert (64). Zwar zeigten nur 6 % der behandelten Patienten eine klinisch signifikante Blutung, jedoch lag die aPTT bei jedem dieser Patienten >100 Sekunden.

In Anbetracht der vielfachen Berichte überschießender Antikoagulation auch bei unauffälligen Routinelaborwerten in Bezug auf die Leberfunktion scheint es ratsam, von einer initialen Bolusapplikation insbesondere bei kritisch kranken Patienten nach operativen Eingriffen abzusehen (66,70–72).

Bei einer initial höheren Dosierung würde möglicherweise eine aPTT ≥ 55 Sekunden schneller erreicht werden, sehr wahrscheinlich jedoch mit der Konsequenz, dass die Dosis im weiteren Verlauf reduziert werden müsste. Hierfür wären engmaschigere Gerinnungskontrollen notwendig, um eine überschießende Antikoagulation zu vermeiden.

Dagegen spricht ebenfalls, dass auch hier unter reduzierter Initialdosis bereits 9 von 32 Patienten der Argatroban-Gruppe bei der ersten Gerinnungsuntersuchung nach 2 Stunden eine aPTT > 65 Sekunden zeigten. Eine Erhöhung der initialen Dosis bzw. die Applikation eines initialen Bolus würde den Anteil der Patienten mit einer überschießenden Antikoagulation noch erhöhen. Zwar war der therapeutische Zielbereich hier mit einer aPTT von 55 - 65 Sekunden deutlich kleiner festgelegt als in der Arg-911 und Arg-915 Studie mit einer aPTT von bis zu 100 Sekunden, jedoch musste auch in der Arg-911 Studie die Infusion bei 10 % der Patienten vorzeitig gestoppt werden, unter anderem wegen überhöhter aPTT.

In Zusammenschau der Befunde scheint daher die in der vorliegenden Untersuchung gewählte Startdosierung von Argatroban, trotz der Notwendigkeit der Dosisreduktion in einigen Fällen, angemessen.

In der hier vorliegenden Untersuchung konnte in der Lepirudin-Gruppe nach $8,0 \pm 6,1$ Stunden eine aPTT ≥ 55 Sekunden nachgewiesen werden, sowie nach $11,0 \pm 8,9$ Stunden die erste Messung im gewünschten Zielbereich aPTT 55 - 65 Sekunden.

Greinacher et al. konnten 1999 eine aPTT-Verlängerung in den gewünschten Zielbereich bereits unmittelbar nach Beginn der Therapie mit Lepirudin nachweisen, wobei aPTT-Bestimmungen 4 - 6 Stunden nach jeder Dosisanpassung durchgeführt wurden (48). Das rasche Erreichen einer effektiven Antikoagulation ist hierbei auf das Dosierungsschema mit hohen initialen Bolusapplikationen von 200 - 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ zurückzuführen. Über initial überschießende Antikoagulation wird nicht berichtet, jedoch ist auch in dieser Publikation der Zielbereich mit einer Verlängerung von 1,5 - 2,5-fachen des Ausgangswertes, allerdings nicht über das 3,0-fache hinaus, größer als in der hier vorliegenden Untersuchung. Zudem wird bei 47,3 % der Probanden unter dem durchgeführten Dosierungsschema mit initialen Bolusapplikationen von Blutungsereignissen berichtet.

Jedoch sollte jede Bolusapplikation sorgfältig überdacht werden, nicht nur wegen des schwer abzuschätzenden Effektes auf die aPTT und eines erhöhten Risikos für Blutungsereignisse. Insbesondere die Beurteilbarkeit der aPTT-Messung zur Entscheidung einer Dosisanpassung der kontinuierlichen Infusion wird deutlich erschwert. Eine verlängerte aPTT nach einer Bolusapplikation könnte die Interpretation der Pharmakodynamik einer kontinuierlichen Infusion schwierig machen (92).

In der vorliegenden Untersuchung wurde auf eine initiale Bolusgabe verzichtet. Auch wurde die initiale Dosierung der kontinuierlichen Infusion abweichend von der Herstellerempfehlung reduziert, was negativen Einfluss auf die Zeit bis zum Erreichen einer effektiven Antikoagulation haben könnte. Allerdings zeigt die durchschnittlich verabreichte Dosis über den gesamten Beobachtungszeitraum, dass diese nahezu der hier abweichend gewählten initialen Dosierung entsprach und somit für das untersuchte Patientenkollektiv korrekt gewählt war.

In einer retrospektiven Studie konnte Smythe et al. zeigen, dass bei einer durchschnittlichen Anfangsdosis für Lepirudin von $0,08 \pm 0,05$ mg/kg/h und einer durchschnittlichen Dosis von $0,06 \pm 0,04$ mg/kg/h im weiteren Verlauf eine aPTT im therapeutischen Bereich nach $11,2 \pm 11,6$ Stunden erreicht wurde (54). Dieses Ergebnis entspricht in etwa dem Ergebnis in der hier prospektiv durchgeführten Untersuchung.

Smythe et al. verglichen weiter diese Ergebnisse mit ebenfalls retrospektiv erhobenen Daten von Patienten, die mit Argatroban therapiert wurden. Hierbei erhielten die Patienten initial durchschnittlich $1,09 \pm 0,62$ µg/kg/min Argatroban und $0,97 \pm 0,67$ µg/kg/min im weiteren Verlauf. Eine therapeutische aPTT-Verlängerung konnte erstmalig nach durchschnittlich $6,0 \pm 5,3$ Stunden gemessen werden. Im retrospektiven Vergleich benötigten Patienten der Argatroban-Gruppe eine signifikant geringere Zeit bis zur Messung der ersten therapeutischen aPTT ($6,0 \pm 5,3$ vs. $11,2 \pm 5,3$ Stunden) (54). Allerdings wurde die erste Gerinnungskontrolle bei den Patienten unter Argatroban Therapie entsprechend der Herstellerempfehlung früher durchgeführt, im Durchschnitt 2,7 Stunden, als bei den Patienten der Lepirudin-Gruppe, sodass hierbei das Ergebnis durch einen systematischen Unterschied beeinflusst wird.

In der hier vorliegenden Untersuchung zeigte sich bei gleichen zeitlichen Intervallen für die Gerinnungsuntersuchungen beider Untersuchungsgruppen kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur erstmaligen Messung einer therapeutischen aPTT-Verlängerung ≥ 55 Sekunden. Allerdings erreichten Patienten der Lepirudin-Gruppe in geringerer Zeit den

angestrebten Zielbereich mit einer aPTT von 55 – 65 Sekunden als Patienten der Argatroban-Gruppe ($11,0 \pm 8,9$ vs. $20,2 \pm 19,0$ Stunden; $p = 0,017$). Eine mögliche Erklärung wäre ein vermehrtes Vorkommen von Patienten mit supratherapeutischer Antikoagulation in der Argatroban-Gruppe, die zwar zeitnah eine aPTT im therapeutischen Bereich >55 Sekunden aufweisen, diese jedoch mit >65 Sekunden nicht im angestrebten Zielbereich liegt. Hierbei findet sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen. Somit verbleibt nur die Möglichkeit, dass die Rekonvaleszenz der Patienten der Argatroban-Gruppe mit einer supratherapeutischen Antikoagulation mehr Zeit in Anspruch nimmt, als bei Patienten der Lepirudin-Gruppe. Die höhere Anzahl an benötigten Dosisadjustierungen in der Argatroban-Gruppe unterstützt diese These. Eine schockbedingte reduzierte Organperfusion bei kritisch Kranken (70), mit einer latenten oder akuten Leberdysfunktion, die sich nicht im Routinelabor abbildet (50) und eine daraus resultierende reduzierte Argatroban Clearance (80) wäre eine mögliche Erklärung.

Limitation der Studie

In der hier durchgeführten Studie wurden die ersten Gerinnungskontrollen nach 2 Stunden durchgeführt. Dies entspricht der Herstellerempfehlung bei der Therapie mit Argatroban. Swan et al. zeigen 2000, dass sich bei der Therapie mit Argatroban nach weniger als 2 Stunden ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Gleichgewicht einstellt (80).

Die erste Gerinnungskontrolle bei der Therapie mit Lepirudin wird nach 4 Stunden empfohlen. Hierbei ist es möglich, dass die erste Gerinnungskontrolle 2 Stunden nach Therapiebeginn innerhalb der Aufsättigungsphase mit Lepirudin erfolgte, bevor sich ein pharmakokinetisches/-dynamisches Gleichgewicht einstellte. Eine Dosissteigerung in der Aufsättigungsphase könnte das Risiko einer Überdosierung erhöhen und damit negativen Einfluss auf die Steuerbarkeit von Lepirudin haben.

Für die Therapie mit Lepirudin wird eine initiale Bolusapplikation vom Hersteller empfohlen (59). Diese wurde in der hier durchgeführten Studie nicht vorgenommen. Das Auslassen einer initialen Bolusapplikation könnte die Zeit bis zum Erreichen einer effektiven Antikoagulation für Lepirudin verlängern. Jedoch ist auch eine positive Beeinflussung der Steuerbarkeit möglich, da bei einer kontinuierlichen Infusion eine Wirkstoffspitze ausbleibt und damit das Risiko eines aPTT-Anstiegs in den supratherapeutischen Bereich reduziert wird. Die Interpretation der Pharmakodynamik unter kontinuierlicher Infusion und somit die Beurteilung der aPTT-Messung zur Entscheidung einer Dosisadjustierung wird vereinfacht.

Möglicherweise führt eine verbesserte Dosisanpassung unter Einbeziehung von *Score* Systemen, wie dem SAPS II *Score* bei Argatroban, zu einer besseren Steuerbarkeit. Bei latenten oder akuten Leberinsuffizienzen könnten Überdosierungen vermindert und damit überschießende Antikoagulation mit einer verlängerten Rekonvaleszenzzeit verhindert werden.

Zusammenfassung

Sowohl für Argatroban als auch für Lepirudin zeigte sich ein geringerer Dosisbedarf bei kritisch Kranken als von den Herstellern ursprünglich empfohlen. Die zu Studienbeginn festgelegten und von der Herstellerempfehlung abweichenden Initialdosierungen erwiesen sich als angemessen. Eine Herstellerempfehlung zu einer reduzierten Initialdosis bei kritisch Kranken scheint daher angebracht. Grundlage für die Entscheidungsfindung hierfür kann, neben laborchemischen Anzeichen für eine Organinsuffizienz, zumindest bei Argatroban eine Einstufung nach dem SAPS II-*Score* sein. Auf eine initiale Bolusapplikation sollte zur Verbesserung der Beurteilung der Pharmakodynamik verzichtet werden (92).

Die Steuerbarkeit der Antikoagulation erscheint für Argatroban im Vergleich zu Lepirudin erschwert. Zur Einstellung des genauen Zielbereichs mit einer aPTT von 55 – 65 Sekunden waren unter Argatroban eine längere Zeit, sowie mehr Dosisadjustierungen notwendig. Ursächlich hierfür könnten bei kritisch Kranken häufig vorkommende, nicht erkannte, akute Änderungen der Leberfunktion sein, die anhand der Routinelaborwerte nicht auffallen.

Nach Publikation der hier von uns durchgeführten Studie wurde die Fachinformation zu Argatroban überarbeitet. Diese enthält nun eine spezielle Dosisempfehlung für Patienten mit HIT II nach Herzoperationen und kritisch kranke Patienten, bzw. Intensivpatienten mit (multiplem) Organversagen. Für eine Einstellung auf einen aPTT-Zielbereich vom 1,5 - 3,0-fachen des Ausgangswertes (maximal 100 Sekunden), wird empfohlen die Behandlung mit einer Infusionsrate von 0,5 µg/kg/min zu beginnen (93). Ebenfalls wird eine reduzierte Erhaltungsdosis empfohlen. Zur Beurteilung der Patienten werden SAPS II, APACHE II oder vergleichbare *Scores* empfohlen, ohne genaue Nennung von Werten (93). Des Weiteren soll der klinische Zustand des Patienten und hier insbesondere akute Veränderungen der Leberfunktion berücksichtigt werden (93).

Neben dem Aspekt der Steuerbarkeit spielt die in der vorliegenden Arbeit nicht behandelte Inzidenz von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen eine wesentliche Rolle, sowie

die Eignung der aPTT zur Therapieüberwachung. Diese wichtigen Aspekte sind Teil weiterer Dissertationen aus diesem Projekt und sollte unbedingt ebenfalls berücksichtigt werden. Zusammenfassend kann erwähnt werden, dass es bei vier Patienten unter Argatroban und bei 11 Patienten unter Lepirudin zu relevanten Blutungen kam ($p=0,04$). Trotz der signifikant häufiger über das Ziel hinaus erfolgten Antikoagulation war die Inzidenz der Blutungskomplikationen in der Argatroban-Gruppe geringer. Bereits zuvor publizierte Arbeiten zeigen, dass insbesondere für höhere Konzentrationen von Argatroban oder Lepirudin mit hohen aPTT-Verlängerungen über 100 Sekunden durch einen nicht-linearen Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung eine Überdosierung mittels aPTT nicht zuverlässig erkannt werden kann (94). Somit sind die Gerinnungsuntersuchungen mit dem gleichen aPTT-Reagenz, sowie die tatsächliche Wirkung auf das Gerinnungssystem insbesondere bei Überdosierungen dieser beiden Arzneimittel nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Der leicht erhöhte Aufwand bei der Steuerbarkeit des Argatrobans wird von der darunter deutlich reduzierten Blutungsinzidenz und der möglicherweise besseren Therapieüberwachung mittels aPTT relativiert. Natürlich sollte die Entscheidung für eine Substanz immer auch abhängig von der Erfahrung des ärztlichen und pflegerischen Personals mit den jeweiligen Arzneimitteln getroffen werden. Auch das mögliche Auftreten von Komplikationen und Nebenwirkungen, insbesondere die Bildung von Antikörpern bei der Therapie mit Lepirudin, wie auch die erschwerte Umstellung auf eine orale Antikoagulation bei der Therapie mit Argatroban sollten in die Entscheidung einbezogen werden. Die Berücksichtigung von Kontraindikationen, Wirtschaftlichkeit und Verfügbarkeit bleibt obligat. Die Implementierung einer Antikoagulation und somit die Dosierungsstrategie bleibt jedoch für jeden Patienten eine individuelle Entscheidung und bedarf der Abwägung zwischen dem Benefit und dem Risiko von Thromboembolien auf der einen Seite und Blutungen auf der anderen (64).

Da Lepirudin mittlerweile nicht mehr verfügbar ist, sollten weitere Untersuchungen die Anwendung von Argatroban erleichtern. Vordringlich scheint es hier eine klinisch gut anwendbare Möglichkeit zu finden, den individuellen Dosisbedarf besonders bei kritisch Kranken abzuschätzen. Am aussichtsreichsten erscheint hier zurzeit die Anpassung der Dosis anhand von klinischen Scores, wie z.B. dem SAPS II Score. Welche konkreten Dosierungsschemata hier zur Anwendung kommen könnten, müssen weitere Arbeiten auf diesem Gebiet zeigen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Treschan TA, Schaefer MS, Geib J, Bahlmann A, Brezina T, Werner P, et al. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial. *Critical Care* [Internet]. 2014 Oct [cited 2018 Aug 11];18(5). Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0588-8>
2. Beiderlinden M, Werner P, Bahlmann A, Kemper J, Brezina T, Schäfer M, et al. Monitoring of argatroban and lepirudin anticoagulation in critically ill patients by conventional laboratory parameters and rotational thromboelastometry – a prospectively controlled randomized double-blind clinical trial. *BMC Anesthesiol*. 2018 Dec;18(1):18.
3. Martel N. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2710–5.
4. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, et al. Recombinant Hirudin (Lepirudin) Provides Safe and Effective Anticoagulation in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Prospective Study. *Circulation*. 1999 Jan 12;99(1):73–80.
5. Walenga JM, Bick RL. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side effects of heparin therapy. *Med Clin North Am*. 1998 May;82(3):635–58.
6. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(20):1330–1336.
7. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1996 Nov;101(5):502–7.
8. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):692–9.
9. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med*. 2001 May 28;161(10):1268–79.
10. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S–453S.
11. Anderson FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(90231):9I–16.
12. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 28;163(14):1711–7.
13. Guanella R, Ducruet T, Johri M, Miron M-J, Roussin A, Desmarais S, et al. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following

- diagnosis: a prospective evaluation: Economic burden of deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011 Dec;9(12):2397–405.
14. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med*. 1982 Jul;10(7):448–50.
 15. Haas S, Encke A, Kopp I. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage. *DMW*. 2016 Jan 1;238.
 16. Zinn WJ. SIDE REACTIONS OF HEPARIN IN CLINICAL PRACTICE. *Am J Cardiol*. 1964 Jul;14:36–8.
 17. Chong BH, Berndt MC. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annals of Hematology*. 1989;58(2):53–57.
 18. Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic type and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21(1):106–16.
 19. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2003;1(7):1471–1478.
 20. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1994;93(1):81.
 21. Amiral J, Wolf M, Fischer A, Boyer-Neumann C, Vissac A, Meyer D. Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1996 Mar;92(4):954–9.
 22. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(17):1286–1292.
 23. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopeniatemporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *CHEST Journal*. 2002;122(1):37–42.
 24. Silver D, Kapsch DN, Tsoi EK. Heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis, and hemorrhage. *Annals of surgery*. 1983;198(3):301.
 25. Williamson DR, Lesur O, Tétrault J-P, Nault V, Pilon D. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2013 Jul;60(7):641–51.
 26. Warkentin TE. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 1998 Oct;35(4 Suppl 5):9–16; discussion 35-36.
 27. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2000;96(5):1703–1708.

28. Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, Lietz T, Vogler M, Ladwig A, et al. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Mar 4;115(9):1797–803.
29. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):2937–41.
30. Pravinkumar E, Webster NR. HIT/HITT and alternative anticoagulation: current concepts. *British Journal of Anaesthesia*. 2003 May;90(5):676–85.
31. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2005 Jun 4 [cited 2014 Mar 7]; Available from: http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH04-12-0825&no_cache=1
32. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *British journal of haematology*. 2003;121(4):535–555.
33. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:668–74.
34. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):340S-380S.
35. Shehata N, Fontes ML. Thrombocytopenia in the critically ill. *Can J Anaesth*. 2013 Jul;60(7):621–4.
36. Nagler M, Bakchoul T. Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: *Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Sep 8;116(5):823–34.
37. Oliveira GBF, Crespo EM, Becker RC, Honeycutt EF, Abrams CS, Anstrom KJ, et al. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia in patients treated with prolonged heparin therapy. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 14;168(1):94–102.
38. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med*. 2002 Aug;30(8):1765–71.
39. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient. *Hematology*. 2010 Apr 12;2010(1):135–43.
40. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006 Apr;4(4):759–65.
41. Thiele T, Althaus K, Greinacher A. [Heparin-induced thrombocytopenia]. *Internist (Berl)*. 2010 Sep;51(9):1127–32, 1134–5.
42. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced

- thrombocytopenia based on broad expert opinion: HEP Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010 Dec;8(12):2642–50.
43. Joseph L, Gomes MPV, Al Solaiman F, St John J, Ozaki A, Raju M, et al. External validation of the HIT Expert Probability (HEP) score. *Thromb Haemost*. 2015 Mar;113(3):633–40.
 44. Solomon CG, Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 16;373(3):252–61.
 45. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2001;103(14):1838–1843.
 46. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia—results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(11):2428–2436.
 47. Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, Steen L, Pifarre R, Moran JF. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *The American journal of medicine*. 1999;106(6):629–635.
 48. Greinacher A, Janssens U, Berg G, Bock M, Kwasny H, Kemkes-Matthes B, et al. Lepirudin (Recombinant Hirudin) for Parenteral Anticoagulation in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation*. 1999 Aug 10;100(6):587–93.
 49. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood*. 2000;96(3):846–851.
 50. Beiderlinden M, Treschan TA, Gørlinger K, Peters J. Argatroban Anticoagulation in Critically Ill Patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2007 Apr 24;41(5):749–54.
 51. Beiderlinden M, Treschan T, Gørlinger K, Peters J. Argatroban in extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs*. 2007 Jun;31(6):461–5.
 52. Hursting MJ, Verme-Gibboney CN. Risk factors for major bleeding in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with argatroban: a retrospective study. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2008;52(6):561–566.
 53. Meybohm P, Richards T, Isbister J, Hofmann A, Shander A, Goodnough LT, et al. Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfusion Medicine Reviews*. 2017 Jan;31(1):62–71.
 54. Smythe MA. A Comparison of Lepirudin and Argatroban Outcomes. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2005 Oct 1;11(4):371–4.
 55. Greinacher A, Lubenow N, Hinz P, Ekkernkamp A. Heparininduzierte Thrombozytopenie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003;7.
 56. Mitsubishi Pharma. Fachinformation Argatra (R). 2005.

57. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Produktmonographie Argatroban. 2017.
58. Walenga JM, Ahmad S, Hoppensteadt D, Iqbal O, Hursting MJ, Lewis BE. Argatroban therapy does not generate antibodies that alter its anticoagulant activity in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2002 Mar 1;105(5):401–5.
59. Schering AG. Fachinformation Refluidan (R) 20mg. 2003.
60. 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(7):2373–2378.
61. Veach SA, Franks AM, Allan MC. Severe anaphylactic reaction after repeated intermittent exposure to lepirudin. *Pharmacotherapy.* 2007 May;27(5):760–5.
62. Begelman SM, Baghdasarian SB, Singh IM, Militello MA, Hursting MJ, Bartholomew JR. Argatroban anticoagulation in intensive care patients: effects of heart failure and multiple organ system failure. *J Intensive Care Med.* 2008 Oct;23(5):313–20.
63. Hacquard M, Maistre ED, Lecompte T. Lepirudin: is the approved dosing schedule too high? *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005 Nov 1;3(11):2593–6.
64. Kiser TH, Jung R, MacLaren R, Fish DN. Evaluation of diagnostic tests and argatroban or lepirudin therapy in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy.* 2005 Dec;25(12):1736–45.
65. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG, Argatroban-915 Investigators. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med.* 2003 Aug 11;163(15):1849–56.
66. Reichert MG, MacGregor DA, Kincaid EH, Dolinski SY. Excessive argatroban anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother.* 2003 May;37(5):652–4.
67. Higgins TL, Yared JP, Ryan T. Immediate postoperative care of cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996 Aug;10(5):643–58.
68. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
69. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707–10.
70. Link A, Girndt M, Selejan S, Mathes A, Böhm M, Rensing H. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy*: *Critical Care Medicine.* 2009 Jan;37(1):105–10.
71. Selleng S, Selleng K, Wollert H-G, Muellejans B, Lietz T, Warkentin TE, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients requiring prolonged intensive care unit treatment

- after cardiopulmonary bypass. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Mar;6(3):428–35.
72. Koster A, Buz S, Hetzer R, Kuppe H, Breddin K, Harder S. Anticoagulation with argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia antibodies after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: first results from the ARG-E03 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Sep;132(3):699–700.
73. Tardy B. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin. *Blood*. 2006 May 9;108(5):1492–6.
74. Koster A. Antikoagulation bei intensivmedizinischen Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie. *Vascular Care Vol*. 19; 2010.
75. Williamson DR, Boulanger I, Tardif M, Albert M, Grégoire G. Argatroban dosing in intensive care patients with acute renal failure and liver dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2004 Mar;24(3):409–14.
76. Weltärztebund. DEKLARATION VON HELSINKI Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, Version 2008, deutsche Übersetzung [Internet]. 2008 [cited 2013 Nov 2]. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/download/files/2010/03/down144876.pdf>
77. Broca P. Mémoires d'anthropologie [Internet]. Paris, C. Reinwald; 1871 [cited 2019 Sep 15]. 600 p. Available from: <http://archive.org/details/mmoiresdanthro02broc>
78. Celgene GmbH, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM. Rote Hand Brief Refludan (R)- Dauerhafte VertriebsEinstellung von ReFludan (R) (Lepirudin) [Internet]. 2011 [cited 2019 Sep 15]. Available from: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20111024.pdf>
79. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):311S-337S.
80. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2000 Mar;20(3):318–29.
81. Arpino PA, Hallisey RK. Effect of renal function on the pharmacodynamics of argatroban. *Ann Pharmacother*. 2004 Jan;38(1):25–9.
82. Guzzi LM, McCollum DA, Hursting MJ. Effect of renal function on argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2006 Dec;22(3):169–76.
83. Reddy BV, Grossman EJ, Trevino SA, Hursting MJ, Murray PT. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy. *Ann Pharmacother*. 2005 Oct;39(10):1601–5.
84. Baghdasarian SB, Singh I, Militello MA, Bartholomew JR, Begelman SM. Argatroban Dosage in Critically Ill Patients with HIT. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2004 Nov 16;104(11):1779.

85. Levine RL, Hursting MJ, McCollum D. Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction. *CHEST Journal*. 2006;129(5):1167–1175.
86. Keegan SP, Gallagher EM, Ernst NE, Young EJ, Mueller EW. Effects of critical illness and organ failure on therapeutic argatroban dosage requirements in patients with suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*. 2009 Jan;43(1):19–27.
87. Koster A, Hentschel T, Groman T, Kuppe H, Hetzer R, Harder S, et al. Argatroban anticoagulation for renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia after cardiovascular surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007 May;133(5):1376–7.
88. Kubo SH, Walter BA, John DH, Clark M, Cody RJ. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. *Arch Intern Med*. 1987 Jul;147(7):1227–30.
89. Gray A, Wallis DE, Hursting MJ, Katz E, Lewis BE. Argatroban Therapy for Heparin-Induced Thrombocytopenia in Acutely Ill Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2007 Oct 1;13(4):353–61.
90. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14):1754–8.
91. Bates D, Griffin S, Angel B. Clinical experience with argatroban for heparin-induced thrombocytopenia in a large teaching hospital. *The Canadian journal of hospital pharmacy*. 2009;62(4):290.
92. Dager WE, White RH. Use of lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia and renal failure requiring hemodialysis. *Ann Pharmacother*. 2001 Aug;35(7–8):885–90.
93. Pharma MT. Argatra Multidose. 2017;6.
94. Ivandic B, Zorn M. Monitoring of the Anticoagulants Argatroban and Lepirudin: A Comparison of Laboratory Methods. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011 Oct;17(5):549–55.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die mich bei der Umsetzung meines Promotionsvorhabens unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Kienbaum, sowie Frau Prof. Dr. med. Tanja Meyer-Treschan für die Möglichkeit zur Mitarbeit an der ALiCia Studie, für die hervorragende Betreuung sowie für die Begleitung bei der Erstellung meiner Dissertation und der kritischen Durchsicht, sowie Begutachtung.

Des Weiteren ich möchte mich ganz besonders bei meinem Kommilitonen, Studienkollegen und Freund Dr. med. Patrick Werner bedanken für die gemeinsame Arbeit nicht nur bei der Datenaufnahme, seine stets kritische Auseinandersetzung mit jeder aufkommenden Herausforderung und seine unermüdliche, motivierende Begleitung im gesamten Verlauf meines Promotionsvorhabens.

Auch möchte ich mich bei Renate Babian für ihre Arbeit als study nurse und bei dem Team der ALicia-Studie, sowie dem gesamten Team der operativen Intensivstationen des Universitätsklinikums Düsseldorf für ihre Unterstützung bedanken.

Für die kritische Durchsicht und viele konstruktive Hinweise möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. rer. nat. Katrin Blumbach und Frau Jeannette Bergmann bedanken.

Bei den Gutachtern möchte ich mich für die Durchsicht und die Kritik meiner Dissertation ebenfalls ganz herzlich bedanken. Über das freundliche Angebot von Frau Prof. Dr. rer. nat. Charlotte von Gall und Herrn PD Dr. med. Amin Polzin als Gutachter zur Verfügung zu stehen, habe ich mich sehr gefreut.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie ganz besonders für ihre immerwährende Unterstützung bedanken, auf die ich mich stets verlassen konnte. Vielen Dank.