

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

**Dosis-Wirkungsbeziehungen gerinnungsaktiver Therapeutika
zur Blutstillung
bei kardiochirurgischen Operationen**

Dissertation

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

vorgelegt von

Kanthalupan Bala
2023

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Stephan Sixt

Zweitgutacher/in: Prof. Dr. med. Hug Aubin

இந்த முனைவர் பட்டத்தை பிரான்ஸ் மருத்துவர்களின் பிழையான நோயறிதலால் இறந்த எனது சகோதரி பிரபாகரன் நிசங்காதேவிக்கு அர்ப்பணிக்கிறேன்.

(Übersetzung: Ich widme diese Doktorarbeit meiner Schwester Prabhakaran Nisangadevi.)

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Balasubramaniam K., Sixt S., Huhn-Wientgen R., Albert A., Boeken U., Roussel E., Tran Viet T., Hoffmann T., (2017), Alternative Anticoagulation With Bivalirudin In High-Risk Cardiac Surgery: A Case Report. *Transfus Med Hemother* 2017;44(suppl 1):2–87¹

Zusammenfassung

Jede Substitution von Blutprodukten ist mit dem Risiko für Infektionen und anderen unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Zudem sind Blutprodukte eine knappe Ressource. Daher sollte die Transfusion von Blutprodukten bei operativen Eingriffen auf ein Minimum reduziert werden. Zur Einstellung der Hämostase des Patienten im Sinne einer reduzierten Blutungsaktivität ohne relevante Erhöhung des Thromboembolie-Risikos besteht die Möglichkeit, intraoperativ die Blutgerinnung mithilfe von patientennahen Methoden zu messen und vorliegende Gerinnungsdefizite zielgerichtet mit Prokoagulanzien zu korrigieren. Bislang fehlt jedoch ein Algorithmus, der die Effekte der Prokoagulanzien-Gabe in einer dynamischen Blutungssituation vorhersagt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines solchen Algorithmus, damit Krankenhäuser, die nicht über die Möglichkeit einer intraoperativen Gerinnungsdiagnostik verfügen, Prokoagulanzien angepasst an die Blutungsaktivität substituieren können. Zudem sollten eventuell vorliegende Prokoagulanzien-Wechselwirkungen identifiziert werden.

Im Rahmen dieser retrospektiven, explorativen Studie wurden die Daten von 4975 Patienten der Kardiochirurgie am Universitätsklinikum Düsseldorf ausgewertet. Die Datenerfassung erfolgte vom 07. Februar 2013 bis 14. März 2019. Eine Vorhersage der laborchemischen Substitutionseffekte (impedanzaggregometrisch gemessene Thrombozytenfunktion, Thrombozytenzahl, rotationsthrombelastometrisch gemessene plasmatische Gerinnung, FXIII und D-Dimere) der verwendeten Prokoagulanzien (Desmopressin, Fibrinogen, FXIII, Prothrombinkomplex-Konzentrat, rFVIIa und Thrombozytenkonzentrate) war aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität nicht möglich. Bei einigen Prokoagulanzien (z. B. Prothrombinkomplex-Konzentrate und rekombinanter FVIIa) war die wechselseitige Verstärkung ihrer Wirksamkeit vorhersehbar. Unerwartet erhöhte aber auch die zusätzliche Substitution von Thrombozytenkonzentraten die Wirksamkeit von Gerinnungsfaktor-Konzentraten (FXIII, Fibrinogen).

Aufgrund der fehlenden Vorhersagbarkeit des intraoperativen Gerinnungsverlaufs ist die Erfassung des Ist-Zustands der Gerinnung an relevanten Etappen der chirurgischen Eingriffe unverzichtbar. Bei einer kombinierten Gabe mit Thrombozytenkonzentraten kann die Dosis von Gerinnungsfaktor-Konzentraten reduziert werden. In welchem Ausmaß eine Dosisreduktion möglich ist, müssen weitere prospektive Studien zeigen.

Summary

Any substitution of blood products is associated with the risk of infections and other undesirable side effects. In addition, blood products are a scarce resource. Therefore, transfusion of blood products during surgical procedures should be kept to a minimum. To adjust the patient's hemostasis in terms of reduced bleeding activity without a relevant increase in the risk of thromboembolism, it is possible to measure blood coagulation intraoperatively using near-patient methods and to correct existing coagulation deficits in a targeted manner with procoagulants. However, to date, an algorithm that predicts the effects of procoagulant administration in a dynamic bleeding situation is lacking. The aim of the present work was to develop such an algorithm so that hospitals that do not have the possibility of point-of-care coagulation diagnostics can substitute procoagulants adapted to the bleeding activity. In addition, any procoagulant interactions that may be present should be identified.

In this retrospective, exploratory study, data from 4975 cardiac surgery patients at Düsseldorf University Hospital were analyzed. Data collection took place from February 07, 2013 to March 14, 2019. A prediction of the laboratory chemical substitution effects (platelet function measured by impedance aggregometry, platelet count, plasmatic coagulation measured by rotational thrombelastometry, FXIII, and D-dimers) of the procoagulants used (desmopressin, fibrinogen, FXIII, prothrombin complex concentrate, rFVII, and platelet concentrates) was not possible because of high interindividual variability. For some procoagulants (eg, prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa), reciprocal enhancement of their efficacy was predictable. Unexpectedly, however, additional substitution of platelet concentrates also increased the efficacy of coagulation factor concentrates (FXIII, fibrinogen).

Due to the lack of predictability of the intraoperative coagulation process, recording the actual state of coagulation at relevant stages of surgical procedures is indispensable. In the case of combined administration with platelet concentrates, the dose of coagulation factor concentrates can be reduced. The extent to which dose reduction is possible must be shown in further prospective studies.

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AI	<i>Artificial Intelligence</i> = Künstliche Intelligenz
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CCI	<i>Corrected Count Increment</i>
CFT	<i>Clot Formation Time</i>
CT	<i>Clotting Time</i>
EXTEMCT	<i>Clotting time</i> der extrinsischen Gerinnung
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma</i> = Gefrorenes Frischplasma
FIBTEMA10:	Maximale Gerinnselfestigkeit nach 10 min in Abhängigkeit von der Fibrinogenfunktion
FXIII	Gerinnungsfaktor XIII
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HLM	Herz-Lungen-Maschine
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
INTEMCT	<i>Clotting time</i> der intrinsischen Gerinnung
KI	Konfidenzintervall
MCF	<i>Maximum Clot Firmness</i> = Maximale Gerinnselfestigkeit
ML	<i>Maximum Lysis</i>
OP	Operation
poct	<i>point of care testing</i> = patientennahe Labordiagnostik
rFVIIa	rekombinanter, aktivierter Gerinnungsfaktor VII
ROTEM	Rotations-Thrombelastometrie
SUBITO	Sofort-Untersuchung zur intraoperativen Therapie-Optimierung
TEM	Thrombelastometrie
TRAP	<i>Thrombin Receptor Activating Peptide</i>
vld-rFVIIa	sehr niedrig dosierter, rekombinanter, aktivierter Gerinnungsfaktor VII
vProtamin	Ende der OP zum Zeitpunkt der Reperfusion bzw. vor der Protamin-Gabe
vWF	von Willebrand-Faktor
without.xxx	Substitution aller Prokoagulanzien außer "xxx"
xxx.only	Substitution nur von "xxx"

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Gerinnungsmodelle	1
1.3	Gerinnungsoptimierung bei chirurgischen Eingriffen	2
1.4	Parameter zur Kontrolle der Hämostase während eines operativen Eingriffs	4
1.5	Bisher vorliegende Literatur und Stand der Forschung	5
1.6	Zielsetzungen	6
2	Material und Methoden	7
2.1	Studiendesign.....	7
2.2	Verlaufsbeschreibung und Datenerfassung	8
2.3	Patientenkollektiv	10
2.4	Erhobene Parameter	10
2.5	Subgruppeneinteilung und Auswertung.....	12
2.5.1	Thrombozytenfunktion: Δ ADP und Δ TRAP.....	15
2.5.2	Thrombozyten-Anzahl: CCI (Corrected Count Increment).....	15
2.5.3	Verbrauch plasmatischer Gerinnungsfaktoren – Δ FIBTEMA10 und Δ EXTEMCT	16
2.5.4	Δ FXIII und Fibrinolyse-Aktivität (Δ DDimere).....	16
2.5.5	Statistische Analyse.....	16
2.6	Hier verwendete Methoden zur Messung der Gerinnung.....	18
2.6.1	Rotations-Thrombelastometrie (TEM)	18
2.6.2	Multiplate®-Analyzer	21
2.7	Verwendete Substanzen zur Gerinnungsoptimierung.....	23
2.7.1	Thrombozytenkonzentrate und Desmopressin	25
2.7.2	Fibrinogen und FXIII	25
2.7.3	Prothrominkomplex-Konzentrat.....	26
2.7.4	Tranexamsäure.....	26
2.7.5	Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa).....	26
2.7.6	Fresh Frozen Plasma (FFP)	26

3	Ergebnisse	28
3.1	Laborparameter nach Substitutionsgruppen	28
3.1.1	Thrombozytenfunktion und -Anzahl – Δ ADP, Δ TRAP und CCI	28
3.1.2	Verbrauch plasmatischer Gerinnungsfaktoren – Δ FIBTEMA10 und Δ EXTEMCT	30
3.1.3	Δ FXIII und Fibrinolyse-Aktivität (Δ DDimere).....	32
3.2	Laborparameter – Substitution von einem vs. keinem Prokoagulanz.....	33
3.2.1	Thrombozytenfunktion – Δ ADP, Δ TRAP	33
3.2.2	Thrombozytenzahl.....	33
3.2.3	Verbrauch plasmatischer Gerinnungsfaktoren – Δ FIBTEMA10 und Δ EXTEMCT	34
3.2.4	Δ FXIII und Fibrinolyse-Aktivität (Δ DDimere).....	35
3.3	Desmopressin-Substitution	36
3.3.1	Effekt der Desmopressin-Substitution auf ADP.....	36
3.3.2	Effekt der Desmopressin-Substitution auf TRAP	42
3.4	Substitution von Thrombozyten-Konzentraten.....	48
3.4.1	Effekt der Thrombozyten-Konzentrat-Substitution auf ADP	48
3.4.2	Effekt der Thrombozyten-Konzentrat-Substitution auf TRAP	53
3.4.3	Effekt der Thrombozytenkonzentrate auf den CCI-Wert	59
3.5	Substitution von Fibrinogen – Effekt auf den Δ FIBTEMA10-Wert	63
3.6	Substitution von FXIIIa – Effekt auf den Δ FXIII-Wert	70
3.7	Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentrat (pcc) – Effekt auf den Δ EXTEMCT-Wert.....	76
3.8	Substitution von rFVIIa – Effekt auf den Δ EXTEMCT-Wert.....	82
4	Diskussion und Schlussfolgerungen.....	88
	Literaturverzeichnis	96

1 Einleitung

1.1 Einführung

Im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen werden gerinnungsaktive Substanzen zur Gerinnungsoptimierung und Verringerung des Blutverlustes substituiert. Die intraoperative Blutungsaktivität hängt von Faktoren wie der Art der Operation (OP), der Vormedikation des Patienten, der Erfahrung des Chirurgen und der Länge des Eingriffs ab. Aus Gründen der Praktikabilität wird das intraoperative Hämostase-Niveau mittels *point of care testing (poct)* wie Thrombelastometrie (z.B. ROTEM®) und Impedanzaggregometrie (z.B. Multiplate®) erfasst, wobei nicht jedes Haus über diese Möglichkeiten verfügt. Auch fehlt aktuell für Häuser mit Zugang zur *poct*-Gerinnungsdiagnostik ein einheitlicher Algorithmus zur intraoperativen Gerinnungsoptimierung.

Patienten in der Kardiochirurgie stellen bezüglich der Hämostase-Optimierung eine zusätzliche Herausforderung dar, da sie oft präoperativ mit Antikoagulanzien und/oder Thrombozyten-Aggregationshemmern behandelt wurden. Einige herzchirurgische Eingriffe erfordern eine Herz-Lungen-Maschine (HLM) und somit zwingend eine intraoperative Antikoagulation, meist mit unfraktioniertem Heparin. Daher ist eine enge und strukturierte interdisziplinäre Zusammenarbeit von Anästhesisten, Kardiochirurgen und Hämostaseologen unabdingbar.

1.2 Gerinnungsmodelle

Bislang gibt es zwei Modelle, welche den Gerinnungsablauf erklären: Das klassische und zellbasierte Gerinnungsmodell.

Nach dem klassischen Gerinnungsmodell kann die Hämostase in eine primäre und in eine sekundäre Hämostase unterteilt werden.

Die primäre Hämostase beschreibt die Aktivierung der Thrombozyten am Ort einer Verletzung, die Adhäsion dieser Zellen an das Endothel unter Vermittlung des von Willebrand-Faktors und die Aggregation der Thrombozyten untereinander.

Die sekundäre Hämostase beschreibt die kaskadenartige Aktivierung der im Plasma gelöst vorliegenden Gerinnungsfaktoren XII bis II und als Folge dessen die Bildung von Fibrinfäden. Der gegen Ende dieser Kaskade aktivierte Gerinnungsfaktor II (Thrombin) katalysiert die Bildung von Fibrin aus dem Fibrinogen. Es kommt zu einer Bildung eines

Fibrinnetzwerks. Letzlich stabilisiert der aktivierte Gerinnungsfaktor XIII dieses Netzwerk. Die sekundäre Hämostase kann über zwei Wege aktiviert werden. Erfolgt die Aktivierung über das Gewebsthromboplastin (tissue factor), so spricht man vom extrinsischen Weg. Ein intrinsischer Weg liegt vor, wenn es durch eine Freilegung von subendothelial gelegenem Gewebe (z.B.: Kollagen) zu einer Aktivierung der plasmatischen Hämostase kommt.

Nach erfolgter Wundheilung wird der Gerinnungspfropf durch das Enzym Plasmin abgebaut. Die dabei entstehenden Fibrinsspaltprodukte werden D-Dimere genannt.

Im modernen zellbasierten Gerinnungsmodell nach Hoffmann M (Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001 Jun;85(6):958-65. PMID: 11434702)² spielen die Zellen (Thrombozyten und Endothelzellen) die zentrale Rolle im Gerinnungssystem. Nach diesem Modell kommt es nach einer Gewebsverletzung initial zu einer Aktivierung des Gerinnungsfaktor VII. Dies wird durch das Gewebsthromboplastin (tissue factor), welches auf der Oberfläche von Endothelzellen und Thrombozyten vorkommt, katalysiert. Die nachfolgende kaskadenartige Aktivierung der übrigen Gerinnungsfaktoren geschieht hauptsächlich auf der Oberfläche der Thrombozyten, bis das Endprodukt Fibrin entsteht.

1.3 Gerinnungsoptimierung bei chirurgischen Eingriffen

Im Verlauf eines chirurgischen Eingriffs können aufgrund von Blutverlust, Fremdoberflächen und anderen Ursachen an verschiedenen Stellen des Gerinnungssystems Mangelzustände und/ oder Funktionsstörungen entstehen. So kann es z.B. zu einer Störung der Thrombozytenfunktion oder zu einem Mangel an Gerinnungsfaktoren kommen.

Die Ziele eines perioperativen Gerinnungsmanagements nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie^{3,4} in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der Helsinki-Deklaration zur Patientensicherheit in der Anästhesiologie⁵ sind:

1. Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko über eine präoperative Blutungsanamnese und Laborwerte
2. Realisierung von Strategien zur präoperativen Korrektur von Anämie und Hämatokrit
3. zielgerichtete Gerinnungsoptimierung zur Reduzierung von Blutungen, Morbidität, Mortalität und Kosten

Zu einem erfolgreichen perioperativen Gerinnungsmanagement gehören eine enge Zusammenarbeit der involvierten Disziplinen (Anästhesiologie, Chirurgie, Hämostaseologie

und Blutbank) sowie eine gute Arbeitsorganisation und Logistik^{4,6}. Die Organisation beinhaltet ausreichende intravenöse Leitungen, eine arterielle Druckmessung, ein zentralvenöser Zugang, die Venenpunktion zur Labordiagnostik, den Transport der Blutprodukte, die *post*-Diagnostik sowie die Versorgung mit prokoagulativen Substanzen^{4,6}.

Verschiedene Faktoren beeinflussen das Gerinnungssystem der Patienten im perioperativen Setting. Dazu zählen:

- **Dilutionskoagulopathie durch Infusionen von kolloidalen/kristalloiden Flüssigkeiten:** Dilutionskoagulopathien als Folge der Infusion von kolloidalen/kristalloiden Lösungen gehören zu den häufigsten intraoperativen Gerinnungsstörungen⁴. Ein Blutverlust von 142 % und die Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten bei Patienten mit normaler präoperativer hämostatischer Kapazität kann zu Fibrinogen-Spiegeln <1 g/l führen. Gerinnungsfaktoren können auf >200 % ansteigen oder auf <20 % absinken⁷.
- **Hypothermie:** Eine oft durch niedrige Umgebungstemperatur induzierte oder bei bestimmten kardialen Interventionen iatrogen erzeugte Hypothermie ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert⁶. Bei einer Körperkerntemperatur von 33 °C sinkt die Thrombozytenfunktion um etwa 40 %. Unterhalb dieser Temperatur zeigen auch Gerinnungsfaktoren eine deutlich verminderte Aktivität⁸.
- **Azidose:** Die Azidose beeinflusst das Gerinnungssystem durch die Wechselwirkung der Protonen mit positiv geladenen Kalzium-Ionen und Phospholipiden auf der Oberfläche von Endothelzellen und Thrombozyten⁶. Im Schweinemodell wurde nachgewiesen, dass im Vergleich zu normalen pH-Werten bei einem pH-Wert von 7,1 die Thrombozytenzahl um 50 % und die Fibrinogen-Werte um ein Drittel reduziert vorliegen⁹.
- **Hypokalzämie**
- **Anämie:** Die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer¹⁰ empfehlen einen Mindesthämatokrit von 30 % oder einen Hämoglobin-Wert von 10 g/dL im perioperativen Setting. Ein adäquater Hämatokrit ist wichtig für die Marginalisierung der Thrombozyten zum Endothel, während die Erythrozyten in der Mitte der Gefäße fließen¹¹.
- **Hyperfibrinolyse**
- **Medikamente**
- **Vorerkrankungen der Patienten wie kongenitale Koagulopathien**

In der Herzchirurgie können zusätzliche Faktoren (z. B. Einsatz der HLM) zu einer disseminierten intravaskulären Koagulopathie führen und eine intraoperative Antikoagulation erforderlich machen.

Die optimalen Voraussetzungen für eine adäquat ablaufende Hämostase sind^{4,6,12}:

- Temperatur $> 34^{\circ}\text{C}$
- pH-Wert $> 7,2$
- ionisiertes Kalzium $> 0,9 \text{ mmol/l}$
- Hämoglobin (nach Blutstillung) $> 7-9 \text{ g/dl}$

Klinische Anzeichen einer Koagulopathie können mikrovaskuläre diffuse Blutungen während der OP, Schleimhautblutungen oder drainagebedingte Blutungen sein¹³.

1.4 Parameter zur Kontrolle der Hämostase während eines operativen Eingriffs

Die Labordiagnostik zum Nachweis einer Koagulopathie umfasst die Aktivierte Gerinnungszeit (englisch *Activated clotting time*, ACT), die Rotations-TEM, den Multiplate® Analyzer und konventionelle Gerinnungsparameter wie die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Prothrombinzeit. Die Nachteile der konventionellen Laborwerte sind vor allem der hohe Zeitbedarf und die Tatsache, dass sie nur Facetten des Gerinnungssystems und nicht das Gesamtbild abbilden. Einflüsse durch Unterkühlung, Azidose und Verdünnung werden von den konventionellen Gerinnungswerten nicht erfasst, da die Blutproben zentrifugiert, gepuffert und bei 37°C gemessen werden¹⁴. Im Universitätsklinikum der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf dauert es etwa 30–90 min, bis die konventionellen Gerinnungswerte vorliegen. Konventionelle Werte sind daher größtenteils für die zuverlässige und zeitnahe Steuerung der intraoperativen Gerinnungstherapie ungeeignet¹⁴.

Die konventionellen Gerinnungsparameter werden über koagulometrische (Aktivierung der Gerinnung unter in vitro-Bedingungen und Messung der Zeit, bis ein Koagel entsteht: aPTT, Quick/INR, Einzelfaktoren der Gerinnung) oder immunologische (D-Dimere) Labormethoden gemessen. Ebenso ist es möglich über Methoden, in denen Thrombozyten mit Agonisten stimuliert werden Störungen der thrombozytären Funktion nachzuweisen (z.B. PFA in vitro-Blutungszeit). Diese Untersuchungsmethoden sind in ihrer Durchführung oft zeit- und arbeitsintensiv. Daher werden im Rahmen eines operativen Eingriffs

rotationsthrombelatometrische und impedanzaggregometrische Untersuchungsmethoden zur Gerinnungsmessung favorisiert (siehe Kapitel 2.6.1 und 2.6.2).

1.5 Bisher vorliegende Literatur und Stand der Forschung

Im Zuge dieser Forschungsarbeit erfolgte eine Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) und Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). Zusätzlich wurden auch die Querschnitts-Leitlinie Hämotherapie sowie die Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer als wichtige Quellen berücksichtigt. Die Literaturrecherche erstreckte sich bis zum Jahr 2022, um sicherzustellen, dass die ausgewerteten Informationen aktuell und aussagekräftig sind.

Die gegenwärtige Datenlage zur intraoperativen Gerinnungsoptimierung liefert vielversprechende Ergebnisse, insbesondere in Bezug auf die *post*-basierte gezielte Substitution von Gerinnungsfaktor-Konzentraten bei kardiochirurgischen Patienten. Diese innovative Methode zeigt vielversprechende Aussichten hinsichtlich einer Reduzierung von Fremdblutprodukten^{15,16}. Interessanterweise deuten die Daten auch darauf hin, dass Gerinnungsfaktor-Konzentrate möglicherweise sowohl in Bezug auf die intravasale Volumenüberladung als auch bezüglich der Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Gefrorenem Frischplasma (engl. fresh frozen plasma; FFP) überlegen sein könnten¹⁷⁻¹⁹.

Allerdings sollte beachtet werden, dass bisher prospektiv randomisierte klinische Studien fehlen, um einen klaren Algorithmus zu entwickeln, der die laborchemisch messbaren Effekte der verabreichten Gerinnungsfaktoren in einer dynamischen Blutungssituation vorhersagen kann. Ebenso ist die Wechselwirkung der intraoperativ verabreichten Gerinnungsfaktor- und Thrombozytenkonzentrate noch unzureichend erforscht.

Um das volle Potenzial der intraoperativen Gerinnungsoptimierung zu nutzen und eine individuell angepasste Therapie zu gewährleisten, sind weiterführende umfangreiche Forschungsanstrengungen und prospektive Studien dringend erforderlich, um diese offenen Fragen zu klären. Solche Untersuchungen könnten zu einem vertieften Verständnis der Therapieoptionen und einer Optimierung der Ergebnisse bei kardiochirurgischen Patienten führen. Letztendlich könnten Fortschritte in diesem Bereich dazu beitragen, die Sicherheit und Wirksamkeit der hämotherapeutischen Maßnahmen zu verbessern und die Behandlungsergebnisse für die betroffenen Patienten zu optimieren.

1.6 Zielsetzungen

In dieser Studie wurden mehrere Abteilungen der Patientenversorgung einbezogen, darunter Anästhesiologie, Kardiochirurgie, Hämostaseologie, Transfusionsmedizin, Labormedizin und Intensivmedizin. Während der Kommunikation zwischen diesen verschiedenen Fachbereichen und Disziplinen sind zahlreiche Fragen aufgetreten, die durch diese Studie umfassend beantwortet werden sollen. In Anbetracht der Vielfalt der involvierten Fachgebiete verfolgt diese vorliegende multidisziplinäre Studie mehrere Zielsetzungen:

- I. Erweiterung des Verständnisses der intraoperativen Gerinnungsoptimierung, welche das Wissen und die Expertise aus verschiedenen Fachbereichen zusammenbringt.
- II. Identifizierung von Prokoagulanzien-Wechselwirkungen: Ein weiteres Ziel ist es, potenzielle Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen verwendeten Prokoagulanzien zu identifizieren. Durch die Analyse der Daten sollen Erkenntnisse darüber gewonnen werden, wie sich die Kombination verschiedener Prokoagulanzien auf die Gerinnungsaktivität auswirkt.
- III. Bewertung der Möglichkeit einer Dosisreduktion von Gerinnungsfaktor-Konzentraten bei kombinierter Gabe mit Thrombozytenkonzentraten: Schließlich sollen weitere Erkenntnisse darüber gewonnen werden, inwieweit eine Dosisreduktion von Gerinnungsfaktor-Konzentraten möglich ist, wenn sie zusammen mit Thrombozytenkonzentraten verabreicht werden.
- IV. Entwicklung eines Algorithmus zur Vorhersage der Effekte von Prokoagulanzien in einer dynamischen Blutungssituation: Das Hauptziel dieser Arbeit besteht darin, einen Algorithmus zu entwickeln, der die Auswirkungen der Gabe von Prokoagulanzien während einer laufenden Operation vorhersagen kann.

Die multidisziplinäre Herangehensweise bei der Aufstellung dieser Zielsetzungen ermöglichte es, verschiedene Perspektiven, Fachkenntnisse und Methoden zu kombinieren, um ein umfassendes Verständnis der intraoperativen Gerinnungsoptimierung zu erreichen und optimale Behandlungsstrategien zu entwickeln. Durch die Erfüllung dieser Zielsetzungen wird diese Dissertation einen Beitrag zur Verbesserung der Substitution von Gerinnungsfaktorkonzentraten während operativer Eingriffe leisten und dazu beitragen, das Risiko von Komplikationen zu reduzieren und die Nutzung von Blutprodukten (Gerinnungsfaktorkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate) als knappe Ressource zu optimieren.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Klinikum der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf entstand auf Initiative von Prof. Dr. med. S. Sixt (Klinik für Anästhesiologie) und Dr. med. T. Hoffmann (klinische Hämostaseologie) in Kooperation mit der Abteilung für Kardiochirurgie (Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg) ab August 2013 das SUBITO-Projekt. Die Abkürzung SUBITO steht für „Sofort-Untersuchung Blutung zur intraoperativen Therapie-Optimierung“. Das Ziel des SUBITO-Projektes ist die individualisierte Optimierung der intraoperativen Gerinnung bei gleichzeitiger Vermeidung eines Anstiegs des Thromboembolie-Risikos für den Patienten. Hierbei erfolgt die intraoperative Gerinnungsoptimierung bei herzchirurgischen Patienten mithilfe standardisierter *post*-Gerinnungstests (Multiplate®, ROTEM®) durch ein multidisziplinäres Team aus Ärzten der Anästhesiologie, der Herzchirurgie sowie der Transfusionsmedizin respektive Hämostaseologie. Für das SUBITO-Projekt, in dessen Rahmen auch die vorliegende Promotion durchgeführt wurde, wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität unter dem Aktenzeichen 4331 am 28.08.2013 ein Ethikvotum vergeben. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme am SUBITO-Projekt. Bis zum Start der Auswertung der SUBITO-Daten im März 2019 wurden 5009 Patienten durch das Projekt intraoperativ betreut. Die Substitution mit Prokoagulanzien richtete sich unter anderem an der klinisch sichtbaren intraoperativen Blutungsaktivität, die vom Operateur und Anästhesisten nach einem hausinternen Blutungsscore ermittelt wurde. Dieser Score wurde aus der intraoperativen Beurteilung der klinischen Blutungsintensität entwickelt:

Blutungsscore 3 = übermäßige Blutung ohne Bildung sichtbarer Gerinnung,

Blutungsscore 2 = verstärkte Blutung aber Bildung sichtbarer Gerinnung,

Blutungsscore 1 = wunschgemäß fortschreitende Hämostase.

Weiter flossen anamnestische Indikationen, wie kürzlich zurückliegende thromboembolische Ereignisse oder kardiovaskuläre Erkrankungen, die eine zurückhaltende Behandlung mit prokoagulativ aktiven Substanzen erfordern, in das Substitutionsschema ein. Insgesamt wurde ein Substitutionsschema gewählt, das den geringsten Blutverlust bei minimaler Erhöhung des thromboembolischen Risikos für den Patienten gewährleistet. Die intraoperative SUBITO-Betreuung endete, wenn der Operateur die Naht gesetzt hatte und nach klinischen Kriterien keine gesteigerte Blutungsneigung erkennbar war. Auf der Basis der letzten laborchemischen Verlaufskontrolle der Hämostase und dem klinischen Verlauf der Blutungsaktivität unter

Berücksichtigung einer eventuellen postoperativen Antikoagulation erfolgte eine Substitutionsempfehlung für die Überwachungsstation, die eine Gültigkeit von etwa 4 h besaß.

Die Patienten wurden retrospektiv in Abhängigkeit der Prokoagulanzien-Substitution zu Gruppen zusammengefasst. Anschließend wurden die Patientengruppen bezüglich der Substitutionseffekte analysiert. Untersucht wurden potenzielle laborchemisch messbare Effekte der einzelnen Prokoagulanzien und eine mögliche gegenseitige Beeinflussung ihrer Wirkung.

2.2 Verlaufsbeschreibung und Datenerfassung

Präoperativ, bei elektiven Eingriffen auch prästationär, erfolgte eine Anamneseerhebung inklusive der Blutungs- und Medikamentenanamnese, eine gründliche klinische Untersuchung und eine laborchemische Befunderhebung. Das Augenmerk lag dabei auf bestehende Nieren- und Leberfunktions- sowie Gerinnungs- und Thrombozytenfunktionsstörungen. Weiter wurden die klinische Chemie und das Blutbild sorgfältig geprüft.

Unmittelbar präoperativ erfolgte im OP-Saal eine erneute Kontrolle der laborchemischen Parameter. Aus dieser SUBITO-Einleitungsprobe (3 Zitratblut-Röhrchen und 1 Ethylendiamintetraessigsäure-(EDTA)-Blutröhrchen) wurden ein kleines Blutbild sowie klassische, thrombelastometrische und impedanzaggregometrische Gerinnungsparameter bestimmt (siehe Tabelle 2, Kapitel 2.4).

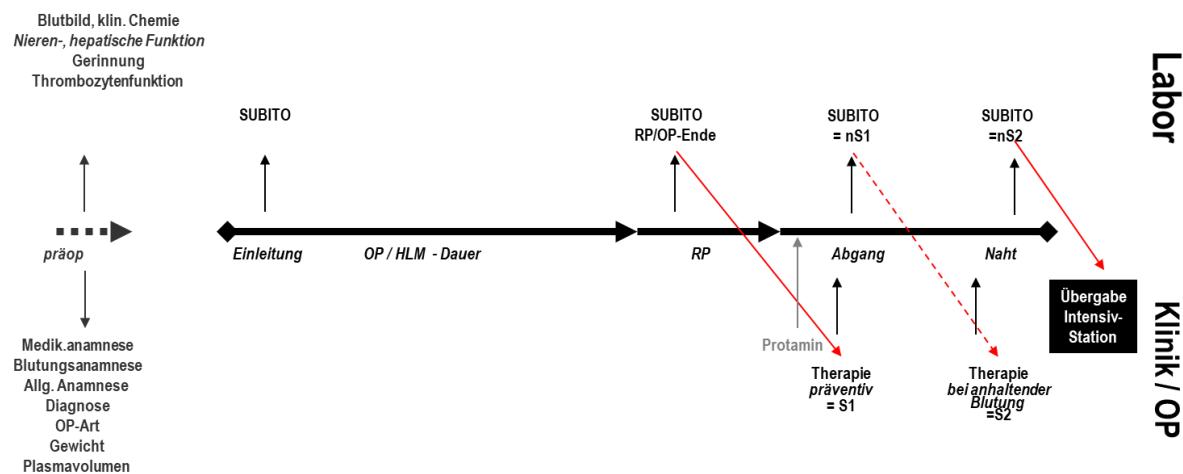


Abb. 1: Subito-Ablaufschema in der Herzchirurgie nach T. Hoffmann und S. Sixt, RP: Reperfusion (=vProtamin), HLM: Herz-Lungen-Maschine, nS1: Nachsubstitution 1, nS2: Nachsubstitution 2, S1:

Substitution 1; S2: Substitution 2; Die Abbildung zeigt schematisch die Stufen der intraoperativen Gerinnungsoptimierung im Rahmen des Subito(„Sofort-Untersuchung Blutung zur intraoperativen Therapie-Optimierung“)-Projektes.

Patienten, bei denen während der OP eine extrakorporale Kreislaufunterstützung erforderlich war (z. B. HLM), wurden in dieser Phase der OP vorrangig mit unfaktioniertem Heparin antikoaguliert. Bei Patienten mit einer bekannten Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ 2 erfolgte die intraoperative Antikoagulation mit Angiox® (Bivalirudin) als off-label use¹. Dieser direkte Thrombin-Inhibitor zeichnet sich durch eine kurze Halbwertzeit von etwa 25 Minuten aus. Die perioperative Antikoagulation erfolgte bei diesen Patienten in der Regel mit dem direkten Thrombin-Inhibitor Argatroban. Ein Nachteil von Argatroban ist seine mit 45 min lange Halbwertzeit, was seine intraoperative Anwendung eingeschränkt.

Unmittelbar nach dem Eingriff und Abgang von der Herzunterstützung wurde der Heparin-Effekt mit Protamin antagonisiert. Die Optimierung der Heparin-Umkehr erfolgte unter Berücksichtigung der aktivierten Gerinnungszeit (engl.: activated clotting time, ACT). Am Ende der OP zum Zeitpunkt der Reperfusion bzw. vor der Protamin-Gabe (vProtamin) zum Zeitpunkt der Reperfusion wurde der klinische und laborchemische Ist-Zustand erneut kontrolliert (siehe Tabelle 3, Kapitel 2.4). In Abhängigkeit dieser Befunde und dem klinischen, hausintern festgelegten Blutungsscore erfolgte direkt nach der Protamin-Gabe eine Substitution von Hämotherapeutika und gerinnungsaktiven Substanzen (siehe Abbildung 1). Nach dieser ersten Substitution (S1) erfolgte eine erneute klinisch, laborchemische Kontrolle der Blutungssituation und eine eventuelle Nachsubstitution 1 (nS1 bis nSx) (siehe Tabelle 4, Kapitel 2.4).

In den meisten Fällen reichte die erste Substitution für eine klinisch zufriedenstellende Blutstillung aus. Bei nicht ausreichendem laborchemischem und klinischem Hämostase-Potenzial erfolgte eine zweite Substitution mit den erforderlichen Hämotherapeutika bzw. Prokoagulanzien. Nach jeder Substitution wurde die Hämostase klinisch und laborchemisch beurteilt, bis eine ausreichende, das Thromboembolie-Risiko jedoch nicht relevant steigernde Blutstillung erreicht war.

Die Datenerfassung erfolgte durch einen Arzt der Transfusionsmedizin im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (abgekürzt MS Excel), wobei die Datenqualität kontinuierlich von einer zertifizierten Studienschwester validiert wurde. Die Datenanalyse wurde mit der open source-Software R, Bestandteil des GNU/ Linux-Projekts, durchgeführt.

2.3 Patientenkollektiv

Die Dokumentation der OP-Arten gelang nicht lückenlos. Am häufigsten wurden Bypass-Operationen dokumentiert, gefolgt von Einfach-Klappen-Implantationen und Bypass + Klappen-Implantationen (siehe Tabelle 1). Unter „Sonstige“ fielen Eingriffe wie Wundrevisionen und ein Ausbau der Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), die nicht direkt kardiochirurgischen Eingriffen zugeordnet werden konnten.

<i>OP-Art</i>	<i>Anzahl Patienten</i>
<i>keine Angabe</i>	1778
<i>Bypass</i>	1538
<i>Einfachklappe</i>	688
<i>Bypass + Klappe</i>	402
<i>Aortenchirurgie</i>	257
<i>Mehrfachklappe</i>	142
<i>Left ventricular assist device (LVAD)</i>	84
<i>Sonstige</i>	60
<i>Herztransplantation (HTX)</i>	26
	$\Sigma 4975$

Tabelle 1: Gruppierung der Patienten nach Art der Operation (OP); Aufgelistet ist die Anzahl der Patienten pro OP-Art, welche im Zeitraum August 2013—März 2019 in der Abteilung für Kardiochirurgie am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt wurde.

2.4 Erhobene Parameter

In der Einleitungsphase wurden folgende klinischen und laborchemische Daten erhoben:

<i>klinische Daten</i>	<i>Operationsdatum, Uhrzeit (Stunde, Minute)</i> <i>Fallnummer</i> <i>Geschlecht [weiblich/männlich]</i> <i>Alter [Jahre]</i> <i>Gewicht [kg]</i> <i>Größe [cm]</i> <i>Körperoberfläche [m²]</i> <i>Blutvolumen [L], Plasmavolumen [L]</i> <i>Acetylsalicylsäure (ASS) [ja/nein]</i>
------------------------	---

	<p><i>Inhibitor des Adenosindiphosphat (ADP) Rezeptors P2y12 [ja/nein]</i></p> <p><i>hepatische Insuffizienz/ Phenprocoumon [ja/nein]</i></p> <p><i>andere präoperative Antikoagulation [ja/nein]</i></p> <p><i>Hämatokrit [%]</i></p> <p><i>Operationsart</i></p> <p><i>Herzunterstützungssysteme [ja/nein]</i></p> <p><i>Rezidiv-Operation [ja/nein]</i></p> <p><i>Endokarditis [ja/nein]</i></p> <p><i>Notfall [ja/nein]</i></p> <p><i>Herz-Lungen-Maschine (HLM) [ja/nein]</i></p> <p><i>Cyklokapron-Substitution [mg/h]</i></p>
<i>Thrombelastometrie</i>	<p><i>Maximale Gerinnselfestigkeit nach 10 min in Abhängigkeit von der Fibrinogen-Funktion (FIBTEMA10)</i></p> <p><i>Clotting time der extrinsischen Gerinnung (EXTEMCT)</i></p> <p><i>Clotting time der intrinsischen Gerinnung (INTEMCT)</i></p>
<i>Impedanz-aggregometrie</i>	<p><i>Adenosindiphosphat (ADP)</i></p> <p><i>Arachidonsäure (ASPI)</i></p> <p><i>Thrombin Rezeptor Aktivierende Peptide (TRAP)</i></p>
<i>klassische Gerinnung</i>	<p><i>International Normalized Ratio (INR)</i></p> <p><i>Quick</i></p> <p><i>aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)</i></p> <p><i>Fibrinogen nach Clauss (FibClauss)</i></p> <p><i>DDimere</i></p> <p><i>Faktor XIII (FXIII)</i></p> <p><i>Antithrombin (AT)</i></p> <p><i>von Willebrand-Faktor-(vWF)--Aktivität</i></p> <p><i>vWF-Antigen</i></p> <p><i>vWF-Ratio</i></p>
<i>sonstige Parameter</i>	<p><i>Glomeruläre Filtrationsrate (GFR [mL]</i></p> <p><i>Blutbild</i></p>

Tabelle 2: Klinik- und Labordaten der Einleitungsphase; Die Tabelle listet die unmittelbar vor OP-Beginn erhobenen Patientendaten auf.

Am Ende der OP bzw. zum Zeitpunkt der Reperfusion (unmittelbar vor Protamin Gabe = vProtamin) wurde der klinische und laborchemische Ist-Zustand erneut kontrolliert (siehe Tabelle 3).

<i>klinische Daten</i>	<p><i>Hausinterner Blutungsscore</i></p> <p><i>Uhrzeit (Stunde, Minute)</i></p> <p><i>Dauer an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) [ja/nein]</i></p>
<i>Thrombelastometrie</i>	<p><i>Maximale Gerinnselfestigkeit nach 10 min in Abhängigkeit von der Fibrinogen-</i></p>

	<i>Funktion (FIBTEMA10)</i> <i>Clotting time der extrinsischen Gerinnung (EXTEMCT)</i>
<i>Impedanz-aggregometrie</i>	<i>Adenosindiphosphat (ADP)</i> <i>Thrombin Rezeptor Aktivierende Peptide (TRAP)</i>
<i>konventionelle Gerinnung</i>	<i>DDimere</i> <i>Faktor XIII (FXIII)</i> <i>Antithrombin (AT)</i>
<i>sonstige Parameter</i>	<i>Thrombozytenzahl</i>

Tabelle 3: Klinik- und Labordaten in der Reperfusionsphase (=vProtamin) bzw. bei OP-Ende; Aufgelistet sind die vor Protamingabe(vProtamin) beziehungsweise nach OP-Ende erhobenen Patientendaten.

Nach der ersten Substitution (S1) von gerinnungsaktiven Substanzen erfolgte eine erneute klinisch, laborchemische Kontrolle der Blutungssituation und eine eventuelle Nachsubstitution 1 (nS1 bis nSx) der Blutungssituation (siehe Tabelle 4).

<i>klinische Daten</i>	<i>Hausinterner Blutungsscore</i> <i>Evaluation [Substitutionsempfehlung = Substitution?]</i> <i>Uhrzeit (Stunde, Minute)</i>
<i>Thrombelastometrie</i>	<i>Maximale Gerinnselfestigkeit nach 10 min in Abhängigkeit von der Fibrinogen-Funktion (FIBTEMA10)</i> <i>Clotting time der extrinsischen Gerinnung (EXTEMCT)</i> <i>(Clotting time der intrinsischen Gerinnung (INTEMCT))</i>
<i>Impedanz-aggregometrie</i>	<i>Adenosindiphosphat (ADP)</i> <i>Thrombin Rezeptor Aktivierende Peptide (TRAP)</i>
<i>klassische Gerinnung</i>	<i>International Normalized Ratio (INR)/Quick</i> <i>aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)</i> <i>Fibrinogen nach Clauss (FibClauss)</i> <i>DDimere</i> <i>Faktor XIII (FXIII)</i> <i>Antithrombin (AT)</i>
<i>sonstige Parameter</i>	<i>Thrombozytenzahl</i>

Tabelle 4: Klinische- und laborchemische Daten nach Substitution (nS) von Prokoagulanzien; Die Tabelle präsentiert die Patientendaten, welche nach jeder Substitution von Prokoagulanzien im Rahmen der kardiochirurgischen Eingriffe ermittelt wurden.

2.5 Subgruppeneinteilung und Auswertung

Von den bislang über das SUBITO-Projekt betreuten 5009 Patienten konnten die Daten von 4975 Patienten ausgewertet werden. Patienten mit fehlenden Daten (n=34), wie fehlende TEM- und/oder impedanzaggregometrische Parameter in der Einleitungsphase, wurden nicht berücksichtigt. Bei 1665 von 4975 Patienten wurde der EXTEMCT-Wert mit einer

fehlerhaften Charge gemessen, die nach Rücksprache mit dem Hersteller nicht mehr verwendet wurde. Daher flossen die EXTEMCT-Werte von 1665 Patienten nicht in die Auswertung ein.

Zur Beurteilung der Substitutionseffekte wurden die Patienten in Abhängigkeit von den bei der ersten Substitution (Substitution im Anschluss der Protamin-Gabe bzw. unmittelbar nach OP-Ende) erhaltenen Prokoagulanzien in Substitutionsgruppen aufgeteilt (siehe Tabelle 5).

Die meisten Patienten erhielten in dieser Phase keine Prokoagulanzien (no.procoagulants), gefolgt von Patienten, die nur ein Hämotherapeutikum (xxx.only) erhielten, z. B.: pcc.only, desmopressin.only, fibrinogen.only). Patienten, die bis auf ein Prokoagulanz alle anderen Prokoagulanzien erhielten, wurden als *without.xxx* bezeichnet. Beispielsweise bedeutet *without.desmopressin*, dass diese Patienten alle Prokoagulanzien außer Desmopressin verabreicht bekamen.

<i>Substitutionsgruppen inklusive fehlerhafter EXTEM-Charge</i>	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Substitutionsgruppen ohne fehlerhafte EXTEM-Charge</i>	<i>Anzahl Patienten</i>
<i>no.procoagulants</i>	950	<i>no.procoagulants</i>	729
<i>pcc.only</i>	482	<i>pcc.only</i>	177
<i>desmopressin.only</i>	397	<i>desmopressin.only</i>	334
<i>fibrinogen.only</i>	309	<i>fibrinogen.only</i>	284
<i>plateletconcentrates.only</i>	216	<i>plateletconcentrates.only</i>	199
<i>rfVIIa.only</i>	10	<i>rfVIIa.only</i>	10
<i>FXIII.only</i>	19	<i>FXIII.only</i>	16
<i>desmo+fib</i>	276	<i>desmo+fib</i>	245
<i>desmo+pcc</i>	206	<i>desmo+pcc</i>	67
<i>desmo+plts</i>	71	<i>desmo+plts</i>	67
<i>desmo+FXIII</i>	7	<i>desmo+FXIII</i>	6
<i>desmo+rfVIIa</i>	5	<i>desmo+rfVIIa</i>	5
<i>plts+fib</i>	166	<i>plts+fib</i>	146
<i>plts+FXIII</i>	5	<i>plts+FXIII</i>	4
<i>plts+pcc</i>	178	<i>plts+pcc</i>	49
<i>plts+rfVIIa</i>	17	<i>plts+rfVIIa</i>	17
<i>pcc+fib</i>	178	<i>pcc+fib</i>	85
<i>pcc+FXIII</i>	19	<i>pcc+FXIII</i>	3
<i>pcc+rfVIIa</i>	24	<i>pcc+rfVIIa</i>	20
<i>fib+FXIII</i>	72	<i>fib+FXIII</i>	66
<i>fib+rfVIIa</i>	7	<i>fib+rfVIIa</i>	7
<i>FXIII+rfVIIa</i>	2	<i>FXIII+rfVIIa</i>	2

<i>without.desmopressin</i>	66	<i>without.desmopressin</i>	19
<i>without.plateletconcentrates</i>	15	<i>without.plateletconcentrates</i>	14
<i>without.pcc</i>	10	<i>without.pcc</i>	10
<i>without.rfVIIa</i>	46	<i>without.rfVIIa</i>	17
<i>without.FXIII</i>	29	<i>without.FXIII</i>	16
	4	<i>Kombination nicht vorhanden</i>	
<i>without.fib.and.desmo</i>		<i>without.fib.and.FXIII</i>	8
<i>Kombination nicht vorhanden</i>		<i>desmo+pcc+fib</i>	81
<i>desmo+pcc+fib</i>	171	<i>desmo+plts+pcc</i>	22
<i>desmo+plts+pcc</i>	52	<i>desmo+fib+FXIII</i>	70
<i>desmo+fib+FXIII</i>	76	<i>desmo+plts+fib</i>	53
<i>desmo+plts+fib</i>	64	<i>desmo+plts+rfVIIa</i>	4
<i>desmo+plts+rfVIIa</i>	4	<i>desmo+pcc+rfVIIa</i>	4
<i>desmo+pcc+rfVIIa</i>	16	<i>desmo+fib+rfVIIa</i>	14
<i>desmo+fib+rfVIIa</i>	15	<i>desmo+pcc+FXIII</i>	3
<i>desmo+pcc+FXIII</i>	10	<i>desmo+plts+FXIII</i>	1
<i>desmo+plts+FXIII</i>	1	<i>plts+fib+FXIII</i>	69
<i>plts+fib+FXIII</i>	70	<i>plts+pcc+fib</i>	44
<i>plts+pcc+fib</i>	106	<i>plts+FXIII+rfVIIa</i>	1
<i>plts+FXIII+rfVIIa</i>	1	<i>pcc+fib+FXIII</i>	49
<i>pcc+fib+FXIII</i>	95	<i>pcc+fib+rfVIIa</i>	9
<i>pcc+fib+rfVIIa</i>	14	<i>pcc+FXIII+rfVIIa</i>	1
<i>pcc+FXIII+rfVIIa</i>	2	<i>plts+pcc+rfVIIa</i>	8
<i>plts+pcc+rfVIIa</i>	27	<i>plts+fib+rfVIIa</i>	18
<i>plts+fib+rfVIIa</i>	18	<i>plts+pcc+FXIII</i>	2
<i>plts+pcc+FXIII</i>	9	<i>fib+FXIII+rfVIIa</i>	5
<i>fib+FXIII+rfVIIa</i>	5	<i>plts+pcc+fib+FXIII</i>	41
<i>plts+pcc+fib+FXIII</i>	113	<i>desmo+pcc+fib+FXIII</i>	37
<i>desmo+pcc+fib+FXIII</i>	80	<i>desmo+plts+pcc+fib</i>	32
<i>desmo+plts+pcc+fib</i>	57	<i>desmo+plts+fib+FXIII</i>	26
<i>desmo+plts+fib+FXIII</i>	26	<i>desmo+pcc+fib+rfVIIa</i>	12
<i>desmo+pcc+fib+rfVIIa</i>	22	<i>desmo+plts+fib+rfVIIa</i>	16
<i>desmo+plts+fib+rfVIIa</i>	17		
<i>desmo+plts+pcc+rfVIIa</i>	14	<i>Kombination nicht vorhanden</i>	
	3	<i>Kombination nicht vorhanden</i>	
<i>desmo+plts+pcc+FXIII</i>		<i>desmo+pcc+FXIII+rfVIIa</i>	1
<i>desmo+pcc+FXIII+rfVIIa</i>	2	<i>desmo+fib+FXIII+rfVIIa</i>	5
<i>desmo+fib+FXIII+rfVIIa</i>	5	<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII</i>	1
<i>Kombination nicht vorhanden</i>		<i>plts+pcc+fib+rfVIIa</i>	16
<i>plts+pcc+fib+rfVIIa</i>	26		

<i>plts+fib+FXIII+rfVIIa</i>	24	<i>plts+fib+FXIII+rfVIIa</i>	24
<i>Kombination nicht vorhanden</i>		<i>plts+pcc+FXIII+rfVIIa</i>	1
<i>pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	7	<i>pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	4
<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII</i>	37	<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII</i>	14
<i>+rfVIIa</i>		<i>+rfVIIa</i>	
Anzahl: 61	$\Sigma 4975$	Anzahl: 61	$\Sigma 3310$

Tabelle 5: Gruppenbildung nach Prokoagulanzien-Substitution; Aufgelistet sind alle Prokoagulanzien-Kombinationen mit den zugehörigen Anzahlen an Patienten, die im Zeitraum August 2013—März 2019 während kardiochirurgischer Eingriffe am Universitätsklinikum Düsseldorf diese Prokoagulanzien-Kombinationen erhalten haben; Linke Seite: Substitutionsgruppen, bei denen inklusive fehlerhafter EXTEM-Charge die extrinsische Gerinnung gemessen wurde; Rechte Seite: Substitutionsgruppen, bei denen ohne fehlerhafte EXTEM-Charge die extrinsische Gerinnung analysiert wurde; *desmo*: Desmopressin; *plts*: Thrombozytenkonzentrate; *fib*: Fibrinogen; *FXIII*: FXIII-Konzentrat (Fibrogammin®); *pcc*: Prothrominkomplex-Konzentrat; *rfVIIa*: Rekombinanter aktivierter Faktor VII (Novoseven®)

2.5.1 Thrombozytenfunktion: Δ ADP und Δ TRAP

Die Thrombozytenfunktion wurde über die Differenz der ADP und TRAP-Stimulierbarkeit zum Zeitpunkt der Reperfusion (vProtamin) und bei der ersten Nachsubstitution (nS1) analysiert:

$$\Delta\text{ADP} = \text{ADP}(\text{nS1}) - \text{ADP}(\text{vProtamin})$$

$$\Delta\text{TRAP} = \text{TRAP}(\text{nS1}) - \text{TRAP}(\text{vProtamin})$$

2.5.2 Thrombozyten-Anzahl: CCI (Corrected Count Increment)

$$\text{CCI} = \text{Thrombozyten-Anstieg (pro } \mu\text{L}) \times \text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} / \text{Thrombozyten-Dosis (10}^{11}\text{)}$$

Das CCI gibt den Anstieg der Thrombozytenzahl nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten und die Zahl der transfundierten Thrombozyten an. Auf die Berechnung der absoluten Thrombozytenzahl (*Δplatelet count*) nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten wurde verzichtet, da hierbei die Körperoberfläche des Patienten und die Zahl der transfundierten Thrombozyten nicht berücksichtigt wird. Somit gibt die absolute Thrombozytenzahl den Effekt einer Thrombozyten-Transfusion nicht zuverlässig wieder.

2.5.3 Verbrauch plasmatischer Gerinnungsfaktoren – Δ FIBTEMA10 und Δ EXTEMCT

Der Verbrauch der plasmatischen Gerinnungsfaktoren wurde über die mediane Differenz der TEM-Parameter FIBTEMA10 und EXTEMCT zum Zeitpunkt der Reperfusion (vProtamin) und bei der ersten Nachsubstitution (nS1) analysiert:

$$\Delta\text{FIBTEMA10} = \text{FIBTEMA10(nS1)} - \text{FIBTEMA10(vProtamin)}$$

$$\Delta\text{EXTEMCT} = \text{EXTEMCT(nS1)} - \text{EXTEMCT(vProtamin)}$$

Eine Substitution von Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren, wie sie in Prothrombinkomplex-Konzentraten enthalten sind, oder rFVIIa verkürzt in der Regel in Abhängigkeit von der Dosierung die EXTEMCT-Zeit.

2.5.4 Δ FXIII und Fibrinolyse-Aktivität (Δ DDimere)

Die Veränderung der FXIII- und Fibrinolyse-Aktivität wurde über die mediane Differenz der konventionellen Parameter DDimere und FXIII zum Zeitpunkt der Reperfusion (vProtamin) und bei der ersten Nachsubstitution (nS1) analysiert:

$$\Delta\text{DDimere} = \text{DDimere(nS1)} - \text{DDimere(vProtamin)}$$

$$\Delta\text{FXIII} = \text{FXIII(nS1)} - \text{FXIII(vProtamin)}$$

2.5.5 Statistische Analyse

Nach Vorstellung von Parametern der deskriptiven Statistik (Anzahl Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung) wurden die Subgruppen mittels Regressionsanalyse und Boxplots miteinander verglichen.

Für die Regressionsanalyse wurde ein 95 % Konfidenzintervall (KI) ausgewählt. Da Regressionsanalysen auf Mittelwerten beruhen, somit empfänglich für Ausreißer sind, wurden die Subgruppen auch anhand ihrer Mediane im Boxplot verglichen²⁰.

Im Anschluss des Medianvergleichs stellte sich die Frage, ob die in den Box-Plots sichtbaren Unterschiede zwischen den Subgruppen auch statistisch signifikant waren. Für die Analyse potenzieller Unterschiede zwischen unverbundenen Gruppen (keine seriellen Messwerte derselben Patienten) stehen die Varianzanalyse (engl. *analysis of variance*, ANOVA) oder der Kruskal-Wallis-Test zur Verfügung²⁰.

Voraussetzungen für die Verwendung des ANOVA sind eine Homogenität der Varianzen und eine Normalverteilung der getesteten Variablen²¹. Die Homogenität der Varianzen wurde mit dem Levene-Test überprüft^{22,23}. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde mit einem Quantil-Quantil-Diagramm untersucht^{24,25}. Eine weitgehende Normalverteilung der Werte kann angenommen werden, wenn mindestens die mittleren vier Quantile auf einer Diagonalen liegen^{24,25}. Bei erfüllten Voraussetzungen wurde ein ANOVA nach Tukey durchgeführt^{21,26,27}. Bei Nichterfüllung der Voraussetzungen für ein ANOVA wurden die Subgruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test miteinander verglichen^{28,29}. Bei einem signifikantem p-Wert ($<0,05$) im Kruskal-Wallis-Test wurden die Subgruppen im Paarvergleich nach Wilcoxon-Mann-Whitney gegenübergestellt, um zu eruieren, wie weit sie sich von den jeweils anderen Subgruppen unterscheiden³⁰⁻³². Um die Falscherkennungsrate (englisch *False Discovery Rate*, kurz *FDR*) niedrig zu halten wurden die p-Werte nach Benjamini-Hochberg adjustiert^{33,34}.

Bei Vergleich von nur zwei Subgruppen bezüglich des laborchemischen Substitutionseffektes wurde ein Welch two-sample t-Test verwendet (z.B. Subgruppe, welche nur ein Prokoagulanz erhalten hat versus Subgruppe, welche keine Prokoagulanzien erhalten hat)³⁵⁻³⁷.

Als Signifikanzniveau wurde ein $\alpha < 0,05$ ($p < 0,05$) festgelegt.

2.6 Hier verwendete Methoden zur Messung der Gerinnung

Die Bestimmung der D-Dimer-Werte (Innovance D-Dimer) und der Prothrombin-Zeit (Thromborel S) sowie der FXIII-Aktivität (Berichrom Faktor XIII) erfolgte mit konventionellen Labormethoden mit einem BCS XP-System (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland). Für die viskoelastische Prüfung (EXTEMCT, FIBTEM) mittels TEM wurde das ROTEM delta (Instrumentation Laboratory, München, Deutschland) eingesetzt. Die Impedanzaggregometrie (Multiplate ADP-Test, TRAP-Test; Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) diente der Beurteilung der Thrombozytenfunktion anhand der Fläche unter der Kurve (engl. *Area Under the Curve*, AUC) nach Stimulation mit TRAP (Thrombin Rezeptor Aktivierende Peptide, unterer Normalwert 79) bzw. ADP (unterer Normalwert 54). Für die Beurteilung der Thrombozytenzahlen und des Kreatinins wurden herkömmliche Routinetests verwendet.

2.6.1 Rotations-Thrombelastometrie (TEM)

Die Thrombelastometrie wurde während des zweiten Weltkriegs von Professor Hartert in Heidelberg entwickelt. Nach einer breiten Verwendung in den 1950er und 1960er Jahren geriet das Verfahren in den 1970er Jahren zunehmend in Vergessenheit. In den 1980er Jahren kam es durch den Einsatz zum Management akuter Blutungen während chirurgischer Eingriffe zu einer Renaissance der TEM in den USA³⁸.

Das 1995–1997 in München entwickelte ROTEM®-System ist eine Weiterentwicklung der TEM. Das Gerät verfügt über vier Messkanäle für parallele Bestimmungen, einen Computer zur automatischen Auswertung sowie über eine elektronische Pipette zur interaktiven Testdurchführung. Im ROTEM®-System wird die Probe in eine Küvette pipettiert, in der ein zylindrischer Stempel eintaucht. Für die Analyse wird Zitrat-Vollblut verwendet. Zwischen Stempel und Küvettenwand verbleibt ein Spalt von 1 mm, der durch das Blut bzw. das Gerinnung überbrückt wird. Der Stempel wird mittels einer Feder abwechselnd nach rechts und links gedreht. Die Drehung des Stempels ist umgekehrt proportional zur Gerinnselfestigkeit. Die Bewegung wird optisch aufgezeichnet. Ein an das Messgerät angeschlossener Computer berechnet die ROTEM®-Kurve sowie deren Parameter³⁸.

Eine wichtige präanalytische Voraussetzung für die Untersuchung ist die vollständige Füllung des Abnahmeröhrchens, um das richtige Zitrat/Blut-Verhältnis zu gewährleisten. Als Zeitraum zwischen Abnahme und Messung haben sich 0–2 h (bei Bedarf bis zu 4 h) bewährt. Die Analyse von mit einer Rohrpost transportierten Proben ist in der Regel möglich.

Sicherheitshalber sollte dies überprüft werden (Probe teilen und mit und ohne zweimaligen Transport analysieren)³⁸. Diese Überprüfung fand auch in der vorliegenden Studie statt, um die Validität der Ergebnisse sicherzustellen.

Parameter der ROTEM®-Analyse	Bedeutung
<i>Clotting-Time (CT)</i>	<i>Zeit von Beginn der Messung bis zur Einsetzung der Gerinnung (Thrombin-Bildung, Gerinnsel-Polymerisation) in Sekunden</i>
<i>Clot-Formation-Time (CFT)</i>	<i>Zeit ab dem Beginn der Gerinnung bis zu einer Gerinnsel-Festigkeit von 20 mm. Die Zeit ist abhängig von der Fibrin-Polymerisation, der Verfestigung des Gerinnsels durch Thrombozyten und FXIII.</i>
<i>Maximum-Clot-Firmness (MCF)</i>	<i>Maximale Festigkeit des Gerinnsels in mm</i>
<i>Maximum-Lysis (=ML)</i>	<i>Ausprägung der Gerinnsel-Lyse in % von MCF, normale Stabilität: ML < 15 % innerhalb 1 h</i>

Tabelle 6: Parameter der ROTEM®-Analyse; Gegenübergestellt sind die am ROTEM® gemessenen Parameter und ihre Bedeutung in der Gerinnungsmessung

Wie bei der klassischen Analyse der Gerinnung werden bei der TEM-Messung der Patientenprobe unterschiedliche Aktivatoren oder Inhibitoren der Hämostase zugefügt und anschließend die Parameter CT, CFT, MCF und ML gemessen³⁸ (siehe Tabelle 6). In Abhängigkeit von dem verwendeten Aktivator / Inhibitor werden verschiedene Teilprozesse der Hämostase beurteilt. Tabelle 7 fasst die Messprinzipien der ROTEM®-Tests zusammen.

ROTEM®-Test	Prinzip
EXTEM	<i>Aktivierung der Gerinnung mittels Gewebethromboplastin (tissue factor): Einsetzen der Gerinnsel-Bildung innerhalb von 70 Sekunden; Beurteilung der Gerinnsel-Bildung innerhalb von 10 min. Vergleichbar dem Quick/ INR.</i>
INTEM	<i>Aktivierung der Gerinnung über Kontaktphasen-Aktivatoren: reagiert empfindlich auf Faktorenmängel im intrinsischen Gerinnungssystem und Heparin. Vergleichbar der aPTT.</i>
FIBTEM	<i>Messprinzip wie bei EXTEM + Blockade der Thrombozyten durch Zugabe von Cytochalasin D: Das resultierende Gerinnsel hängt von der Fibrin-Bildung und -Polymerisation ab. Ein erniedriger MCF im FIBTEM spricht für einen erniedrigen Fibrinogen-Spiegel und/oder eine Fibrin-Polymerisationsstörung.</i>

APTEM	<i>Messprinzip wie bei EXTEM + Blockade fibrinolytischer Prozesse durch Zugabe von Aprotinin: Der Vergleich der EXTEM- und APTEM-Werte erlaubt eine frühzeitige Detektion der Fibrinolyse.</i>
HEPTEM	<i>Messprinzip wie bei INTEM + Abbau von eventuell in der Probe vorhandenem Heparin durch Zugabe von Heparinase: Möglichkeit der Gerinnungsmessung auch bei vollheparinisierten Patienten.</i>

Tabelle 7: Prinzipien der ROTEM®-Teste nach Calatzis et al. ³⁸; Vorgestellt werden in dieser Tabelle die bislang vorliegenden ROTEM®-Teste und ihre Messprinzipien.

Tabelle 8 listet die Referenzbereiche der ROTEM®-Analyse auf.

	Clotting-Time (CT) [Sekunden]	Clot-Formation-Time (CFT) [Sekunden]	Maximum-Clot-Firmness (MCF) [mm])	Maximum-Lysis (ML) [% der MCF]
EXTEM	38–79	34–159	50–72	< 15
INTEM	100–240	30–110	50–72	< 15
HEPTEM	<i>Eine deutlich kürzere CT im HEPTEM im Vergleich zum INTEM zeigt einen Heparin-Effekt an.</i>			
APTEM	<i>Eine bessere Gerinnselbildung (kürzere CFT, höhere MCF) im APTEM im Vergleich zum EXTEM zeigt eine Fibrinolyse an.</i>			
FIBTEM			9–25	
	<ul style="list-style-type: none"> - <i>MCF < 9 mm: verminderter Fibrinogen-Spiegel oder - Polymerisationshemmung, Therapie: Fibrinogen-Gabe</i> - <i>MCF > 25 mm: erhöhter Fibrinogen-Spiegel. Normwertige Gerinnsel-Bildung im EXTEM oder INTEM trotz Thrombozytopenie möglich.</i> 			

Tabelle 8: Referenzbereiche der ROTEM®-Analyse nach Lang et al. 2006 ³⁹; Aufgelistet sind in dieser Tabelle die am ROTEM® durchgeführten Teste und die zugehörigen Referenzbereiche.

Die ROTEM®-Analyse erfasst den gesamten Prozess der Vollblutgerinnung von der Bildung der ersten Fibrinfäden, über die maximale Ausprägung des Gerinnsels bis hin zu seiner Auflösung. Als Ursachen für verlängerte Gerinnungszeiten kommen hauptsächlich Faktorenängel und Heparin in Frage. Eine verlängerte CFT bei normwertiger MCF spricht für eine Polymerisationsstörung des gebildeten Fibrins, während eine verminderte MCF bei normaler CFT eher auf einen Mangel von gerinnbarem Substrat (Fibrinogen und/oder Thrombozyten) hinweist.

2.6.2 Multiplate®-Analyzer

Die bakterielle Kontamination von Thrombozytenkonzentraten ist mit einer Inzidenz von 1:1000 bis 1:3000 das häufigste transfusionsassoziierte Infektionsrisiko⁴⁰. Die Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten induziert septische Komplikationen (1:15000) mit einer Mortalität von 1 pro 60000 Thrombozytenkonzentraten⁴⁰⁻⁴⁵. Darüber hinaus korreliert die Anzahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate negativ mit dem Outcome von herzchirurgischen Patienten^{46,47}. Daher ist die Indikation zur Thrombozyten-Transfusion sorgfältig zu evaluieren. Dies ist durch den Einsatz der *poct*-Analyse der Thrombozytenfunktion möglich. Zudem haben in der Herzchirurgie Störungen der primären Hämostase (z. B. Thrombozytopenie, angeborene/erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen durch Thrombozyten-Aggregationshemmer) eine große Bedeutung.

Zur Erfassung der Thrombozytenfunktion mittels *poct* stehen derzeit zwei Messmethoden zur Verfügung: 1. der platelet function analyzer 100 (PFA-100®; Dade-Behring, Marburg, Germany) und 2. der Multiple platelet function analyzer (z. B. Multiplate®; Dynabyte GmbH, Munich, Germany).

Die Vorteile der *poct*-Methoden sind⁴⁰:

1. Verwendung von antikoaguliertem Vollblut (keine Zentrifugation notwendig)
2. Verwendung von Einwegkartuschen oder -bechern (keine Vorbereitung oder Reinigung erforderlich)
3. Einfache Bedienung (automatische elektronische Pipette und computergestützte Arbeitsabläufe)

Der Multiplate-Analyzer® ist ein neuer Thrombozytenfunktionsanalysator, der auf der Vollblut-Impedanzaggregometrie basiert. Die von Cardinal und Flower entwickelte Impedanzaggregometrie wird seit den 1980er Jahren zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion im Vollblut eingesetzt. Die Impedanzaggregometrie basiert auf dem Prinzip, dass Thrombozyten im Ruhezustand nicht thrombogen sind, aber nach Aktivierung Rezeptoren auf ihrer Oberfläche freilegen, die es ihnen ermöglichen, sich an Gefäßverletzungen und künstlichen Oberflächen anzuheften. Die Multiplate®-Analyse findet in einer Einweg-Testzelle mit einer Doppelsensoreinheit und einem Polytetrafluorethylen-(PTFE)-beschichteten Rührmagneten statt. Die Sensordrähte sind silberbeschichtet. Bei einer Anheftung von Thrombozyten an den Multiplate-Sensordrähten erhöhen sie den elektrischen

Widerstand zwischen den Drähten. Die Erhöhung der Impedanz wird in Aggregationseinheiten (AU) ausgedrückt. Im Rahmen der Multiplate-Analyse werden drei Parameter berechnet: Aggregation (in AU), Geschwindigkeit (in AU/min), AUC (in AU x min). Dabei gilt die AUC als der Parameter mit der höchsten diagnostischen Aussagekraft ^{48,49}. Die Multiplate®-Analyse zeigt eine hohe Sensitivität gegenüber den Effekten von Thrombozyten-Aggregationshemmern wie ASS, Clopidogrel und GPIIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren (Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban) und gegenüber den neueren direkten ADP-Rezeptor-Antagonisten ⁵⁰⁻⁵⁵. Auch besteht eine dosisabhängige Korrelation zwischen AUC-Werten und der GPIIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitor-Blutkonzentration innerhalb des therapeutischen Bereichs ⁵⁶. Multiplate kann auch zur Überwachung der umkehrenden Wirkung von Desmopressin auf die Cyclooxygenase-(COX)-1-induzierte Thrombozyten-Hemmung eingesetzt werden ⁵⁷.

Die Analyse sollte innerhalb von 0,5–2 h nach der Probenahme durchgeführt werden ⁴⁰. Der Zeitbedarf für die Analyse beträgt 3 min für die Inkubation und 6 min für die Messung nach der Stimulation. Medikamentös induzierte Veränderungen sowie erworbene / erbliche Thrombozyten-Störungen werden über die Stimulation verschiedener Rezeptoren oder über die Aktivierung von Signaltransduktionswegen der Thrombozyten mit spezifischen Testreagenzien erfasst. Tabelle 9 zeigt die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Multiplate-Tests und deren Prinzipien auf.

Test	Prinzip
Aspirin-(ASPI)-Test	<i>Arachidonsäure ist das Substrat für die Cyclooxygenase 1 (COX-1). COX-1 bildet den potenzen Thrombozyten-Agonisten Thromboxan A2 (TXA2), COX-1 wird irreversibel durch Acetylsalicylsäure (ASS) und reversibel durch verschiedene Entzündungshemmer inaktiviert.</i>
Adenosin-diphosphat-(ADP)-Test	<i>ADP aktiviert die Thrombozyten durch Stimulation der ADP-Rezeptoren. Der wichtigste ADP-Rezeptor (P2Y12) wird durch Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin blockiert.</i>
Thrombin Rezeptor aktivierende Peptide (TRAP) Test	<i>TRAP-6 stimuliert die Thrombin-Rezeptoren PAR1 und PAR4 auf der Thrombozyten-Oberfläche. Thrombin ist der stärkste Thrombozyten-Aktivator. Seine Wirkung wird durch ASS oder Clopidogrel nicht blockiert. Mit dem TRAP-Test ist die Wirkung von GPIIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren auch in Blutproben von mit ASS oder Clopidogrel behandelten Patienten nachweisbar.</i>

Tabelle 9: Multiplate®-Tests und deren Prinzipien nach Calatzis A⁵⁵; Vorgestellt werden in dieser Tabelle die Multiplate®-Teste und ihre Messprinzipien.

Bei der Multiplate-Analyse wird antikoaguliertes Vollblut verwendet. Vollblut stellt die physiologische Umgebung, in der die Thrombozytenfunktion in vivo stattfindet, dar. Zudem entfallen durch die Verwendung von Vollblut für in vitro Tests notwendige zeitaufwändige Zentrifugationsschritte. Die folgende Tabelle 10 zeigt die Referenzbereiche der verwendeten Multiplate®-Analyse-Parameter.

	Aspirin-(ASPI)-Test	Adenosin-diphosphat (ADP) Test	Thrombin Rezeptor aktivierende Peptide (TRAP)-Test
Aktivator	<i>Arachidonsäure</i>	<i>ADP</i>	<i>TRAP-6</i>
Finale Konzentration	<i>0,5 mmol/l</i>	<i>6,4 µmol/l</i>	<i>32 µmol/l</i>
AUC-Referenzbereich (gesunde Blutspender [AU x min])	<i>740–1360</i>	<i>530–1220</i>	<i>940–1560</i>
AUC-Zielbereich bei Aggregationshemmung mit ASS, Clopidogrel und Tirofiban [AU x min]	<i>< 300</i>	<i>< 500</i>	<i>< 300</i>

Tabelle 10: Referenzbereiche der Multiplate®-Parameter nach Calatzis A⁵⁵; Aufgelistet sind in dieser Tabelle die am Multiplate® durchgeführten Teste und die zugehörigen Referenzbereiche.

Da der Multiplate-Analyzer relativ neu ist, existieren nur wenige Publikationen zu dieser Messmethode. Weitere Studien sind daher wünschenswert.

2.7 Verwendete Substanzen zur Gerinnungsoptimierung

Je nachdem welche Störung der Hämostase vorliegt, ist es möglich das Defizit mit geeigneten Prokoagulanzien auszugleichen. Beispielsweise

- Prothrombinkomplexkonzentrat (z.B. PPSB): bei einem Mangel an Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Faktoren X, IX, VII und II)
- Thrombozytenkonzentrate: bei einer reduzierten Thrombozytenzahl
- Desmopressin: bei eingeschränkter Thromzytenfunktion
- Fibrinogen-Konzentrat: bei verminderter Fibrinogen-Konzentration
- rekombinanter FVIIa: bei nicht mit den übrigen Prokoagulanzien stillbaren Blutungen
- FXIII: bei einem Mangel an FXIII

Als Prokoagulanzien bzw. Hämotherapeutika wurden in dieser Studie folgende Substanzen eingesetzt:

- Desmopressin (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, DDAVP) (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, Minirin® Ferring, Kiel, Deutschland),
- Thrombozytenkonzentrate,
- Fibrinogen (Haemocomplettan® P1/2g CSL Behring, Marburg, Deutschland),
- FXIII (Fibrogammin®250/1250 CSL Behring, Marburg, Deutschland),
- Prothrombinkomplex-Konzentrat (Octaplex 500 IE, Octapharma, Wien, Österreich/Cofact 500 IE Sanquin, Amsterdam, Niederlande oder Cofact®)
- rekombinanter, aktivierter Faktor VII (rFVIIa) (z. B. Novoseven®),
- vWF-Konzentrat (z. B. Haemate®),
- Erythrozyten-Konzentrate,
- Tranexamsäure (z. B. Cyklokapron®),
- Antithrombin-Konzentrat (z. B. Kybernin®)
- FFP

Die Indikationen für die Verabreichung der spezifischen hämostatischen Präparate wurden durch folgende Kriterien festgelegt:

- Desmopressin: maximale Thrombozyten-Aggregation vermindert, aber $> 60\%$ des Normalwertes
- Thrombozytenkonzentrate: maximale Thrombozyten-Aggregation $\leq 60\%$ des Normalwerts
- Fibrinogen-Konzentrat: reduzierte maximale Gerinnsel-Festigkeit bei 10 min (FIBTEMA10).
- Prothrombinkomplex-Konzentrat: verlängerter EXTEMCT-Wert in der TEM
- FXIII-Konzentrat: reduzierte FXIII-Aktivität $< 60\%$
- FFP: Aufgrund des potenziellen Risikos bei einer allogenen Bluttransfusion und den Herausforderungen bei einer hochvolumigen Infusion bei kardiochirurgischen Patienten wurde FFP restriktiv verabreicht. Bei einem massiven Blutverlust mit signifikanter Hypovolämie und einer Depletion hämostatischer Faktoren, die nicht durch Prothrombinkomplex-Konzentrat ersetzbar waren, war die Transfusion von FFP indiziert. Die individuelle Dosierung erfolgte unter Berücksichtigung des Blutvolumens, des Ausmaßes des Blutverlustes und des Ausmaßes der nach dem nicht-transfusionellen Volumenersatz verbleibenden Hypovolämie.

2.7.1 Thrombozytenkonzentrate und Desmopressin

Die Mindestplättchenzahl für kleinere chirurgische Eingriffe beträgt 20/nl, 50/nl für größere chirurgische Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko und 70–100/nl für Eingriffe mit sehr hohem Blutungsrisiko¹⁰. Zu den bekannten potenziellen Nebenwirkungen von Thrombozyten-Transfusionen gehören Infektionen, Thrombosen, ein erhöhter Gebrauch von Vasopressin und eine erhöhte Mortalität⁵⁸.

Desmopressin beeinflusst die Thrombozytenfunktion, indem es die Zellen zur Entleerung von intrazellulär vorhandenen vWF-Speichern stimuliert. Die resultierende Steigerung der Thrombozytenfunktion kann über ADP [AUC] und TRAP [AUC] am Multiplate® Analyzer gemessen werden. Das Vasopressin-Analogon Desmopressin gehört zur Gruppe der Antidiuretika. Es wird hauptsächlich zur Behandlung des zentralen Diabetes insipidus eingesetzt. Weiter fördert es die Ausschüttung von FVIII aus den α -Granula der Thrombozyten und wird daher in der Kardiochirurgie zur Verbesserung der thrombozytären Funktion verwendet. Aufgrund seiner anti-diuretischen Wirksamkeit ist Desmopressin bei zu einer Flüssigkeitsretention im Körper führenden Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Nierenfunktionsstörungen) kontraindiziert.

2.7.2 Fibrinogen und FXIII

Laut einer Studie von Inaba et al.⁵⁹ weisen 51,9 % der Patienten, die an den Folgen eines akuten Traumas versterben, einen kritisch niedrigen Fibrinogen-Spiegel von $\leq 1\text{g/L}$ auf; lediglich 18,1 % dieser Patienten zeigten einen normalen Fibrinogen-Spiegel von $\geq 1,8\text{ g/L}$ ⁵⁹. Fibrinogen ist der erste Gerinnungsfaktor, der bei einer Verdünnungs-, Verbrauchs- oder Mangelkoagulopathie abnimmt⁴. Laut einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, prospektiven Studie in der Aortenchirurgie von Rahe-Meyer et al.⁶⁰ reduziert eine auf der Rotations-TEM (ROTEM, FIBTEM®) basierende Erstlinientherapie mit Fibrinogen-Konzentraten nicht-chirurgische Blutungen wirksamer als Placebo, vier FFP oder zwei Thrombozytenkonzentrate⁶⁰.

Bislang fehlen Hinweise, dass die zielgerichtete Substitution von Fibrinogen zur Korrektur eines Fibrinogen-Mangels im Rahmen einer Blutstillung mit einem höheren Thrombose-Risiko verbunden ist⁶¹.

Die Querschnittsleitlinien der deutschen Bundesärztekammer empfehlen eine Substitution von FXIII bei hämorrhagischer Diathese oder Wundheilungsstörungen, die auf einen FXIII-

Mangel zurückzuführen sind ¹⁰. Die Dosierung variiert von 10–35 IE/kg Körpergewicht. Ziel ist es, einen FXIII-Spiegel von mindestens 50–60 % zu erreichen ^{10,62}.

2.7.3 Prothrombinkomplex-Konzentrat (pcc)

Ein schwerer Mangel an Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Gerinnungszeit EXTEMCT > 80 s oder Quick < 25 %) kann mit Prothrombinkomplex-Konzentrat in einer Dosierung von 20–30 IE/kg Körpergewicht schnell korrigiert werden ^{10,63}.

2.7.4 Tranexamsäure

Tranexamsäure (Cyklokapron Pfizer Pharma, Münster, Deutschland) wurde zu OP-Beginn prophylaktisch verabreicht. Nach einer intravenösen Bolusinjektion von 10 mg/kg erfolgte eine kontinuierliche Infusion mit einer Rate von 8 mg/kg/h. Der kardiopulmonale Bypass wurde mit einem weiteren Bolus von 10 mg/kg geprämt. Nach der Heparin-Umkehr mit Protamin wurden eine Azidose, Hypokalzämie und Hypothermie vor der Verabreichung spezifischer hämostatischer Mittel konsequent behandelt.

2.7.5 Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa)

Patienten, die trotz Substitution mit spezifischen hämostatischen Präparaten refraktäre Blutungen entwickelten, erhielten eine einmalige Gabe von sehr niedrig dosiertem rFVIIa (vld-rFVIIa \leq 20 µg/kg KG). rFVIIa wird zunehmend für die Off-label-Behandlung von Refraktärblutungen eingesetzt, die Sicherheit dieses Vorgehens wird jedoch kontrovers diskutiert.

Die Verstärkung der Thrombin-Bildung durch rFVIIa hat verschiedene Effekte. Dazu zählen die Verbesserung der Thrombozyten-Adhäsion, -Aggregation und prokoagulatorischen Funktion, die beschleunigte Fibrin-Bildung, die Verbesserung der Fibrin-Struktur, die Resistenz gegen Fibrinolyse und die Beschleunigung des initialen Wundheilungsprozesses ⁶⁴. Dies ist jedoch nur möglich, wenn Substrate wie Thrombin, funktionelle Thrombozyten, Fibrinogen und FXIII ausreichend vorhanden sind. Daher ist der Ausgleich von Substratdefiziten entscheidend für die Wirksamkeit von rFVIIa ⁶⁵.

2.7.6 Fresh Frozen Plasma (FFP)

Wegen der nahezu unwirksamen Gerinnungspotenz und möglicher Nebenwirkungen wird FFP für die meisten Blutungssituationen nicht empfohlen ¹⁷. Indikationen für den Einsatz von FFP sind komplexe Koagulopathien (z. B. leberinsuffiziente Patienten, mit Verminderung

aller Gerinnungsfaktoren) oder die Substitution von Gerinnungsfaktoren, für die noch keine Faktorkonzentrate existieren (z.B. FV oder FXI) ^{4,10}. Aufgrund der reduzierten Gerinnungseffektivität sollte FFP nach den Richtlinien den Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie (ESA) nicht bei einem INR < 2,0 verabreicht werden ³. Bekannte Nebenwirkungen von FFP sind transfusionsbedingte Kreislaufüberlastung (TACO), Zitrat-Intoxikation, Hypothermien und transfusionsbedingte akute Lungenschäden (TRALI).

Im Vergleich zum FFP stehen Faktorenkonzentrate schneller zur Verfügung und zeichnen sich durch eine geringere Gefahr einer Volumenbelastung aus. Zudem ist mit Einzelfaktorenkonzentraten eine spezifischere Therapie zur Blutungsreduktion möglich.

3 Ergebnisse

3.1 Laborparameter nach Substitutionsgruppen

3.1.1 Thrombozytenfunktion und -Anzahl – Δ ADP, Δ TRAP und CCI

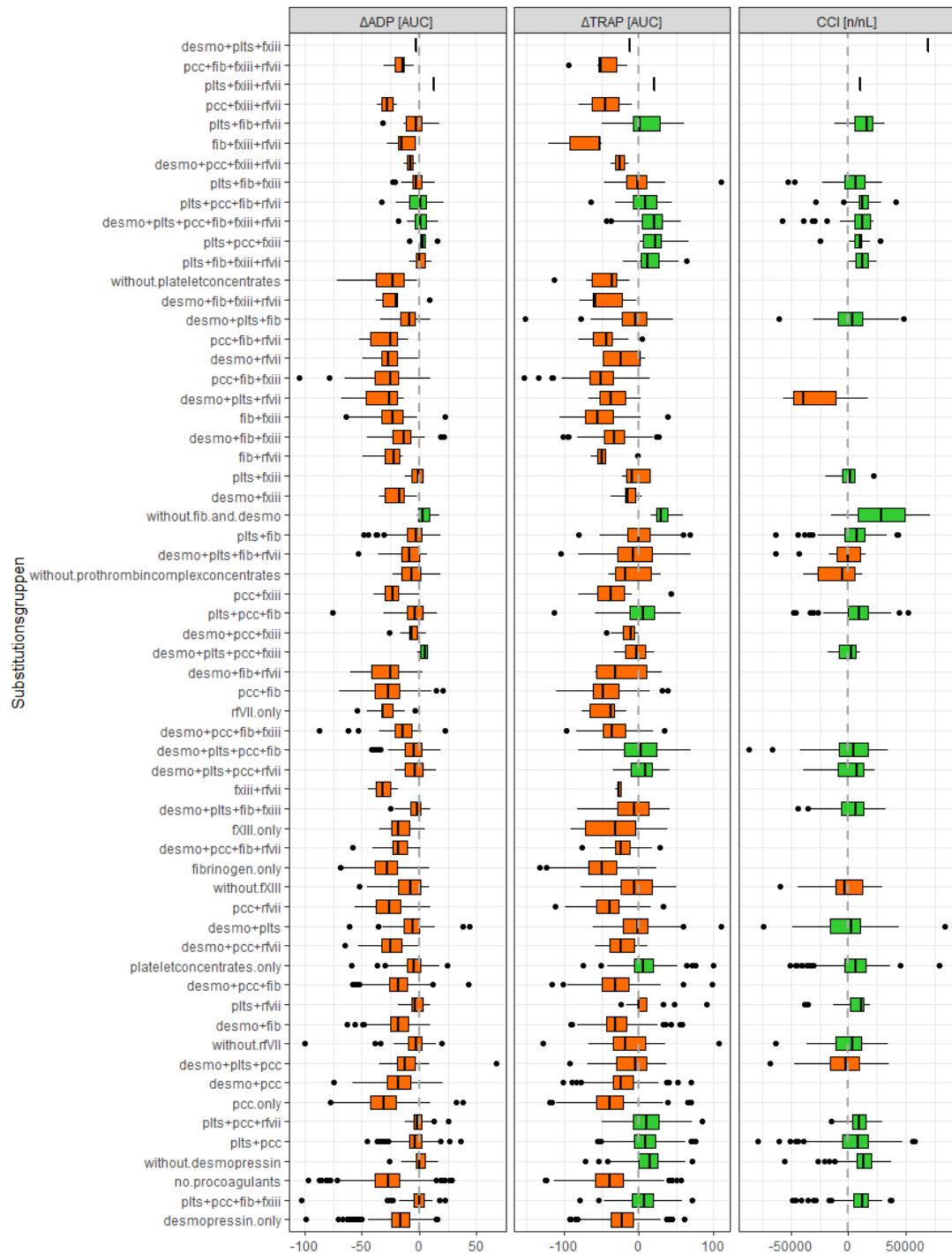


Abb. 2: Thrombozytenfunktion und Corrected Count Increment (CCI) in Abhängigkeit von der Prokoagulanzenkombination; Die Abbildung zeigt den Verlauf der Thrombozytenfunktion (Δ ADP[AUC] und Δ TRAP[AUC]) und der Thrombozytenzahl (CCI) über die Differenz zum Zeitpunkt der Reperfusion (vProtamin) und bei der ersten Nachsubstitution (nS1)

Bei der impedanzaggregometrisch gemessenen Thrombozytenfunktion (Abbildung 2) lagen die Mediane der Δ ADP- und der Δ TRAP-Werte bei den meisten Substitutionsgruppen unter 0. Vor dem Hintergrund bestehender kardiovaskulärer Vorerkrankungen der Patienten wurde bei der Substitution lediglich eine ausreichende Blutstillung und keine drastische Steigerung der Thrombozytenfunktion angestrebt („*Quantum opus est et quantum satis est*“, Übersetzung: „so wenig wie möglich, so viel wie nötig“). Damit wurde die erste Substitution so dimensioniert, dass die ADP- und TRAP-Werte zum Zeitpunkt nS1 bei den meisten Patienten nicht höher lagen als in der Reperfusionsphase bzw. bei OP-Ende. Auffällig war, dass die wenigen Substitutionsgruppen, bei denen die Mediane für Δ ADP und Δ TRAP über 0 lagen, Thrombozytenkonzentrate erhielten. Anders als bei der Thrombozytenfunktion lag die Thrombozytenzahl (CCI) zum Zeitpunkt nS1 bei den meisten Patienten höher als zum Zeitpunkt vProtamin (siehe Abbildung 2).

3.1.2 Verbrauch plasmatischer Gerinnungsfaktoren – Δ FIBTEMA10 und Δ EXTEMCT

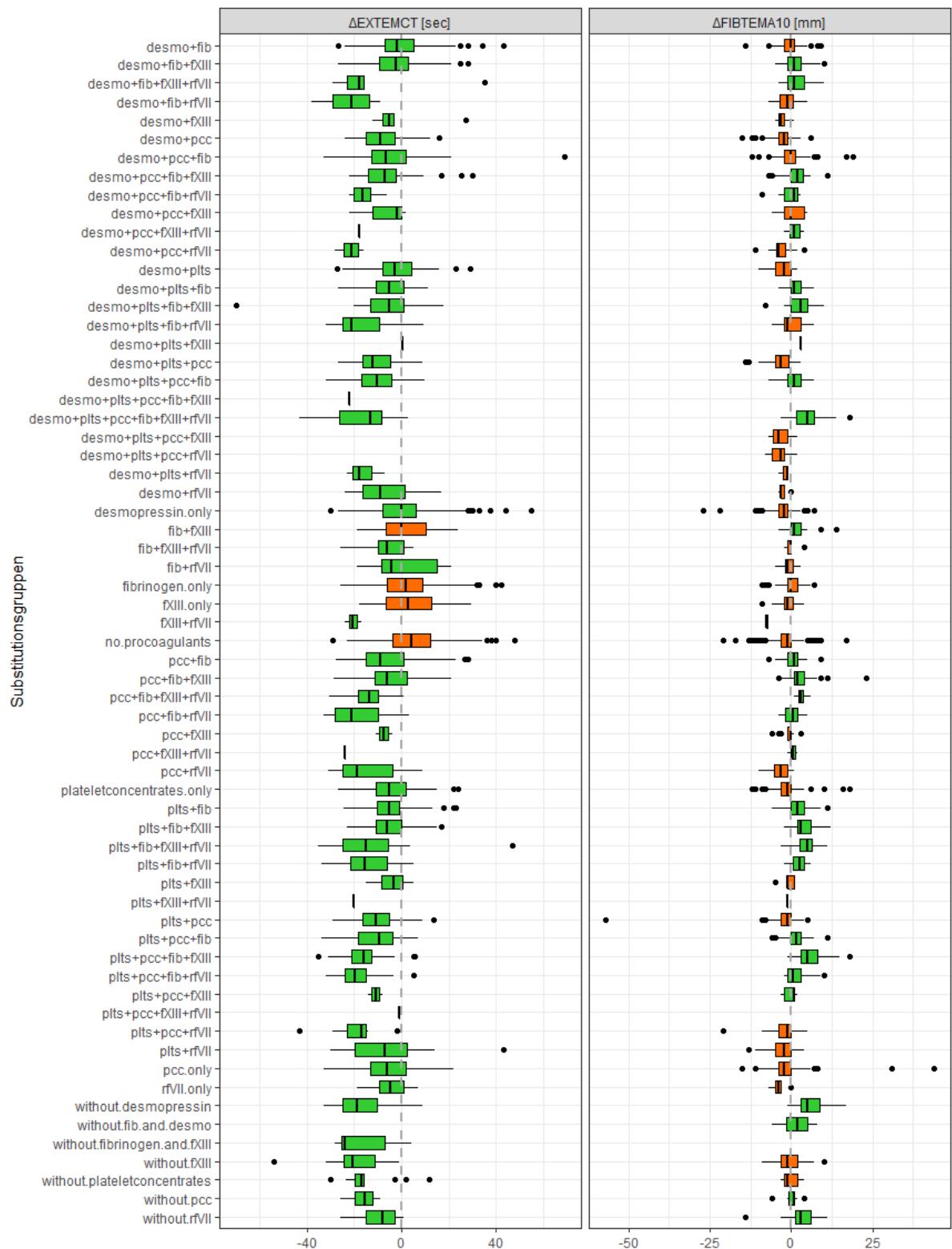


Abb. 3: Thrombelastometrische Befunde Δ FIBTEMA10[mm] (rot: Median < 0, grün: Median >0) und Δ EXTEMCT[sec] (grün: Median <0, rot: Median >0) über alle Substitutionsgruppen; Die Abbildung zeigt den Verlauf der plasmatischen Gerinnung über die Differenz zum Zeitpunkt der Reperfusion (vProtamin) und bei der ersten Nachsubstitution (nS1)

Beim Vergleich der Δ EXTEMCT-Werte der Substitutionsgruppen (siehe Abbildung 3) fiel auf, dass nicht nur Patienten, die mit Prothrombinkomplex-Konzentraten (*pcc*) oder rFVIIa substituiert wurden, eine deutliche Verkürzung der EXTEMCT-Zeit zeigten, sondern auch Patienten, die Thrombozytenkonzentrate erhielten. Dieser Effekt ist beim Vergleich der Patienten, die nur eine oder keine prokoagulativ aktive Substanz erhielten, ebenfalls erkennbar (siehe Kapitel 3.2.3, Abb. 7B).

Eine Analyse des Δ FIBTEMA10 in den Substitutionsgruppen ergab, dass die meisten Patienten mit Δ FIBTEMA10-Medianwerten > 0 Fibrinogen erhalten hatten (siehe Abbildung 3).

3.1.3 Δ FXIII und Fibrinolyse-Aktivität (Δ DDimere)

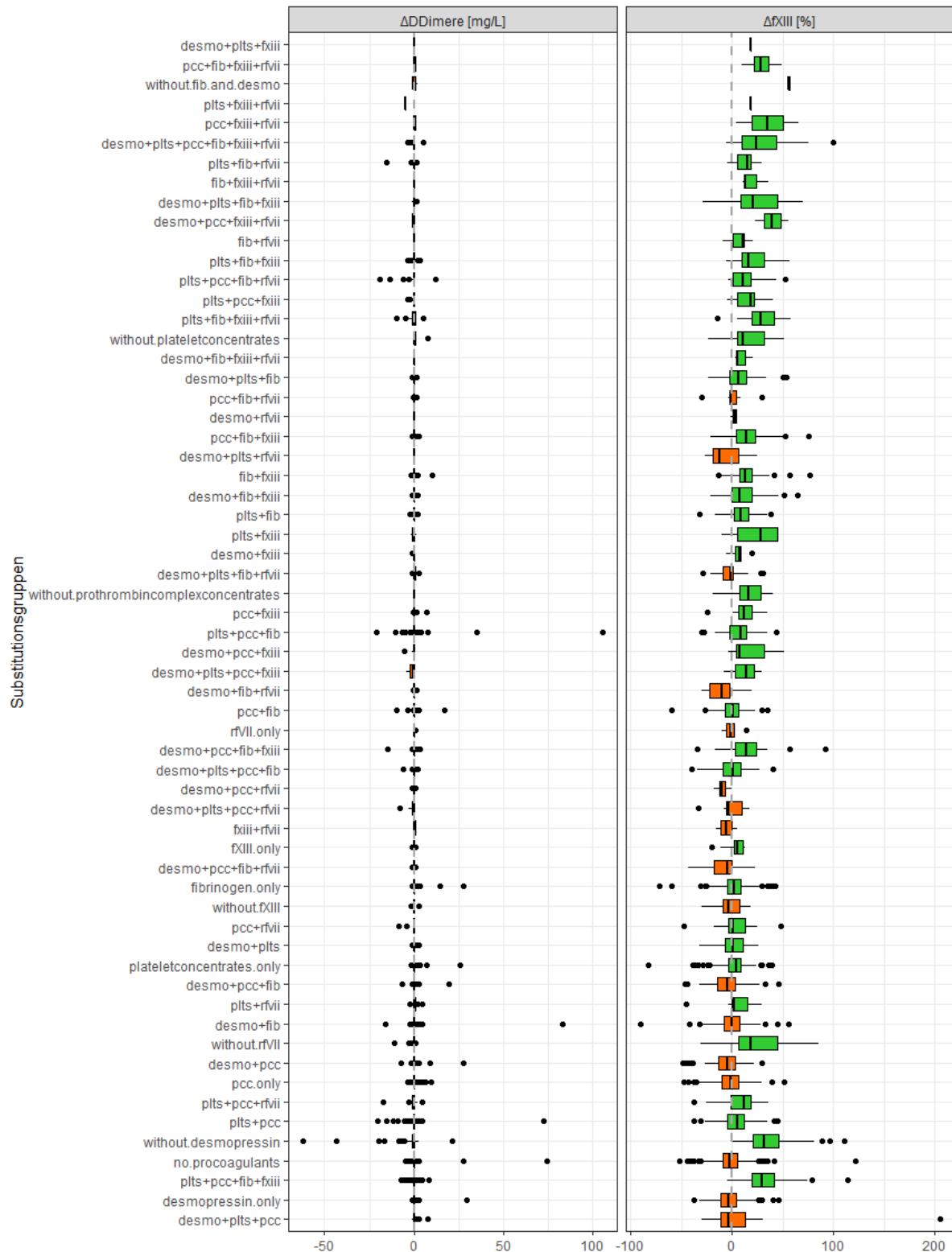


Abb. 4: Konventionelle Gerinnungsparameter Δ DDimere und Δ FXIII über alle Substitutionsgruppen;

Abgebildet ist der Verlauf der Fibrinolyseaktivität (Δ DDimer-Wert[mg/L]) sowie der FXIII-Aktivität [%] über die Differenz zum Zeitpunkt der Reperfusion (vProtamin) und bei der ersten Nachsubstitution (nS1)

Der Median des Δ DDimer-Wertes lag bei den meisten Substitutionsgruppen nahe 0 (siehe Abbildung 4).

Die meisten Patienten mit einem Δ FXIII-Medianwert > 0 hatten FXIII-Konzentrat (Fibrogammin®) und/oder Thrombozytenkonzentrate erhalten. Dieser Befund lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Thrombozyten in ihrem Zytoplasma FXIII enthalten⁶⁶.

3.2 Laborparameter – Substitution von einem vs. keinem Prokoagulanz

3.2.1 Thrombozytenfunktion – Δ ADP, Δ TRAP

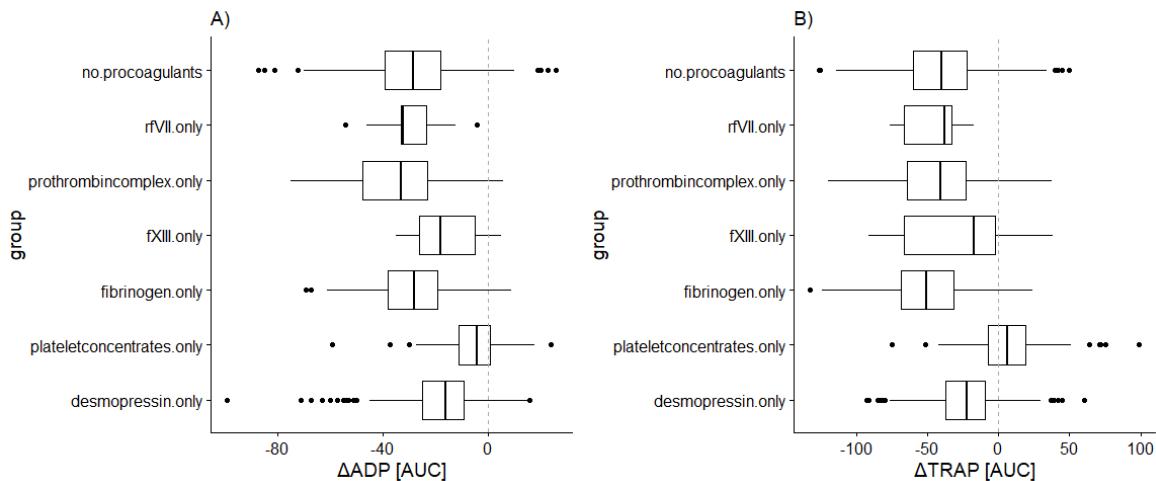


Abb. 5: Impedanzaggregometrische Befunde bei Substitution von nur einem Prokoagulanz (xxx.only) oder keinem Prokoagulanz (no.procoagulants); A) Δ ADP, B) Δ TRAP; Die Abbildung zeigt den Verlauf der Thrombozytenfunktion anhand der Δ TRAP[AUC] und Δ ADP[AUC] -Werte bei Substitution von nur einem Prokoagulanz oder keinem Proagulanz

Bei der Substitution von nur einem Prokoagulanz oder keinem Prokoagulanz zeigte die impedanzaggregometrische Analyse der Thrombozytenfunktion (Abbildung 5), dass Patienten, die nur Thrombozytenkonzentrate erhalten hatten (*plateletconcentrates.only*), verglichen mit Patienten, die andere Prokoagulanzien bekamen, den stärksten ADP- und TRAP-Anstieg und damit den geringsten Abfall der Thrombozytenfunktion aufwiesen. Der Effekt war bei den Δ TRAP-Werten besser erkennbar als bei den Δ ADP-Werten (siehe Abbildung 5B). Bei der Verbesserung der Thrombozytenfunktion lagen Patienten, die nur Desmopressin (*desmopressin.only*) erhielten, an zweiter Stelle.

3.2.2 Thrombozytenzahl

Da sich der CCI (*Corrected Count Increment*) nur bei Patienten berechnen lässt, die Thrombozytenkonzentrate erhalten haben, war ein Vergleich des CCI bei Patienten, die nur

ein Prokoagulanz erhalten hatten, nicht möglich. Daher wurde für diese Patienten die Differenz der Thrombozytenzahl verglichen, obwohl dieser Parameter im Vergleich zum CCI eine geringere Aussagekraft besitzt (siehe Abbildung 6). Eine Angabe der absoluten Thrombozytenzahl nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten berücksichtigt nicht die Körperoberfläche und somit nicht das Plasmavolumen des Patienten.

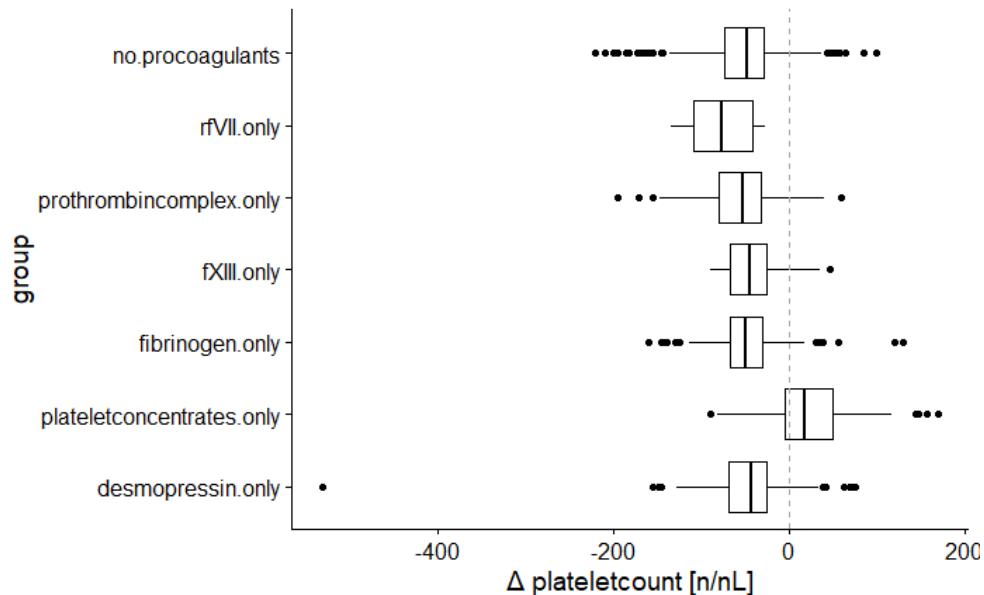


Abb. 6: Differenz der Thrombozytenzahl (Δ plateletcount) bei den Substitutionsgruppen mit einem oder keinem Prokoagulanz; Abgebildet ist der Verlauf der Thrombozytenzahl als Differenz der absoluten Thrombozytenzahl zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei Substitution von nur einem Prokoagulanz oder keinem Proagulanz

3.2.3 Verbrauch plasmatischer Gerinnungsfaktoren – Δ FIBTEMA10 und Δ EXTEMCT

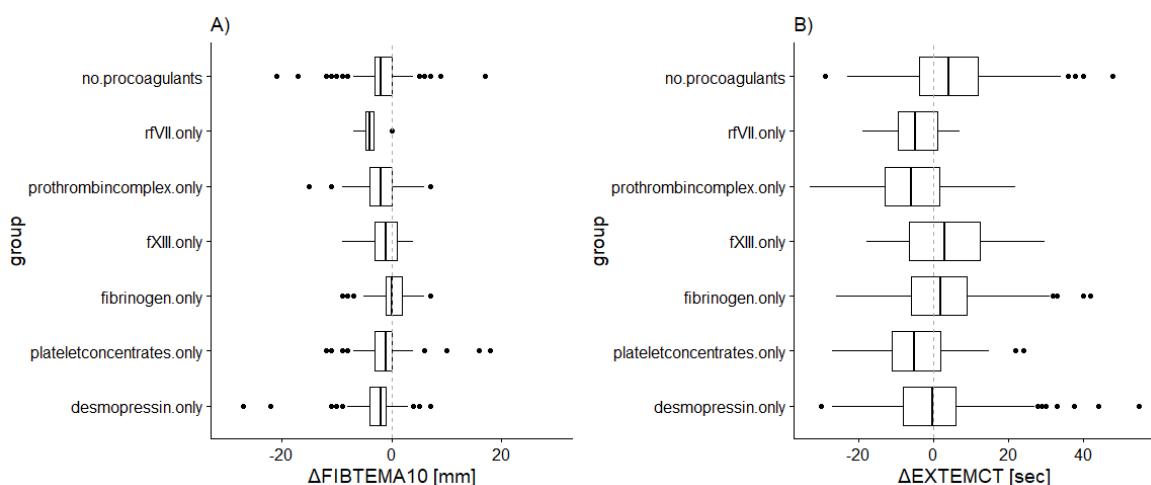


Abb. 7: Thrombelastometrische Befunde bei Substitution von nur einem oder keinem Prokoagulanz, A) Δ FIBTEMA10, B) Δ EXTEMCT; Die Abbildung zeigt den Verlauf der plasmatischen Gerinnung andhand der Δ FIBTEMA10 und Δ EXTEMCT-Werte bei Substitution von nur einem Prokoagulanz oder keinem Proagulanz

Den höchsten FIBTEMA10-Anstieg zeigten die Patienten, bei denen ausschließlich Fibrinogen substituiert wurde (siehe Abbildung 7A). Beim Vergleich der Δ EXTEMCT-Werte zeigten Patienten, die nur rFVIIa, Prothrombinkomplex- oder Thrombozytenkonzentrate erhielten, die stärkste Verkürzung der EXTEMCT-Zeit (siehe Abbildung 7B).

3.2.4 Δ FXIII und Fibrinolyse-Aktivität (Δ DDimere)

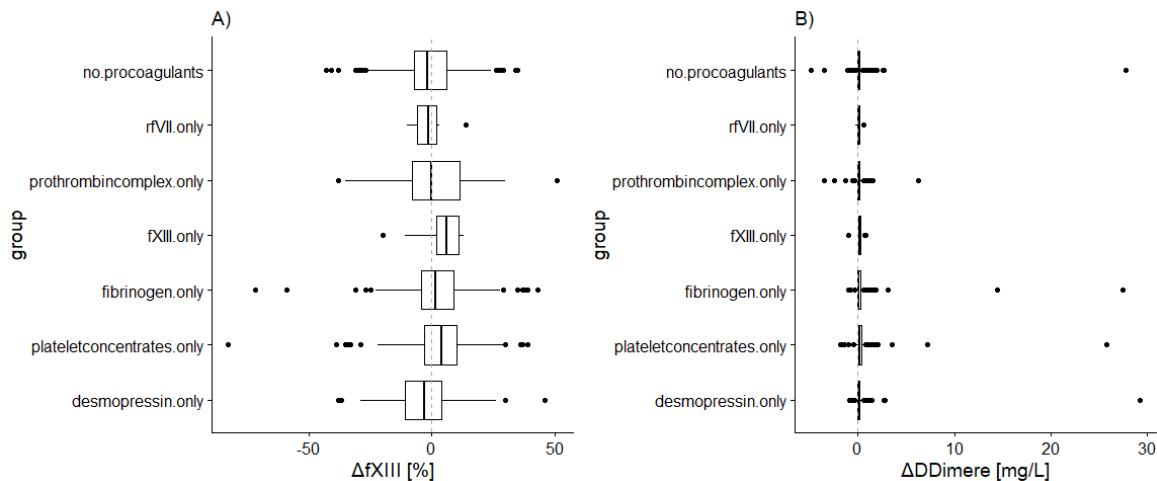


Abb. 8: Konventionelle Parameter bei Substitution von nur einem oder keinem Prokoagulanz; A) Δ FXIII, B) Δ DDimere; Abgebildet ist der Verlauf der FXIII-Aktivität (Δ FXIII) sowie der Fibrinolyseaktivität (Δ DDimere) bei Substitution von nur einem Prokoagulanz oder keinem Proagulanz

Beim Vergleich der Gruppen, die nur ein oder kein Prokoagulanz erhielten, war besser als beim Vergleich aller Substitutionsgruppen (siehe Abbildung 4) erkennbar, dass Patienten, die nur FXIII-Konzentrat oder nur Thrombozytenkonzentrate erhielten, die höchsten Δ FXIII-Werte aufwiesen (siehe Abbildung 8). Die Δ DDimere-Werte waren in allen Prokoagulanzien-Gruppen vergleichbar. Dies ist vermutlich, wie bereits erwähnt, auf die intraoperative Substitution von Tranexamsäure zurückzuführen.

3.3 Desmopressin-Substitution

Insgesamt erhielten 1734 Patienten Desmopressin. Am häufigsten wurde ausschließlich Desmopressin allein (*desmopressin.only*, n= 397) substituiert und am seltensten eine Kombination aus Desmopressin + Thrombozytenkonzentrate + FXIII (*desmo+plts+FXIII*, n= 1) (siehe Tabelle 11). Auch die Kombinationen Desmopressin + FXIIIa (n=7) oder Desmopressin + rFVIIa (n=5) wurden selten verabreicht, was bei der Auswertung berücksichtigt werden sollte.

Untersucht wurde die ADP bzw. TRAP-Veränderung über die Zeit bei verschiedenen Kombinationen aus Desmopressin und anderen Prokoagulanzien bzw. nach alleiniger Desmopressin-Gabe, ohne Prokoagulanzien-Gabe oder Gabe aller Prokoagulanzien außer Desmopressin. Weiter wurde der Effekt verschiedener Desmopressin-Dosen in diesen Gruppen analysiert.

3.3.1 Effekt der Desmopressin-Substitution auf ADP

Der AUC-Mittelwert des Δ ADP lag in allen Substitutionsgruppen mit Desmopressin bei $-13,60 \pm 13,67$ und der Median bei -12,16 (siehe Tabelle 11).

Gruppe	Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	Standardabweichung
<i>desmo+plts+FXIII</i>	1	-3,00	-3,00	NaN
<i>desmo+pcc+FXIII+rFVIIa</i>	2	-8,00	-8,00	7,07
<i>desmo+plts+pcc+FXIII</i>	3	3,67	5,00	5,13
<i>desmo+plts+rFVIIa</i>	4	-35,67	-26,00	28,75
<i>desmo+fib+FXIII+rFVIIa</i>	5	-20,00	-20,00	18,10
<i>desmo+rFVIIa</i>	5	-25,79	-26,58	19,66
<i>desmo+FXIII</i>	7	-19,86	-17,00	12,24
<i>desmo+pcc+FXIII</i>	10	-7,33	-7,00	9,49
<i>without.pcc</i>	10	-5,78	-6,88	12,76
<i>desmo+plts+pcc+rFVIIa</i>	14	-3,67	-4,00	11,29
<i>desmo+fib+rFVIIa</i>	15	-27,07	-25,00	18,70
<i>without.plateletconcentrates</i>	15	-26,18	-23,00	19,69
<i>desmo+pcc+rFVIIa</i>	16	-25,72	-25,50	16,57

<i>desmo+plts+fib+rFVIIa</i>	17	-10,36	-8,18	15,26
<i>desmo+pcc+fib+rFVIIa</i>	22	-18,99	-18,00	13,42
<i>desmo+plts+fib+FXIII</i>	26	-4,48	-2,00	8,64
<i>without.FXIII</i>	29	-11,34	-8,00	15,63
<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII+rFVIIa</i>	37	0,65	1,11	8,48
<i>without.rFVIIa</i>	46	-6,48	-2,85	18,04
<i>desmo+plts+pcc</i>	52	-10,57	-12,00	15,67
<i>desmo+plts+pcc+fib</i>	57	-7,24	-5,00	14,06
<i>desmo+plts+fib</i>	64	-9,92	-8,00	9,95
<i>desmo+plts</i>	71	-7,40	-5,34	15,56
<i>desmo+fib+FXIII</i>	76	-14,77	-13,50	12,04
<i>desmo+pcc+fib+FXIII</i>	80	-15,72	-14,00	15,73
<i>desmo+pcc+fib</i>	171	-19,52	-18,00	14,34
<i>desmo+pcc</i>	206	-18,08	-18,00	14,18
<i>desmo+fib</i>	276	-18,61	-18,00	11,98
<i>desmopressin.only</i>	397	-17,02	-16,00	14,04
	Σ1734	Ø-13,60	Ø-12,16	Ø13,67
<i>no.procoagulants</i>	950	-28,29	-27,00	17,39
<i>without.desmopressin</i>	66	1,23	0,00	7,11
<i>without.fib.and.desmo</i>	4	5,50	3,00	9,00

Tabelle 11: Deskriptive Statistik, ΔADP nach- oder ohne Substitution von Desmopressin in Kombination mit anderen Prokoagulanzien; desmo: Desmopressin; plts: Thrombozytenkonzentrate; fib: Fibrinogen; FXIII: FXIII-Konzentrat (Fibrogammin®); pcc: Prothrominkomplex-Konzentrat; rFVIIa: Rekombinanter aktiverter Faktor VII (Novoseven®), desmopressin.only: nur Desmopressin, without.desmopressin: alle Prokoagulanzien außer Desmopressin, without.fib.and.desmo: alle Prokoagulanzien außer Desmopressin und Fibrinogen, no.procoagulants: keine Prokoagulanzien

Abbildung 9 zeigt die Differenz der ADP-Werte (ΔADP) zwischen der Einleitungsprobe und der ersten Nachsubstitution (nS1) bei den Prokoagulanzien-Kombinationen Desmopressin + Fibrinogen, Desmopressin + FXIIIa, Desmopressin + Prothrominkomplex-Konzentrat, Desmopressin + Thrombozytenkonzentrate, Desmopressin + rFVIIa sowie Desmopressin allein. Berücksichtigt wurden nur Patienten, bei denen das Intervall zwischen Einleitungsprobe und erster Nachsubstitution 0–250 min betrug. Da die Kombinationen

Desmopressin + FXIII und Desmopressin + rFVIIa nur selten verabreicht wurden ($n < 30$), gingen diese Patienten nicht in die spätere Auswertung ein. Die beste Korrelation zu ΔADP zeigte die Kombination Desmopressin + Thrombozytenkonzentrate (*desmo+plts*) mit einem Bestimmtheitsmaß $R^2 = 4,4\%$. Doch dieser Wert war für verwertbare Aussagen zu niedrig. Insgesamt war in allen Substitutionsgruppen eine hohe Variabilität und ein niedriges Bestimmtheitsmaß ($R^2 < 1$) erkennbar. Daher war die Aussagekraft der Regressionsgleichungen begrenzt.

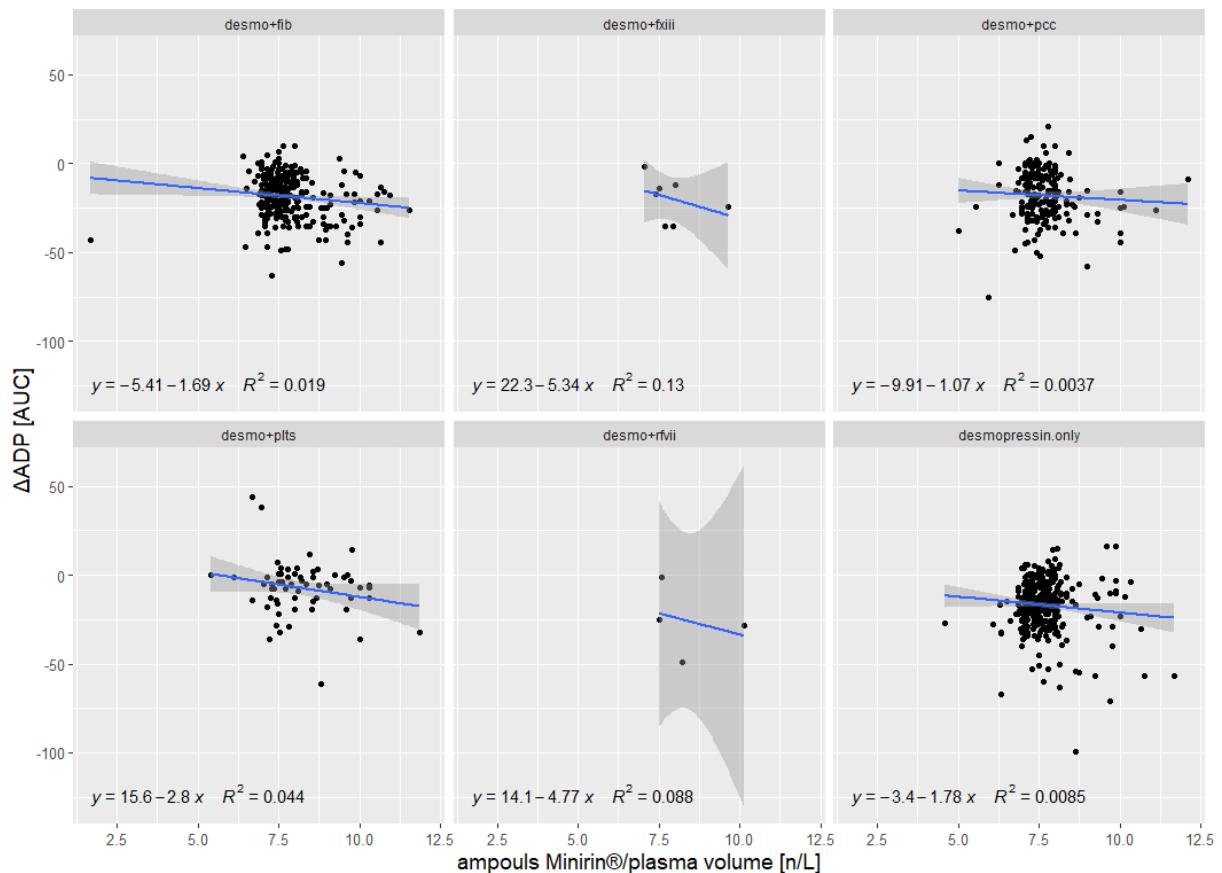


Abb. 9: ΔADP [AUC] nach Desmopressin-Substitution in Abhängigkeit von der Desmopressin-Dosis;
 desmo= Desmopressin, fib= Fibrinogen, pcc= Prothrombinkomplex-Konzentrat, plts= Thrombozytenkonzentrate; Verlauf der ADP-basierten Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei Substitution von Desmopressin allein oder mit einem weiteren Prokoagulanz als Regressionsanalyse

Im Anschluss wurden auch die Δ ADP-Mediane in den Gruppen mit den verschiedenen Desmopressin-Kombinationen verglichen (siehe Abbildung 10).

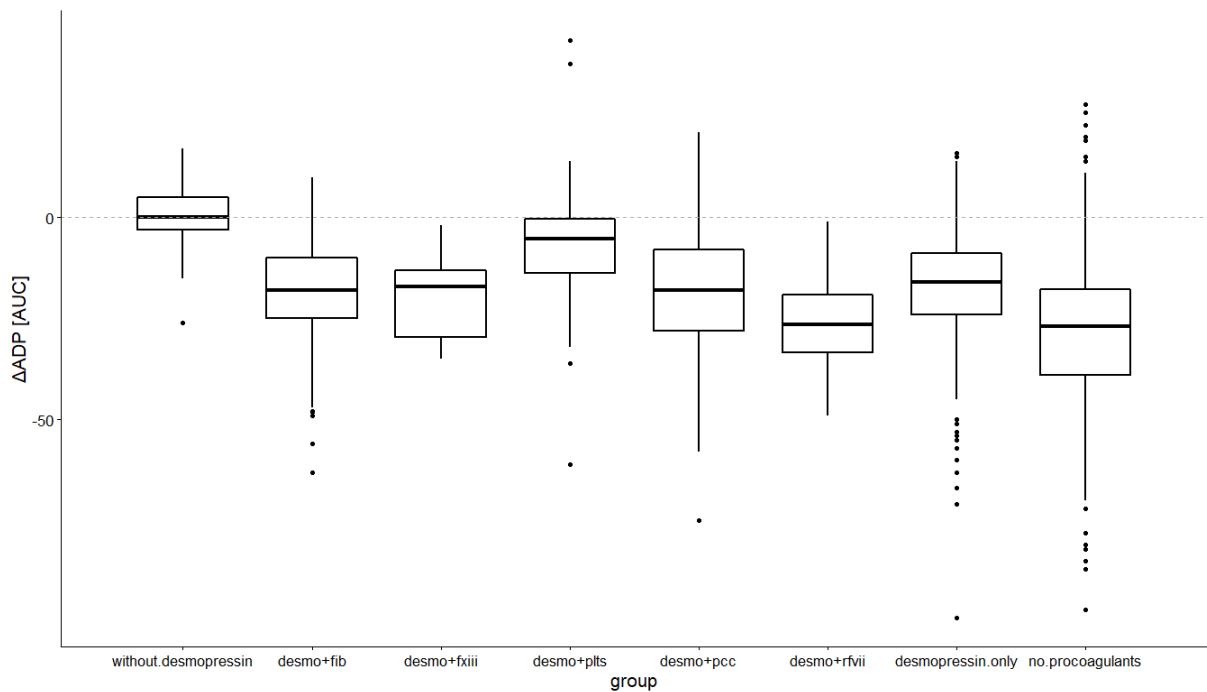


Abb. 10: Vergleich des Median- Δ ADP nach oder ohne Desmopressin-Substitution; Verlauf der ADP-basierten Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) im Medianvergleich bei Substitution von keinen Prokoagulanzien (no.procoagulants), alle Prokoagulanzien außer Desmopressin (without.desmopressin), Desmopressin allein (desmopressin.only) oder mit einem weiteren Prokoagulanz

In der vorliegenden Studie erhielten nur Patienten mit einem Abfall der Thrombozytenfunktion bei der Reperfusion bzw. beim OP-Ende (Zeitpunkt: vProtamin) Desmopressin. Bei Patienten, denen alle Prokoagulanzien außer Desmopressin (*without.desmopressin*) verabreicht wurde, war der ADP-Abfall gering (siehe Abbildung 10). Diese Patienten hatten wie Patienten der Gruppe *no.procoagulants* aufgrund des Fehlens eines relevanten Abfalls der Thrombozytenfunktion zum Zeitpunkt vProtamin kein Desmopressin erhalten (Abbildung 10). Jedoch hatte die Subgruppe *without.desmopressin* anders als die Subgruppe *no.procoagulants* Thrombozytenkonzentrate erhalten. Dieser Unterschied erklärt möglicherweise den fehlenden Abfall der Thrombozytenfunktion in der Subgruppe *without.desmopressin*. In den Subgruppen, welche Desmopressin erhalten hatten, kam es bei der Kombination Desmopressin + Thrombozytenkonzentrate (*desmo+plts*) zum geringsten ADP-Abfall.

Streuung um den Median			Streuung um den Mittelwert		
	Df	F-Wert		Df	F-Wert
Gruppe	7	11,183	$6,529e^{-14}***$	7	11,254
	1742			1742	$5,218e^{-14}***$

Signifikanz-Kategorien: 0 ‘***’ 0,001 ‘**’ 0,01 ‘*’ 0,05 ‘.’ 0,1 ‘.’ 1

Tabelle 12: Ergebnisse des Levene-Tests zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen, ΔADP bei Desmopressin-Subgruppen; Df: Freiheitsgrade, Pr(>F): Wahrscheinlichkeit (*probability*); Der Levene-Test zeigt, dass die Desmopressin-Subgruppen bezüglich ihrer Varianzen in den ΔADP -Werten sich signifikant voneinander unterscheiden (Signifikanz-Kategorie $< 0,05$).

Weder bei der Streuung um den Median noch um den Mittelwert zeigte sich zwischen den Subgruppen eine Homogenität (siehe Tabelle 12). Somit lag zwischen den Desmopressin-Subgruppen keine Homogenität der Varianzen vor. Daher wurde der Kruskal-Wallis Rangsummentest genutzt, um potenzielle Unterschiede beim ΔADP zwischen den Subgruppen zu detektieren. Der Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Desmopressin-Subgruppen:

Kruskal-Wallis Chi-Quadrat = 360,07, df = 7, p-Wert $< 2,2e^{-16}$

Im Paarvergleich nach Wilcoxon konnte ermittelt werden welche Subgruppen sich signifikant von den anderen Subgruppen unterschieden (siehe Tabelle 13).

	<i>desmo</i> + <i>fib</i>	<i>desmo</i> + <i>FXIII</i>	<i>desmo</i> + <i>pcc</i>	<i>desmo</i> + <i>plts</i>	<i>desmo</i> + <i>rfVIIa</i>	<i>desmo.</i> <i>only</i>	<i>no.</i> <i>procoagulants</i>
<i>desmo+FXIII</i>	0,79887	-	-	-	-	-	-
<i>desmo+pcc</i>	0,75132	0,75129	-	-	-	-	-
<i>desmo+plts</i>	$3,5e^{-09}$	0,04029	$6,7e^{-07}$	-	-	-	-
<i>desmo+rfVIIa</i>	0,43249	0,74181	0,44602	0,12848	-	-	-
<i>desmopressin.only</i>	0,07863	0,55024	0,28989	$6,7e^{-07}$	0,36159	-	-
<i>no.procoagulants</i>	$< 2e^{-16}$	0,22944	$6,3e^{-14}$	$< 2e^{-16}$	0,88430	$< 2e^{-16}$	-
<i>without.desmopressin</i>	$< 2e^{-16}$	0,00029	$< 2e^{-16}$	$2,3e^{-06}$	0,01310	$< 2e^{-16}$	$< 2e^{-16}$

Methode zur Anpassung des p-Werts: Benjamini-Hochberg

Tabelle 13: Paarvergleich des ΔADP nach Wilcoxon, rot hinterlegte Felder: statistisch signifikant unterschiedlich im ΔADP ; Im Paarvergleich nach Wilcoxon wurden die Desmopressin-Subgruppen bezüglich ΔADP paarweise miteinander verglichen. Dabei zeigt sich, dass die Subgruppe, welche alle Prokoagulanzien außer Desmopressin (*without.desmopressin*) erhalten hat, sich signifikant ($p < 0,05$) von allen anderen Subgruppen unterscheidet.

Die Δ ADP-Werte der Patienten, die alle Prokoagulanzien außer Desmopressin (*without.desmopressin*) erhielten, unterschieden sich signifikant von den Werten anderer Subgruppen (siehe Tabelle 13). Diese Patienten hatten eine ausreichende Thrombozytenfunktion bei OP-Ende (Zeitpunkt: vProtamin), so dass sie kein Desmopressin erhielten. Auch die Δ ADP-Werte der Subgruppen *desmo+plts* (Desmopressin + Thrombozytenkonzentrate), *desmopressin.only* (nur Desmopressin) und *no.procoagulants* (keine Prokoagulanzien) zeigten signifikante Unterschiede zu den Werten anderer Subgruppen. Insbesondere bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen *no.procoagulants* und *desmopressin.only*.

Der Mittelwertvergleich mit dem Welch two-sample t-Test ergab ebenfalls einen signifikanten Unterschied der Δ ADP-Werte zwischen den Subgruppen *desmopressin.only* und *no.procoagulants*:

Welch Two Sample t-test: $t = 11,739$, $df = 842,77$, p-Wert $< 2.2e^{-16}$ (95 % Konfidenzintervall: [9,386747; 13,156098], Stichprobenschätzungen – Mittelwerte: Δ ADP-*desmopressin.only*: -17,02084, Δ ADP-*no.procoagulants*: -28,29227).

Damit hatte die Desmopressin-Dosis einen signifikanten Effekt auf das laborchemisch gemessene ADP.

Abbildung 11 stellt das Δ ADP [AUC] in Abhängigkeit von der Desmopressin-Gabe dar. Die hohe Variabilität bezüglich der Δ ADP-Werte nach Desmopressin-Gabe (niedriges Bestimmtheitsmaß (R^2)) erlaubt keine exakte Vorhersage der laborchemischen Δ ADP-Werte nach Desmopressin-Gabe.

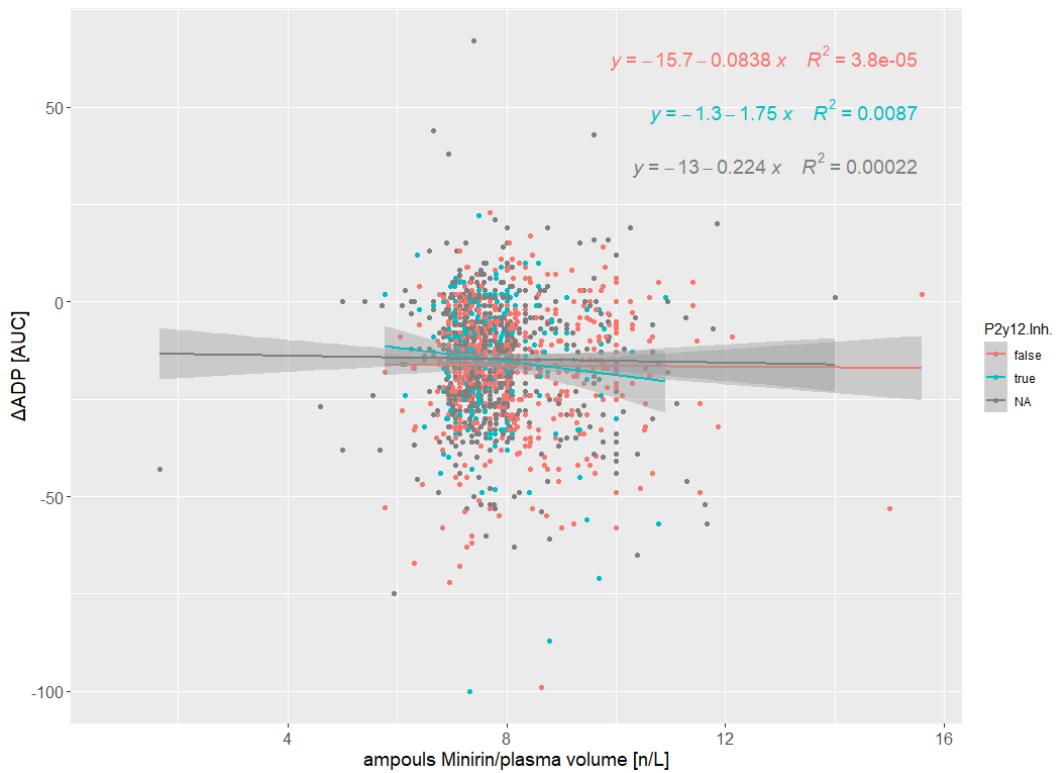


Abb. 11: ΔADP in Abhängigkeit von der Desmopressin-Dosierung; P2Y12.Inh.: P2Y12-Inhibitoren, *false*: keine Vormedikation mit P2Y12-Inhibitoren, *true*: Vormedikation mit P2Y12-Inhibitoren, NA: Angabe nicht vorhanden; Verlauf der ADP-basierten Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei allen Patienten, die Desmopressin erhalten haben, als Regressionsanalyse

3.3.2 Effekt der Desmopressin-Substitution auf TRAP

Der AUC-Mittelwert des Δ TRAP lag bei der gemeinsamen Betrachtung aller Substitutionsgruppen mit Desmopressin bei -17 ± 27 , der Median bei -18 AUC (siehe Tabelle 14). In den meisten Gruppen wichen Mittelwert und Median kaum voneinander ab.

Gruppe	Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	Standardabweichung
<i>desmo+plts+FXIII</i>	1	-12,00	-12,00	NaN
<i>desmo+pcc+FXIII+rfVIIa</i>	2	-25,50	-25,50	16,26
<i>desmo+plts+pcc+FXIII</i>	3	-5,33	-4,00	27,02
<i>desmo+plts+rfVIIa</i>	4	-34,33	-38,00	35,64
<i>desmo+fib+FXIII+rfVIIa</i>	5	-44,80	-58,00	30,78
<i>desmo+rfVIIa</i>	5	-22,03	-24,00	29,63
<i>desmo+FXIII</i>	7	-13,43	-15,00	13,53
<i>desmo+pcc+FXIII</i>	10	-16,00	-11,00	15,26

without.pcc	10	-9,23	-18,00	26,54
desmo+plts+pcc+rFVIIa	14	3,43	9,00	22,50
desmo+fib+rFVIIa	15	-23,40	-32,00	33,72
without.plateletconcentrates	15	-44,24	-36,00	27,03
desmo+pcc+rFVIIa	16	-22,63	-24,10	22,10
desmo+plts+fib+rFVIIa	17	-10,35	-8,00	43,81
desmo+pcc+fib+rFVIIa	22	-21,55	-24,00	24,01
desmo+plts+fib+FXIII	26	-13,16	-6,00	33,35
without.FXIII	29	-3,08	-6,00	30,19
desmo+plts+pcc+fib+FXIII+rFVIIa	37	13,43	20,00	29,00
without.rFVIIa	46	-13,91	-18,50	37,16
desmo+plts+pcc	52	-11,04	-5,00	27,94
desmo+plts+pcc+fib	57	1,25	3,00	32,42
desmo+plts+fib	64	-4,61	-4,00	51,74
desmo+plts	71	-1,46	-2,34	30,75
desmo+fib+FXIII	76	-32,66	-33,00	25,30
desmo+pcc+fib+FXIII	80	-33,24	-36,00	24,25
desmo+pcc+fib	171	-31,72	-31,00	28,67
desmo+pcc	206	-21,67	-24,00	24,63
desmo+fib	276	-29,29	-31,00	24,45
desmopressin.only	397	-22,81	-22,00	24,32
	$\Sigma 1734$	$\bar{O}-17$	$\bar{O}-18$	$\bar{O}27$
no.procoagulants	950	-39,80	-39,00	29,33
without.desmopressin	66	10,60	15,00	27,13
without.fib.and.desmo	4	33,39	29,28	18,32

Tabelle 14: Deskriptive Statistik, ΔTRAP nach- oder ohne Substitution von Desmopressin in Kombination mit anderen Prokoagulanzien; desmo: Desmopressin; plts: Thrombozytenkonzentrate; fib: Fibrinogen; FXIII: FXIII-Konzentrat (Fibrogammin®); pcc: Prothrominkomplex-Konzentrat; rFVIIa: Rekombinanter aktivierter Faktor VII (Novoseven®), desmopressin.only: nur Desmopressin, without.desmopressin: alle Prokoagulanzien außer Desmopressin, without.fib.and.desmo: alle Prokoagulanzien außer Desmopressin und Fibrinogen, no.procoagulants: keine Prokoagulanzien

Abbildung 12 zeigt die Veränderung des Multiplate®-Parameters TRAP bei Substitution von Desmopressin in Kombinationen mit anderen Prokoagulanzien in Abhängigkeit von der Desmopressin-Dosis. Dargestellt ist auch die Regressionsgerade mit 95 %-KI und die zugehörige Formel.

Die Gruppen *desmo+FXIII* und *desmo+fvii* waren aufgrund der niedrigen Patientenzahlen nicht auswertbar. Der stärkste TRAP-Anstieg war in der Gruppe *desmo+plts* nachweisbar. In allen Subgruppen zeigte die TRAP-Veränderung ein niedriges Bestimmtheitsmaß (R^2).

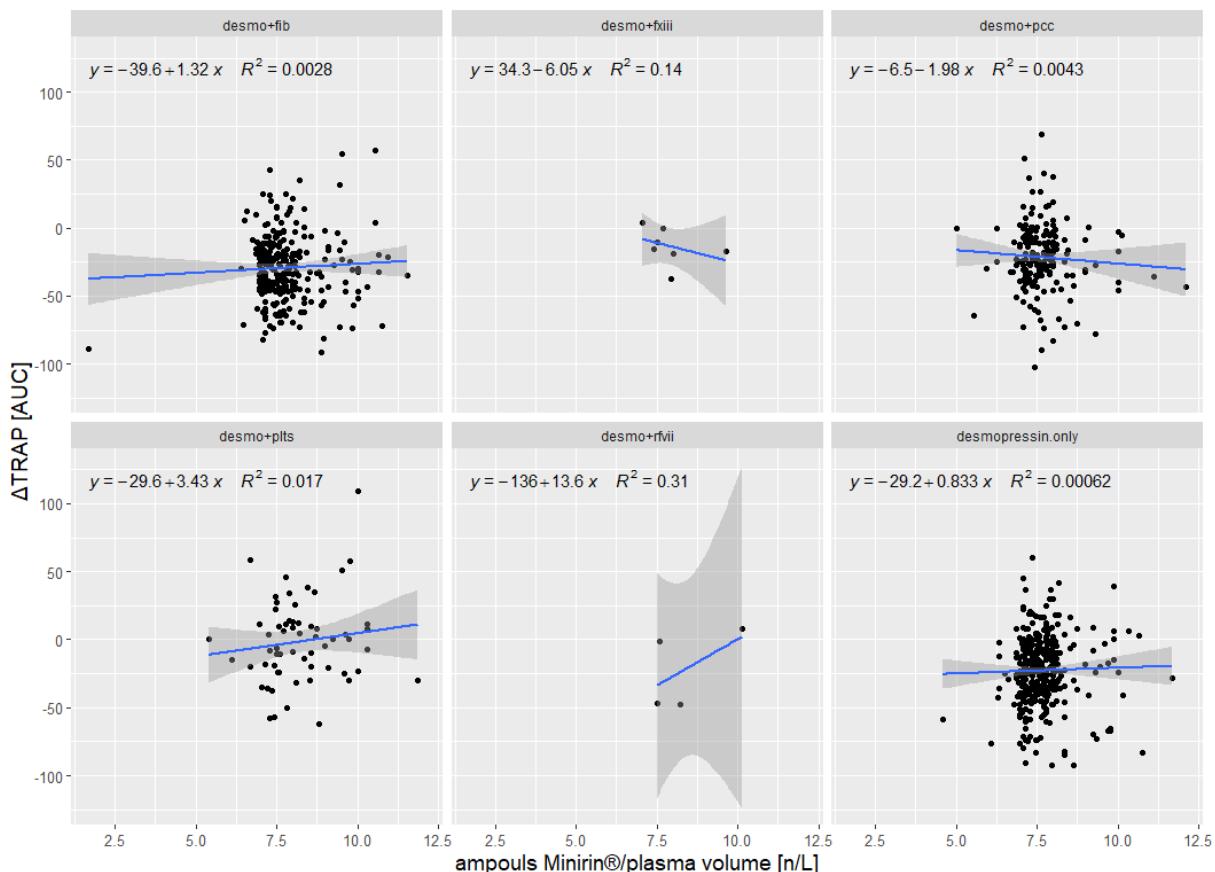


Abb. 12: Δ TRAP [AUC] nach Desmopressin-Substitution in Abhängigkeit von der Desmopressin-Dosis;
 desmo= Desmopressin, fib= Fibrinogen, pcc= Prothrombinkomplex-Konzentrat, plts= Thrombozytenkonzentrate; Verlauf der TRAP-basierten Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei Substitution von Desmopressin allein oder mit einem weiteren Prokoagulanz als Regressionsanalyse

Beim Vergleich der medianen Δ TRAP-Werte der Subgruppen Desmopressin + ein weiteres Prokoagulanz, alle Prokoagulanzien außer Desmopressin, Desmopressin allein, kein Prokoagulanz (siehe Abbildung 13) wiesen Patienten, die außer Desmopressin alle Prokoagulanzien erhielten (*without.desmopressin*), den höchsten TRAP-Anstieg auf. Aufgrund ihrer guten Thrombozytenfunktion war bei diesen Patienten keine Substitution mit Desmopressin erforderlich; dennoch erhielten diese Patienten Thrombozytenkonzentrate.

Von den übrigen Patienten zeigte die Subgruppe, die die Kombination Desmopressin + Thrombozytenkonzentrate erhielt, den niedrigsten TRAP-Abfall. Bei den Patienten, denen keine Prokoagulanzien verabreicht wurden (*no.procoagulants*), kam es zum stärksten TRAP-Abfall.

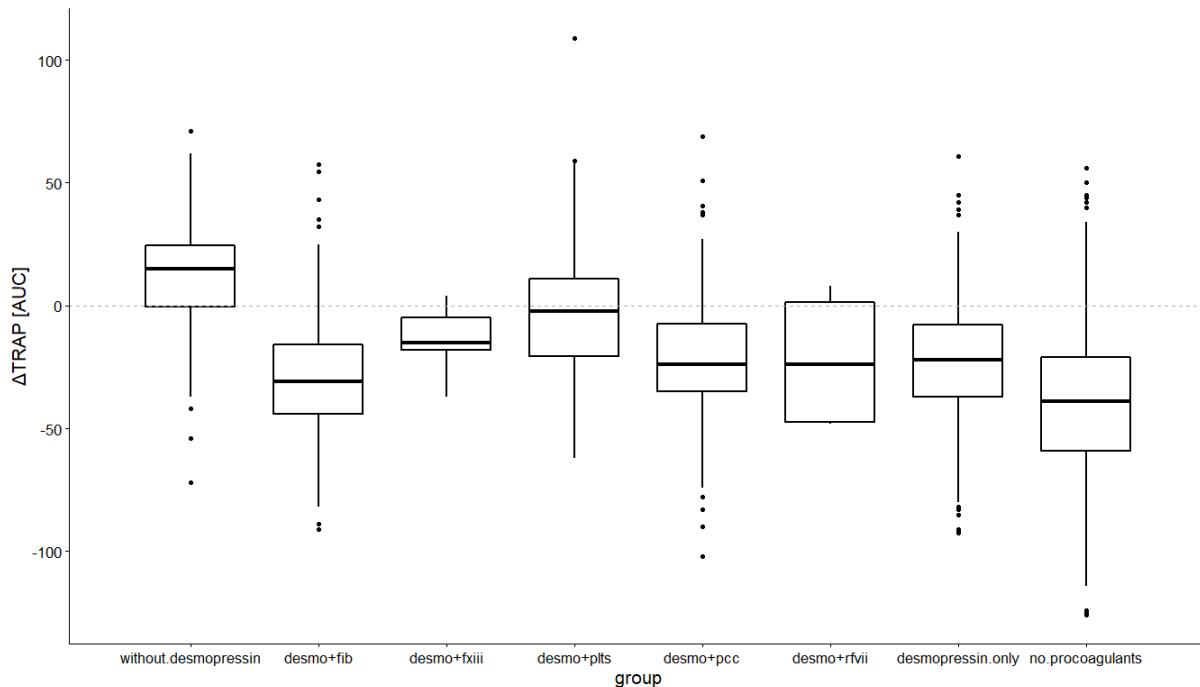


Abb. 13: Medianvergleich des ΔTRAP bei den Desmopressin-Subgruppen; Verlauf der TRAP-basierten Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) im Medianvergleich bei Substitution von keinen Prokoagulanzien (*no.procoagulants*), alle Prokoagulanzien außer Desmopressin (*without.desmopressin*), Desmopressin allein (*desmopressin.only*) oder mit einem weiteren Prokoagulanz

Der Levene-Test zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen zwischen den Subgruppen zeigte bezüglich ΔTRAP sowohl bei der Verwendung des Mittelwerts als auch bei der Nutzung des Medians als Zentralwert ein signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 15). Dieser Befund belegt, dass die Subgruppen in der Streuung des ΔTRAP nicht homogen waren.

	Streuung um den Median			Streuung um den Mittelwert		
	Df	F-Wert	Pr(>F)	Df	F-Wert	Pr(>F)
Gruppe	7	4,7562	$2,617e^{-05}***$	7	4,7139	$2,964e^{-05}***$
	1749			1749		

Signifikanz-Kategorien: 0 *** 0,001 ** 0,01 * 0,05 . 0,1 ‘ 1

Tabelle 15: Ergebnisse des Levene-Tests zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen, ΔTRAP bei Desmopressin-Subgruppen; Df: Freiheitsgrade, Pr(>F): Wahrscheinlichkeit (probability); Der

Levene-Test zeigt, dass die Desmopressin-Subgruppen bezüglich ihrer Varianzen in den Δ TRAP-Werten sich signifikant voneinander unterscheiden (Signifikanz-Kategorie $< 0,05$).

Daher war eine ANOVA zur Analyse potenzieller Unterschiede zwischen den Δ TRAP-Werten nicht geeignet. Der alternative Kruskal-Wallis Rangsummentest wies einen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen bezüglich Δ TRAP nach:

Kruskal-Wallis Chi-Quadrat = 282,75, df = 7, p-Wert $< 2,2e^{-16}$

Welche Subgruppen das betraf, zeigte der Paarvergleich nach Wilcoxon (siehe Tabelle 16).

	<i>desmo</i> + <i>fib</i>	<i>desmo</i> + <i>FXIII</i>	<i>desmo</i> + <i>pcc</i>	<i>desmo</i> + <i>plts</i>	<i>desmo</i> + <i>rfVIIa</i>	<i>desmo.</i> <i>only</i>	<i>no.</i> <i>procoagulants</i>
<i>desmo+FXIII</i>	0,04168	-	-	-	-	-	-
<i>desmo+pcc</i>	0,00038	0,29999	-	-	-	-	-
<i>desmo+plts</i>	7,3e ⁻¹¹	0,32997	3,2e ⁻⁰⁶	-	-	-	-
<i>desmo+rfVIIa</i>	0,84848	0,84848	0,97625	0,29999	-	-	-
<i>desmopressin.only</i>	0,00012	0,29999	0,84848	4,1e ⁻⁰⁷	0,99434	-	-
<i>no. procoagulants</i>	6,0e ⁻⁰⁷	0,01135	2,7e ⁻¹⁵	< 2e ⁻¹⁶	0,32997	< 2e ⁻¹⁶	-
<i>without. desmo</i>	< 2e ⁻¹⁶	0,01135	1,6e ⁻¹⁴	0,00686	0,04981	< 2e ⁻¹⁶	< 2e ⁻¹⁶
Methode zur Anpassung des p-Werts: Benjamini-Hochberg							

Tabelle 16: Paarvergleich des Δ TRAP nach Wilcoxon, rot hinterlegte Felder: statistisch signifikant unterschiedlich im Δ TRAP; Im Paarvergleich nach Wilcoxon wurden die Desmopressin-Subgruppen bezüglich Δ TRAP paarweise miteinander verglichen. Dabei zeigt sich, dass die Subgruppe, welche alle Prokoagulanzien außer Desmopressin (without.desmopressin) erhalten hat, sich signifikant ($p < 0,05$) von allen anderen Subgruppen unterscheidet.

Die Ergebnisse der Δ TRAP- und Δ ADP-Analyse waren vergleichbar. Patienten, die alle Prokoagulanzien außer Desmopressin (without.desmopressin) erhielten, unterschieden sich beim Δ TRAP signifikant von allen anderen Subgruppen. Dieser Unterschied war aber nicht die Folge einer besseren Thrombozytenfunktion aufgrund der fehlenden Desmopressin-Substitution, sondern beruhte auf einer fehlenden Indikation für eine Desmopressin-Substitution aufgrund einer guten Thrombozytenfunktion.

Da die Werte der Subgruppen *desmo+FXIII* und *desmo+rfVIIa* aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht auswertbar waren, ist davon auszugehen, dass sich auch die Subgruppe *no.procoagulants* beim Δ TRAP-Wert signifikant von fast allen anderen Subgruppen unterschied. Insbesondere fiel der signifikante Unterschied zwischen den Subgruppen

no.procoagulants und *desmopressin.only* auf. Der Mittelwert-Vergleich im Welch two-sample t-Test ergab ebenfalls einen signifikanten Unterschied der Δ TRAP-Werte zwischen diesen beiden Gruppen

Welch two-sample t-Test: $t = 10,358$, $df = 833,43$, p -Wert $< 2,2e^{-16}$ (95 % KI: [13,76923; 20,20774], Stichprobenschätzungen –Mittelwerte: *desmopressin.only* -22,81216, *no.procoagulants* -39,80064).

Die verabreichte Desmopressin-Dosis hatte somit auf den Laborwert TRAP einen signifikanten Einfluss.

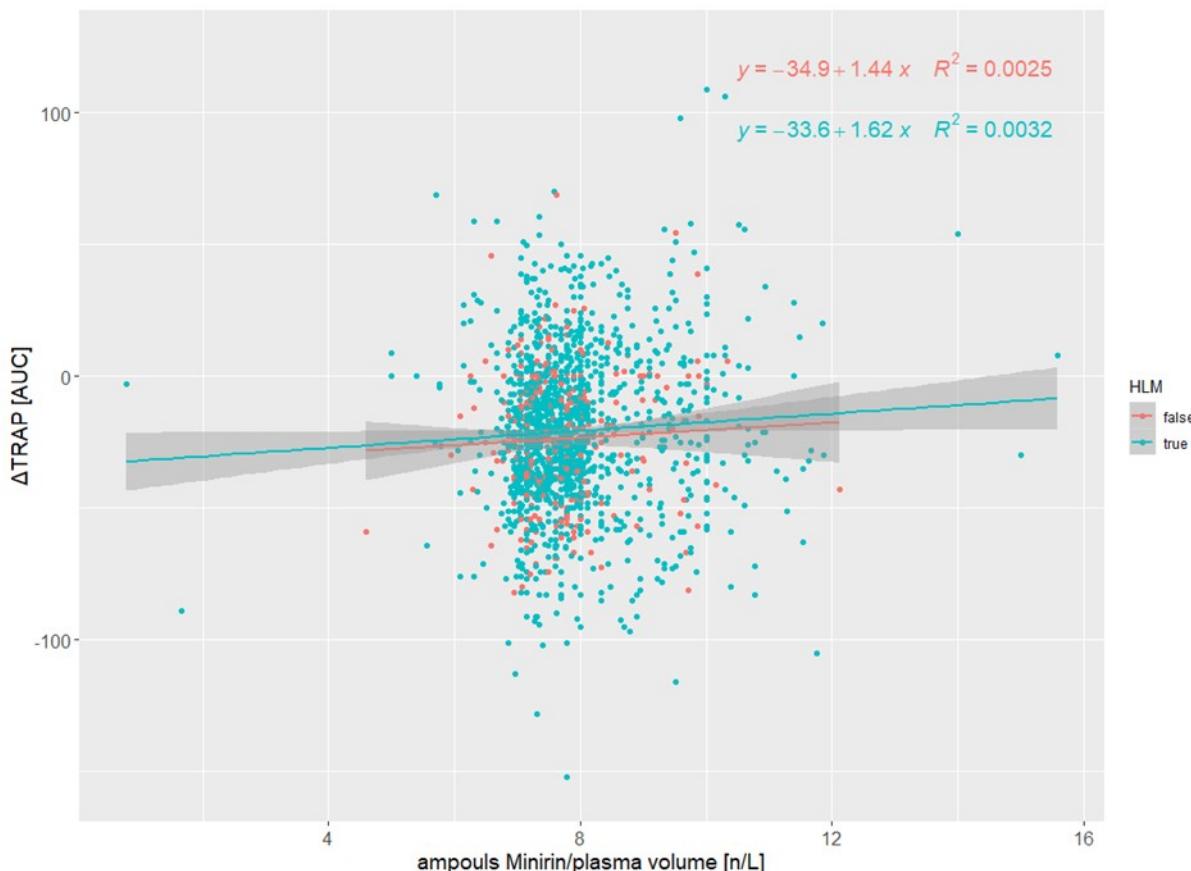


Abb. 14: Δ TRAP in Abhängigkeit von der Desmopressin-Dosierung, HLM: Herz-Lungen-Maschine, false: keine HLM, true: mit HLM; Verlauf der TRAP-basierten Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei allen Patienten, die Desmopressin erhalten haben, als Regressionsanalyse

Die TRAP-Veränderung in Abhängigkeit von der Desmopressin-Dosierung bei allen Patienten, die Desmopressin erhalten haben, wies eine hohe Variabilität auf (Abbildung 14). Wie beim ADP-Wert konnte der TRAP-Wert nach Desmopressin-Gabe nicht exakt vorhergesagt werden.

Nebenbefundlich ließ sich nachweisen, dass Patienten mit und ohne HLM kaum Unterschiede bei der TRAP-Veränderung aufwiesen (siehe Abbildung 14).

3.4 Substitution von Thrombozyten-Konzentraten

3.4.1 Effekt der Thrombozyten-Konzentrat-Substitution auf ADP

Gruppe	Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	Standardabweichung
<i>desmo+plts+FXIII</i>	1	-3,00	-3,00	NaN
<i>plts+FXIII+rfVIIa</i>	1	12,48	12,48	NaN
<i>desmo+plts+pcc+FXIII</i>	3	3,67	5,00	5,13
<i>desmo+plts+rfVIIa</i>	4	-35,67	-26,00	28,75
<i>without.fib.and.desmo</i>	4	5,50	3,00	9,00
<i>plts+FXIII</i>	5	-2,60	-1,00	6,80
<i>plts+pcc+FXIII</i>	9	3,11	3,00	6,43
<i>without.pcc</i>	10	-5,78	-6,88	12,76
<i>desmo+plts+pcc+rfVIIa</i>	14	-3,67	-4,00	11,29
<i>desmo+plts+fib+rfVIIa</i>	17	-10,36	-8,18	15,26
<i>plts+rfVIIa</i>	17	-2,60	-4,00	8,33
<i>plts+fib+rfVIIa</i>	18	-4,37	-2,50	10,96
<i>plts+fib+FXIII+rfVIIa</i>	24	0,72	0,00	5,30
<i>desmo+plts+fib+FXIII</i>	26	-4,48	-2,00	8,64
<i>plts+pcc+fib+rfVIIa</i>	26	-1,76	1,00	11,90
<i>plts+pcc+rfVIIa</i>	27	-0,15	-2,00	8,03
<i>without.FXIII</i>	29	-11,34	-8,00	15,63
<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	37	0,65	1,11	8,48
<i>without.rfVIIa</i>	46	-6,48	-2,85	18,04
<i>desmo+plts+pcc</i>	52	-10,57	-12,00	15,67
<i>desmo+plts+pcc+fib</i>	57	-7,24	-5,00	14,06
<i>desmo+plts+fib</i>	64	-9,92	-8,00	9,95
<i>without.desmopressin</i>	66	1,23	0,00	7,11
<i>plts+fib+FXIII</i>	70	-2,38	-3,00	7,10

<i>desmo+plts</i>	71	-7,40	-5,34	15,56
<i>plts+pcc+fib</i>	106	-5,25	-4,00	11,86
<i>plts+pcc+fib+FXIII</i>	113	-1,64	0,00	13,07
<i>plts+fib</i>	166	-5,31	-3,00	10,35
<i>plts+pcc</i>	178	-4,47	-4,00	11,32
<i>plateletconcentrates.only</i>	216	-5,40	-4,23	10,12
	Σ1477	Ø-4,15	Ø-3,11	Ø10,56
<i>no.procoagulants</i>	950	-28,29	-27,00	17,39
<i>without.plateletconcentrates</i>	15	-26,18	-23,00	19,69

Tabelle 17: Deskriptive Statistik, ΔADP nach- oder ohne Transfusion von Thrombozytenkonzentraten in Kombination mit anderen Prokoagulanzien; *desmo*: Desmopressin; *plts*: Thrombozytenkonzentrate; *fib*: Fibrinogen; *FXIII*: FXIII-Konzentrat (Fibrogammin®); *pcc*: Prothrominkomplex-Konzentrat; *rFVIIa*: Rekombinanter aktiverter Faktor VII (Novoseven®), *plateletconcentrates.only*: nur Thrombozytenkonzentrate, *without.plateletconcentrates*: alle Prokoagulanzien außer Thrombozytenkonzentrate, *no.procoagulants*: keine Prokoagulanzien

Insgesamt erhielten 1477 Patienten Thrombozytenkonzentrate. Der durchschnittliche ΔADP nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten lag bei $-4,15 \pm 10,56$ AUC, der Median bei -3,11 AUC (siehe Tabelle 17).

Bei der Analyse der ADP-Veränderung in Abhängigkeit von der Anzahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate (siehe Abbildung 15) wies die Subgruppe, die Desmopressin + Thrombozytenkonzentrate erhielt, den stärksten ADP-Anstieg auf. In keiner der Subgruppen trat eine Abnahme der ADP-Werte auf.

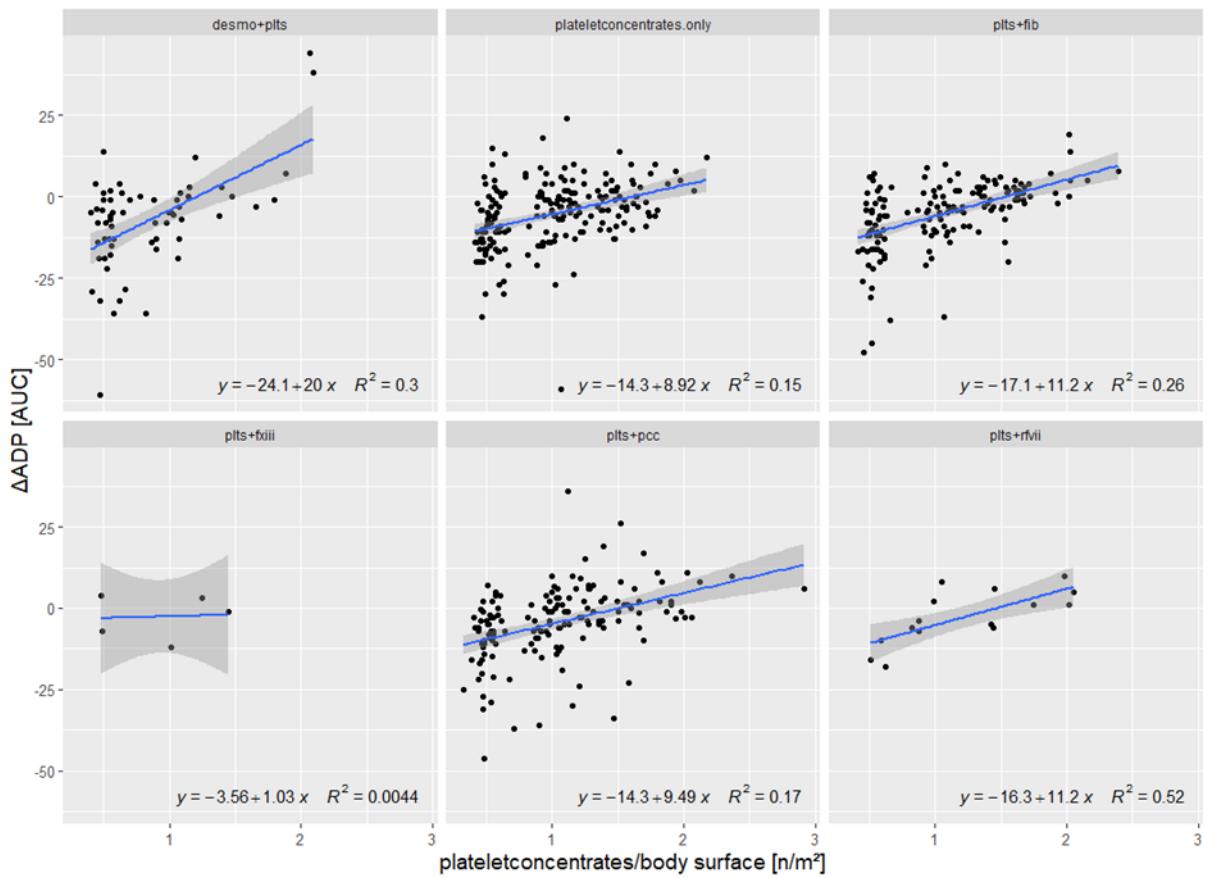


Abb. 15: $\Delta\text{ADP} [\text{AUC}]$ nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der Zahl der Thrombozytenkonzentrate/Körperoberfläche, desmo= Desmopressin, fib= Fibrinogen, pcc= Prothrombinkomplex-Konzentrat, plts= Thrombozytenkonzentrate; Verlauf der ADP-basierten Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei Transfusion von Thrombozytenkonzentraten allein (plateletconcentrates.only) oder mit einem weiteren Prokoagulanz als Regressionsanalyse

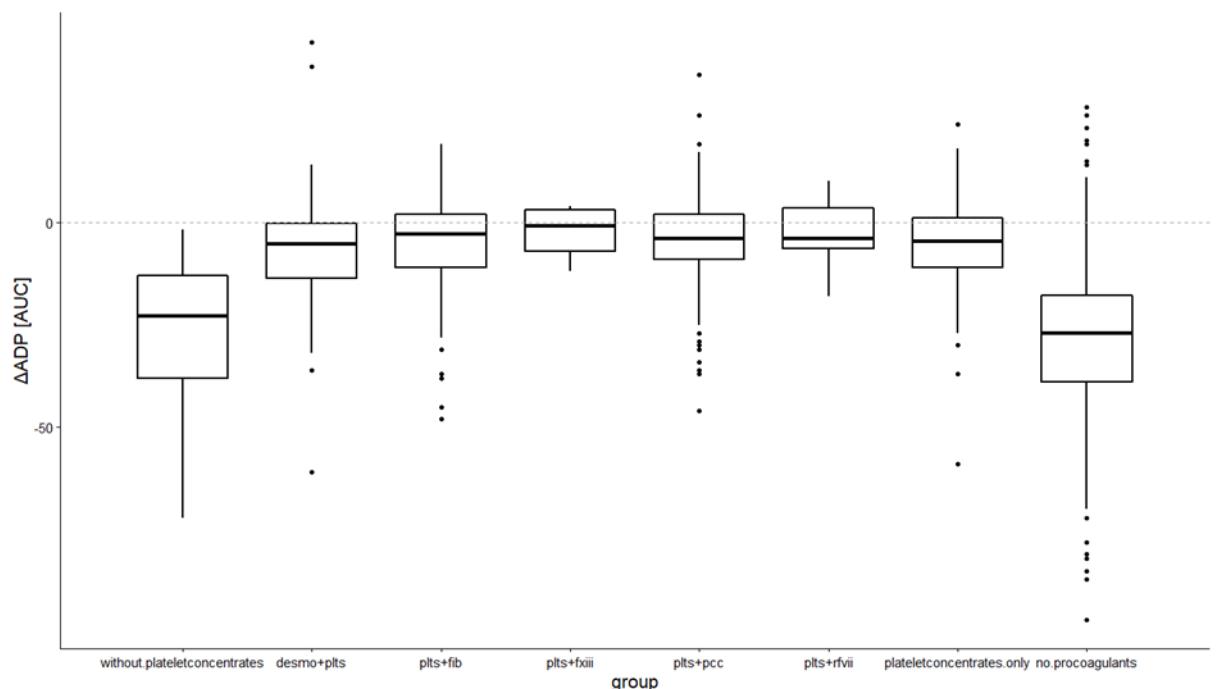


Abb. 16: Vergleich des Median- Δ ADP nach oder ohne Transfusion von Thrombozytenkonzentraten,
 Verlauf der ADP-basierten Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) im Medianvergleich bei Substitution von keinen Prokoagulanzien (no.procoagulants), alle Prokoagulanzien außer Thrombozytenkonzentrate (without.plateletconcentrates), Thrombozytenkonzentrate allein (plateletconcentrates.only) oder mit einem weiteren Prokoagulanz.

Bei einem Vergleich der Δ ADP-Mediane (Abbildung 16) wiesen alle Subgruppen, die Thrombozytenkonzentrate erhielten, kaum Unterschiede auf. Nur Patienten, denen keine Thrombozytenkonzentrate transfundiert wurden (*without.plateletconcentrates* und *no.procoagulants*) zeigten einen deutlichen Abfall der ADP-Werte und damit der Thrombozytenfunktion.

Der Levene-Test zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen zwischen den Subgruppen ergab signifikante Unterschiede, sowohl für die Mediane als auch für die Mittelwerte.

	Streuung um den Median			Streuung um den Mittelwert		
	Df	F-Wert	Pr(>F)	Df	F-Wert	Pr(>F)
Gruppe	7	16,654	$2,2e^{-16}***$	7	16,603	$2,2e^{-16}***$
	1402			1402		

Signifikanz-Kategorien: 0 ‘***’ 0,001 ‘**’ 0,01 ‘*’ 0,05 ‘.’ 0,1 ‘ ’ 1

Tabelle 18: Ergebnisse des Levene-Tests zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen, Δ ADP bei Thrombozytenkonzentrat-Subgruppen; Df: Freiheitsgrade, Pr(>F): Wahrscheinlichkeit (probability); Der Levene-Test zeigt, dass die Thrombozytenkonzentrat-Subgruppen bezüglich ihrer Varianzen in den Δ ADP-Werten sich signifikant voneinander unterscheiden (Signifikanz-Kategorie < 0,05).

Laut Kruskal-Wallis Rangsummentest unterschieden sich die Subgruppen bezüglich der Δ ADP-Werte signifikant:

Kruskal-Wallis Chi-Quadrat = 592,82, df = 7, p-Wert < 2,2e⁻¹⁶

	<i>desmo</i> + <i>plts</i>	<i>no.</i> <i>procoagulants</i>	<i>plts.</i> <i>only</i>	<i>plts</i> + <i>fib</i>	<i>plts</i> + <i>FXIII</i>	<i>plts</i> + <i>pcc</i>	<i>plts</i> + <i>rfVIIa</i>
<i>no.procoagulants</i>	$<2e^{-16}$	-	-	-	-	-	-
<i>plateletconcentrates.only</i>	0,41019	$<2e^{-16}$	-	-	-	-	-
<i>plts+fib</i>	0,17239	$<2e^{-16}$	0,59250	-	-	-	-
<i>plts+FXIII</i>	0,42587	0,00261	0,60614	0,67148	-	-	-
<i>plts+pcc</i>	0,14150	$<2e^{-16}$	0,41019	0,74585	0,74585	-	-
<i>plts+rfVIIa</i>	0,24337	$1,6e^{-07}$	0,42587	0,57137	0,89571	0,67075	-
<i>without.plateletconcentrates</i>	0,00101	0,54948	$2,7e^{-05}$	$2,0e^{-05}$	0,01580	$2,0e^{-05}$	0,00094

Methode zur Anpassung des p-Werts: Benjamini-Hochberg

Tabelle 19: Paarvergleich des Δ ADP nach Wilcoxon in Zusammenhang mit der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten, rot hinterlegte Felder: statistisch signifikant unterschiedlich im Δ ADP, *no procoagulants*: keine Prokoagulanzien, *without.plateletconcentrates*: alle Prokoagulanzien außer Thrombozytenkonzentrate; Im Paarvergleich nach Wilcoxon wurden die Thrombozytenkonzentrat-Subgruppen bezüglich Δ ADP paarweise miteinander verglichen. Die Subgruppen *without.plateletconcentrates* und *no.procoagulants* unterschieden sich nicht signifikant voneinander, jedoch signifikant von den anderen Subgruppen ($p < 0,05$).

Der Paarvergleich mit dem Wilcoxon-Test (Tabelle 19) bestätigte den Δ ADP-Medianvergleich (Abbildung 16) der Thrombozyten-Substitutions-Subgruppen. Die Δ ADP-Werte in den Subgruppen *without.plateletconcentrates* (alle Prokoagulanzien außer Thrombozytenkonzentrate) und *no.procoagulants* (keine Prokoagulanzien) unterschieden sich nicht signifikant voneinander, jedoch signifikant von den anderen Subgruppen. Somit wiesen auch die Subgruppen *no.procoagulants* und *plateletconcentrates.only* (nur Thrombozytenkonzentrate) signifikant unterschiedliche Δ ADP-Werte auf. Im Welch Two Sample t-test wurden diese Befunde bestätigt.

Welch two-sample t-Test: $t = 24,132$, $df = 509,96$, p-Wert $< 2,2e^{-16}$ (95% KI: [21,02222; 24,74853], Stichprobenschätzungen – Mittelwerte: *plateletconcentrates.only* -5,406894, *no.procoagulants* -2,292267).

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten hatte demnach einen signifikanten Effekt auf die bei der ersten Nachsubstitution (nS1) gemessene ADP-Rezeptor-abhängige Thrombozytenfunktion.

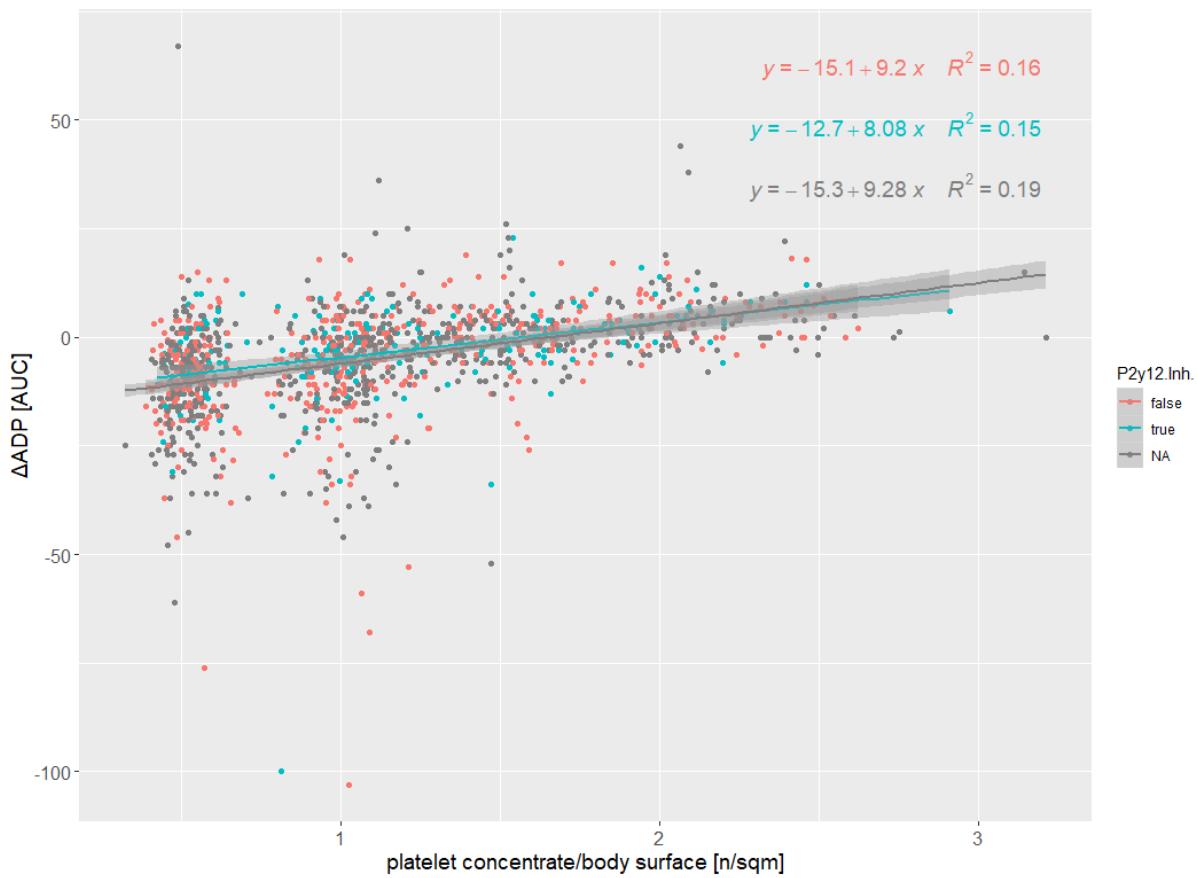


Abb. 17: ΔADP in Abhängigkeit von der Zahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate; P2Y12.Inh.:
 P2Y12-Inhibitoren, false: keine Vormedikation mit P2Y12-Inhibitoren, true: Vormedikation mit P2Y12-Inhibitoren, NA: Angabe nicht vorhanden; Verlauf der ADP-basierten Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei allen Patienten, die Thrombozytenkonzentrate erhalten haben, als Regressionsanalyse

Bei der Analyse der ADP-Veränderung in Abhängigkeit von der Anzahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate bei allen Patienten, die Thrombozytenkonzentrate erhalten haben, war eine positive Korrelation nachweisbar (siehe Abbildung 17). Aufgrund der hohen Variabilität des Effektes ($R^2 < 0,8$) war eine exakte Vorhersage des Δ ADP nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten nicht möglich.

Nebenbefundlich schien eine Vormedikation mit P2Y12-Inhibitoren (z.B. Plavix®) keinen Einfluss auf die Δ ADP-Werte und damit auf die Thrombozytenfunktion zu haben. Zu erwähnen ist jedoch, dass eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung mit P2Y12-Hemmern und ASS bei den elektiven Eingriffen wenn möglich frühzeitig pausiert wurde.

3.4.2 Effekt der Thrombozyten-Konzentrat-Substitution auf TRAP

Im Mittel betrug der Δ TRAP-Wert bei Patienten, denen Thrombozytenkonzentrate transfundiert wurden, $1,88 \pm 26,54$ AUC und der Median 1,42 AUC (siehe Tabelle 20).

Insgesamt gab es 30 Subgruppen, die Thrombozytenkonzentrate in unterschiedlicher Kombination mit anderen Prokoagulanzien erhielten.

Gruppe	Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	Standardabweichung
<i>desmo+plts+FXIII</i>	1	-12,00	-12,00	NaN
<i>plts+FXIII+rfVIIa</i>	1	21,17	21,17	NaN
<i>desmo+plts+pcc+FXIII</i>	3	-5,33	-4,00	27,02
<i>desmo+plts+rfVIIa</i>	4	-34,33	-38,00	35,64
<i>without.fib.and.desmo</i>	4	33,39	29,28	18,32
<i>plts+FXIII</i>	5	-3,80	-9,00	17,43
<i>plts+pcc+FXIII</i>	9	24,33	22,00	21,34
<i>without.pcc</i>	10	-9,23	-18,00	26,54
<i>desmo+plts+pcc+rfVIIa</i>	14	3,43	9,00	22,50
<i>desmo+plts+fib+rfVIIa</i>	17	-10,35	-8,00	43,81
<i>plts+rfVIIa</i>	17	9,07	0,00	28,73
<i>plts+fib+rfVIIa</i>	18	5,56	1,50	27,30
<i>plts+fib+FXIII+rfVIIa</i>	24	15,55	11,00	21,55
<i>desmo+plts+fib+FXIII</i>	26	-13,16	-6,00	33,35
<i>plts+pcc+fib+rfVIIa</i>	26	5,96	8,00	26,30
<i>plts+pcc+rfVIIa</i>	27	11,80	10,00	32,31
<i>without.FXIII</i>	29	-3,08	-6,00	30,19
<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	37	13,43	20,00	29,00
<i>without.rfVIIa</i>	46	-13,91	-18,50	37,16
<i>desmo+plts+pcc</i>	52	-11,04	-5,00	27,94
<i>desmo+plts+pcc+fib</i>	57	1,25	3,00	32,42
<i>desmo+plts+fib</i>	64	-4,61	-4,00	51,74
<i>without.desmopressin</i>	66	10,60	15,00	27,13
<i>plts+fib+FXIII</i>	70	-0,50	-2,50	22,53
<i>desmo+plts</i>	71	-1,46	-2,34	30,75
<i>plts+pcc+fib</i>	106	2,85	5,00	26,40
<i>plts+pcc+fib+FXIII</i>	113	4,37	7,00	25,44

<i>plts+fib</i>	166	0,96	-0,75	24,25
<i>plts+pcc</i>	178	9,21	9,00	24,27
<i>plateletconcentrates.only</i>	216	6,37	5,83	22,06
	$\Sigma 1477$	$\varnothing 1,88$	$\varnothing 1,42$	$\varnothing 26,45$
<i>no.procoagulants</i>	950,00	-39,80	-39,00	29,33
<i>without.plateletconcentrates</i>	15,00	-44,24	36,00	27,03

Tabelle 20: Deskriptive Statistik, Δ TRAP nach- oder ohne Transfusion von Thrombozytenkonzentraten in Kombination mit anderen Prokoagulanzien; desmo: Desmopressin; plts: Thrombozytenkonzentrate; fib: Fibrinogen; FXIII: FXIII-Konzentrat (Fibrogammin®); pcc: Prothrombinkomplex-Konzentrat; rFVIIa: Rekombinanter aktivierter Faktor VII (Novoseven®), *plateletconcentrates.only*: nur Thrombozytenkonzentrate, *without.plateletconcentrates*: alle Prokoagulanzien außer Thrombozytenkonzentrate, *no.procoagulants*: keine Prokoagulanzien

Betrachtet man die TRAP-Veränderung in Abhängigkeit von der Zahl der transfundierten Thrombozytenkonzentraten (siehe Abbildung 18), wiesen alle Subgruppen eine positive Korrelation auf. Auch hier war die Variabilität innerhalb der Subgruppen hoch.

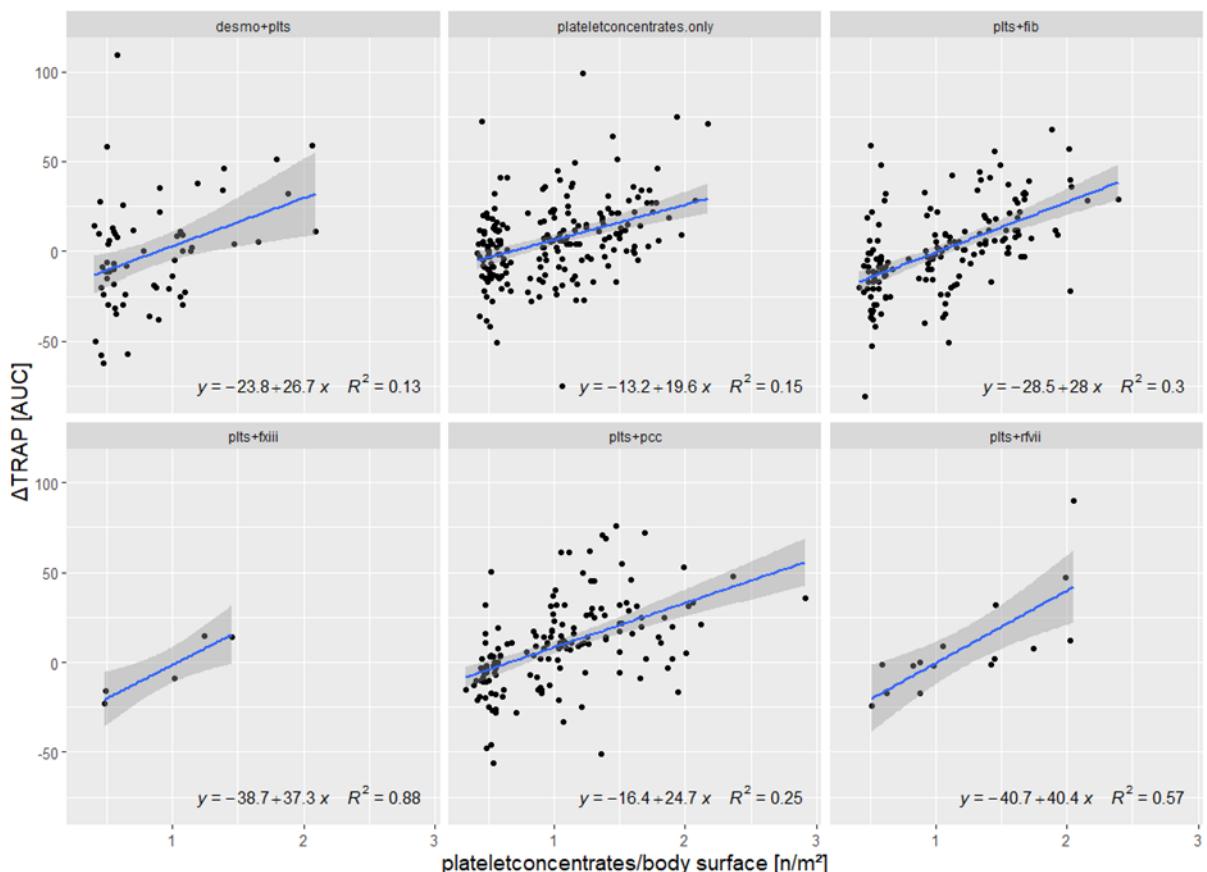


Abb. 18: Δ TRAP [AUC] nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der Zahl der Thrombozytenkonzentraten/Körperoberfläche, desmo= Desmopressin, fib= Fibrinogen, pcc= Prothrombinkomplex-Konzentrat, plts= Thrombozytenkonzentrate, Verlauf der TRAP-basierten

Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei Transfusion von Thrombozytenkonzentraten allein (plateletconcentrates.only) oder mit einem weiteren Prokoagulanz als Regressionsanalyse

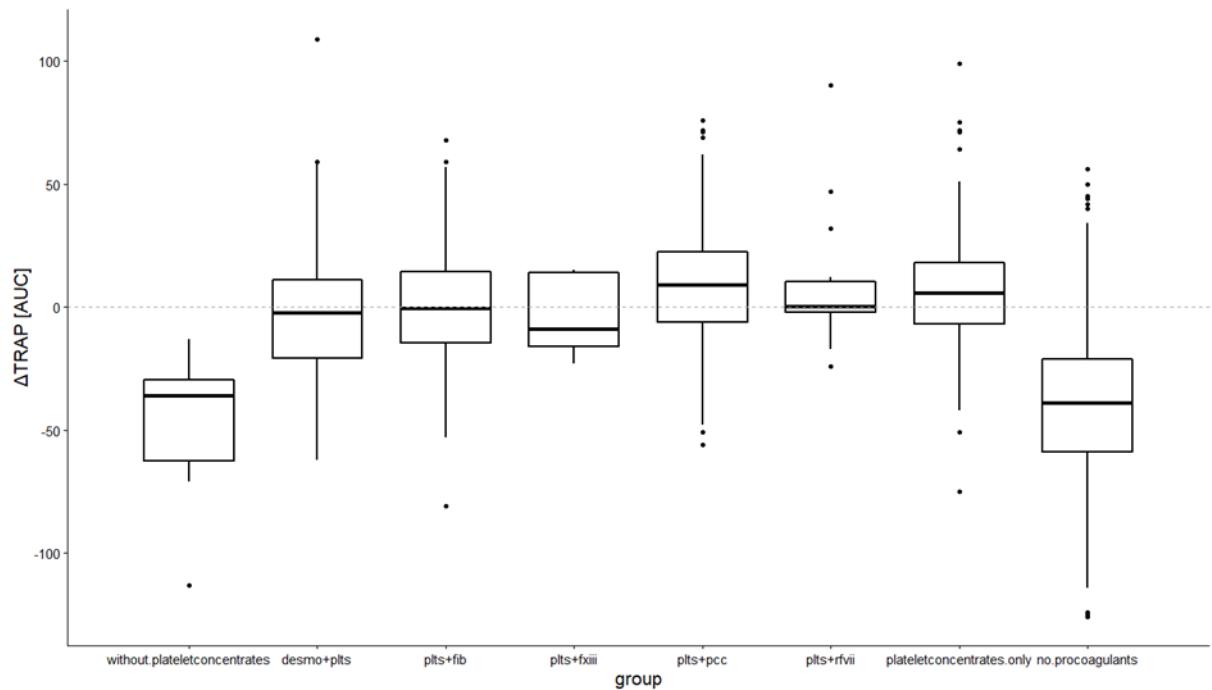


Abb. 19: Vergleich des Median-ΔTRAP nach oder ohne Transfusion von Thrombozytenkonzentraten,
Verlauf der TRAP-basierten Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) im Medianvergleich bei Substitution von keinen Prokoagulanzien (no.procoagulants), alle Prokoagulanzien außer Thrombozytenkonzentrate (without.plateletconcentrates), Thrombozytenkonzentrate allein (plateletconcentrates.only) oder mit einem weiteren Prokoagulanz

Wie beim ΔADP war auch beim ΔTRAP ein deutlicher Abfall bei Patienten nachweisbar, die keine Thrombozytenkonzentrate erhielten (siehe Abbildung 19). In den übrigen Subgruppen unterschieden sich die ΔTRAP -Mediane kaum.

Ein Vergleich der ΔTRAP -Werte über ANOVA war nicht möglich, da die Varianzen gemäß Levene-Test nicht homogen waren (Tabelle 21).

	Streuung um den Median			Streuung um den Mittelwert		
	Df	F-Wert	Pr(>F)	Df	F-Wert	Pr(>F)
Gruppe	7	5,3302	$4,922e^{-06}***$	7	5,2454	$6,336e^{-16}***$
	1403			1402		

Signifikanz-Kategorien: 0 *** 0,001 *** 0,01 ** 0,05 * 0,1 ‘ 1

Tabelle 21: Ergebnisse des Levene-Tests zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen, ΔTRAP bei Thrombozytenkonzentrat-Subgruppen; Df: Freiheitsgrade, Pr(>F): Wahrscheinlichkeit

(probability); Der Levene-Test zeigt, dass die Thrombozytenkonzentrat-Subgruppen bezüglich ihrer Varianzen in den Δ TRAP-Werten sich signifikant voneinander unterscheiden (Signifikanz-Kategorie $< 0,05$).

Der aus diesem Grund durchgeführte Kruskal-Wallis Rangsummentest ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen bezüglich des Δ TRAP:

Kruskal-Wallis Chi-Quadrat = 619,5, df = 7, p-Wert $< 2,2e^{-16}$

Laut dem Paarvergleich nach Wilcoxon unterschieden sich die Δ TRAP-Werte der Subgruppen, die keine Thrombozytenkonzentrate erhielten (*no.procoagulants* und *without.plateletconcentrates*) signifikant von den Werten der anderen Subgruppen (Tabelle 22). Der Befund bestätigt den Medianvergleich (siehe Abbildung 19).

	<i>desmo</i> + <i>plts</i>	<i>no.</i> <i>procoags</i>	<i>plts.</i> <i>only</i>	<i>plts</i> + <i>fib</i>	<i>plts</i> + <i>FXIII</i>	<i>plts</i> + <i>pcc</i>	<i>plts</i> + <i>rfVIIa</i>
<i>no.procoagulants</i>	$<2e^{-16}$	-	-	-	-	-	-
<i>plateletconcentrates.only</i>	0,0228	$<2e^{-16}$	-	-	-	-	-
<i>plts+fib</i>	0,5279	$<2e^{-16}$	0,0332	-	-	-	-
<i>plts+FXIII</i>	0,8861	0,0108	0,4213	0,7518	-	-	-
<i>plts+pcc</i>	0,0069	$<2e^{-16}$	0,3957	0,0059	0,3506	-	-
<i>plts+rfVIIa</i>	0,4213	$2,7e^{-07}$	0,7845	0,5279	0,7001	0,6312	-
<i>without.plateletconcentrates</i>	$2,0e^{-05}$	0,8131	$2,0e^{-08}$	$3,1e^{-07}$	0,0108	$2,4e^{-08}$	$4,4e^{-05}$
Methode zur Anpassung des p-Werts: Benjamini-Hochberg							

Tabelle 22: Paarvergleich des Δ TRAP nach Wilcoxon in Zusammenhang mit der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten, rot hinterlegte Felder: statistisch signifikant unterschiedlich im Δ TRAP, *no.procoagulants*: keine Prokoagulanzien, *without.plateletconcentrates*: alle Prokoagulanzien außer Thrombozytenkonzentrate; Im Paarvergleich nach Wilcoxon wurden die Thrombozytenkonzentrat-Subgruppen bezüglich Δ TRAP paarweise miteinander verglichen. Die Subgruppen *without.plateletconcentrates* und *no.procoagulants* unterschieden sich nicht signifikant voneinander, jedoch signifikant von den anderen Subgruppen ($p < 0,05$).

Auch laut dem Welch two-sample t-Test wiesen die Subgruppen *no.procoagulants* (keine Prokoagulanzien) und *plateletconcentrates.only* (nur Thrombozytenkonzentrate) signifikant unterschiedliche Δ TRAP-Werte auf:

Welch two-sample t-Test: $t = 24,493$, $df = 383,54$, p-Wert $< 2,2e^{-16}$ (95% KI: [42,38883; 49,78842], Stichprobenschätzungen – Mittelwert: *plateletconcentrates.only* 6,287981, *no.procoagulants* -39,800645).

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten zeigte somit einen signifikanten Effekt auf die Δ TRAP-Werte und damit auf die Thrombozytenfunktion.

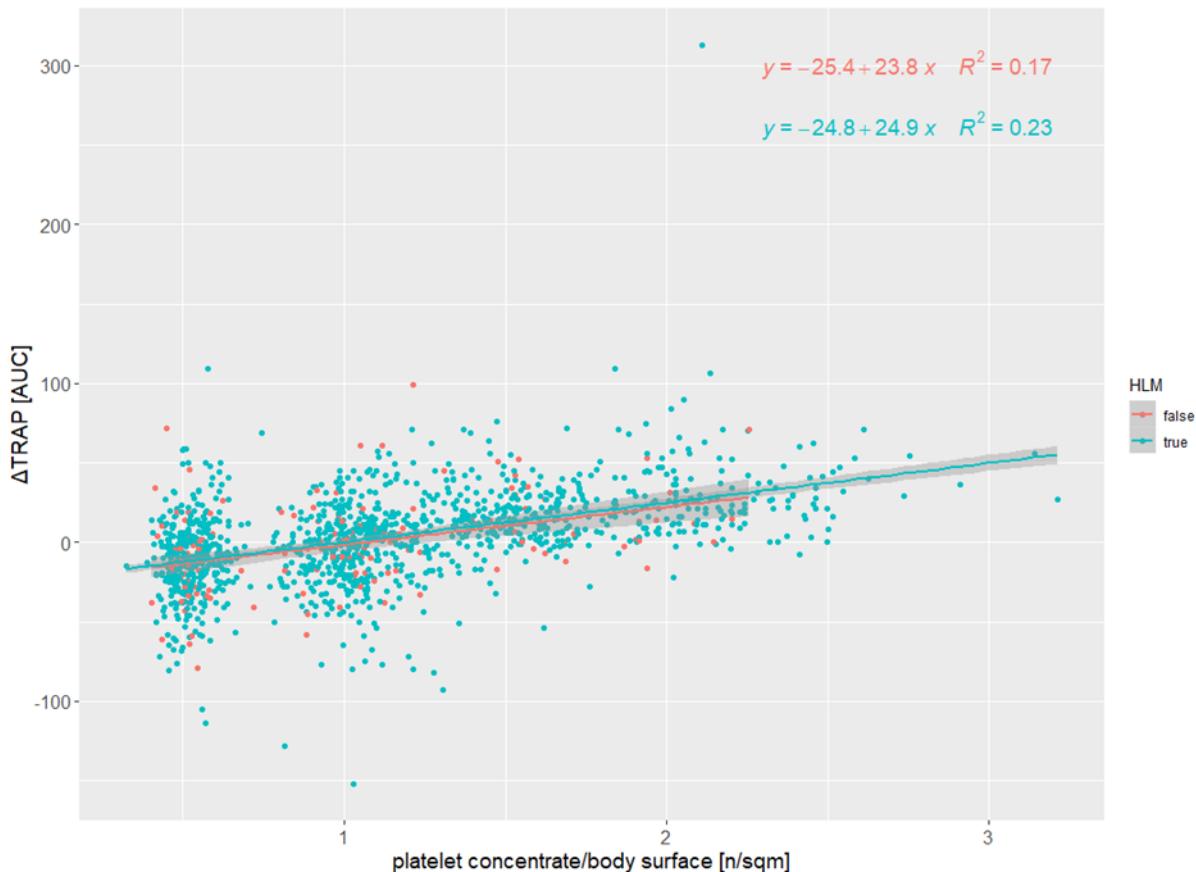


Abb. 20: Δ TRAP in Abhängigkeit von der Zahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate; HLM: Herz-Lungen-Maschine, false: kein Anschluss an HLM, true: Anschluss an HLM, Verlauf der TRAP-basierten Thrombozytenfunktion zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei allen Patienten, die Thrombozytenkonzentrate erhalten haben, als Regressionsanalyse

Zwischen der TRAP-Veränderung und der Dosis der transfundierten Thrombozytenkonzentrate bestand eine positive Korrelation (siehe Abbildung 20). Die Vorhersagbarkeit der Δ TRAP-Werte war jedoch deutlich eingeschränkt ($R^2 < 0,3$). Ein deutlicher Effekt der HLM auf die Δ TRAP-Werte und damit auf die Thrombozytenfunktion war nicht erkennbar.

3.4.3 Effekt der Thrombozytenkonzentrate auf den CCI-Wert

Gruppe	Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	Standard-abweichung
<i>desmo+plts+FXIII</i>	1	69558,61	69558,61	NaN
<i>plts+FXIII+rfVIIa</i>	1	9786,75	9786,75	NaN
<i>desmo+plts+pcc+FXIII</i>	3	-1804,22	2152,78	14689,75
<i>desmo+plts+rfVIIa</i>	4	-25999,24	-38847,49	38097,24
<i>without.fib.and.desmo</i>	4	28399,67	28832,58	36311,14
<i>plts+FXIII</i>	5	592,26	1359,60	15357,77
<i>plts+pcc+FXIII</i>	9	7490,70	10101,62	14397,22
<i>without.pcc</i>	10	-9667,20	-4796,28	19211,12
<i>desmo+plts+pcc+rfVIIa</i>	14	1492,16	7529,94	17534,33
<i>desmo+plts+fib+rfVIIa</i>	17	-4556,92	0,00	20762,07
<i>plts+rfVIIa</i>	17	2873,36	11141,93	17937,53
<i>plts+fib+rfVIIa</i>	18	13242,37	15955,25	11194,21
<i>plts+fib+FXIII+rfVIIa</i>	24	12025,73	12193,24	7071,06
<i>desmo+plts+fib+FXIII</i>	26	1375,79	5868,56	19503,74
<i>plts+pcc+fib+rfVIIa</i>	26	12445,45	12534,69	12766,04
<i>plts+pcc+rfVIIa</i>	27	7838,73	9183,05	11268,47
<i>without.FXIII</i>	29	-4305,80	-3385,81	20914,04
<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	37	6263,90	12439,96	19396,69
<i>without.rfVIIa</i>	46	-708,88	3026,68	18547,82
<i>desmo+plts+pcc</i>	52	-4073,47	-1422,61	22182,29
<i>desmo+plts+pcc+fib</i>	57	2172,49	4651,36	22912,88
<i>desmo+plts+fib</i>	64	611,56	3370,00	19713,13
<i>without.desmopressin</i>	66	11239,48	13193,94	15145,44
<i>plts+fib+FXIII</i>	70	3824,16	6344,05	15513,55
<i>desmo+plts</i>	71	-1742,25	2511,70	24408,62
<i>plts+pcc+fib</i>	106	7666,47	9479,96	17267,42
<i>plts+pcc+fib+FXIII</i>	113	8579,28	11707,59	15512,37
<i>plts+fib</i>	166	4229,94	7536,38	16247,34

<i>plts+pcc</i>	178	4455,02	8237,16	20725,52
<i>plateletconcentrates.only</i>	216	3531,88	6292,17	17516,23
	$\Sigma 1477$	$\varnothing 5561,26$	$\varnothing 7884,58$	$\varnothing 17403,50$

Tabelle 23: Descriptive Statistik, Corrected Count Increment (CCI) nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten in Kombination mit anderen Prokoagulanzien; *desmo*: Desmopressin; *plts*: Thrombozytenkonzentrate; *fib*: Fibrinogen; *FXIII*: FXIII-Konzentrat (Fibrogammin®); *pcc*: Prothrombinkomplex-Konzentrat; *rFVIIa*: Rekombinanter aktivierter Faktor VII (Novoseven®), *plateletconcentrates.only*: nur Thrombozytenkonzentrate.

Der CCI-Mittelwert betrug nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten über alle Substitutionsgruppen 5561 ± 17404 Thrombozyten pro μL . Der Median lag bei $7885/\mu\text{L}$.

Zwischen dem CCI und der Zahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate bestand in allen Subgruppen eine positive Korrelation (siehe Abbildung 21). Ein kausaler Zusammenhang für die Existenz der „Ausreißer“ war nicht nachverfolgbar.

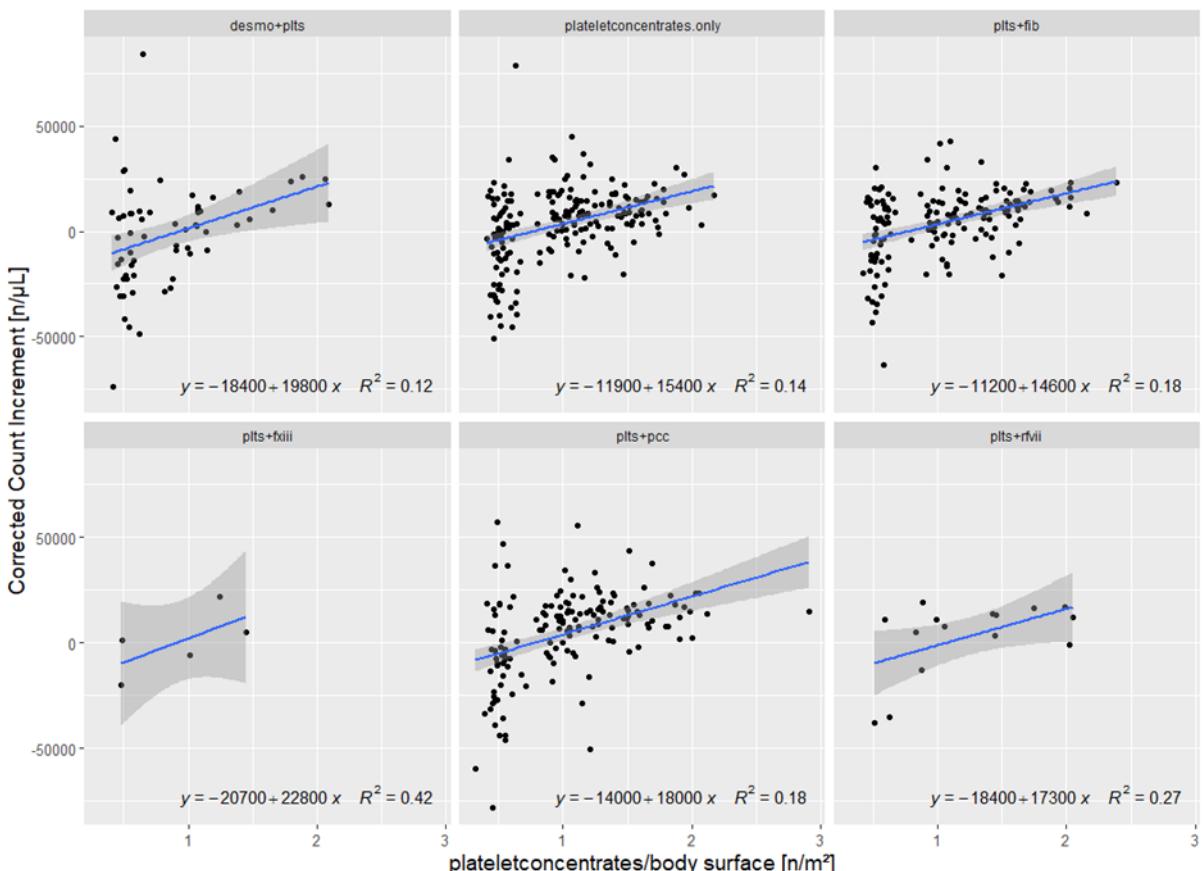


Abb. 21: Corrected Count Increment (CCI) nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der Zahl der Thrombozytenkonzentrate/Körperoberfläche, *desmo*=Desmopressin, *fib*=Fibrinogen, *pcc*=Prothrombinkomplex-Konzentrat, *plts*=Thrombozytenkonzentrate; Verlauf des Corrected Count Increment zwischen Reperfusions (vProtamin)

und erster Nachsubstitution (nS1) bei Transfusion von Thrombozytenkonzentraten allein (plateletconcentrates.only) oder mit einem weiteren Prokoagulanz als Regressionsanalyse

In den Subgruppen, die Thrombozytenkonzentrate plus ein weiteres Prokoagulanz erhielten, unterschieden sich die CCI-Werte kaum voneinander (siehe Abbildung 22).

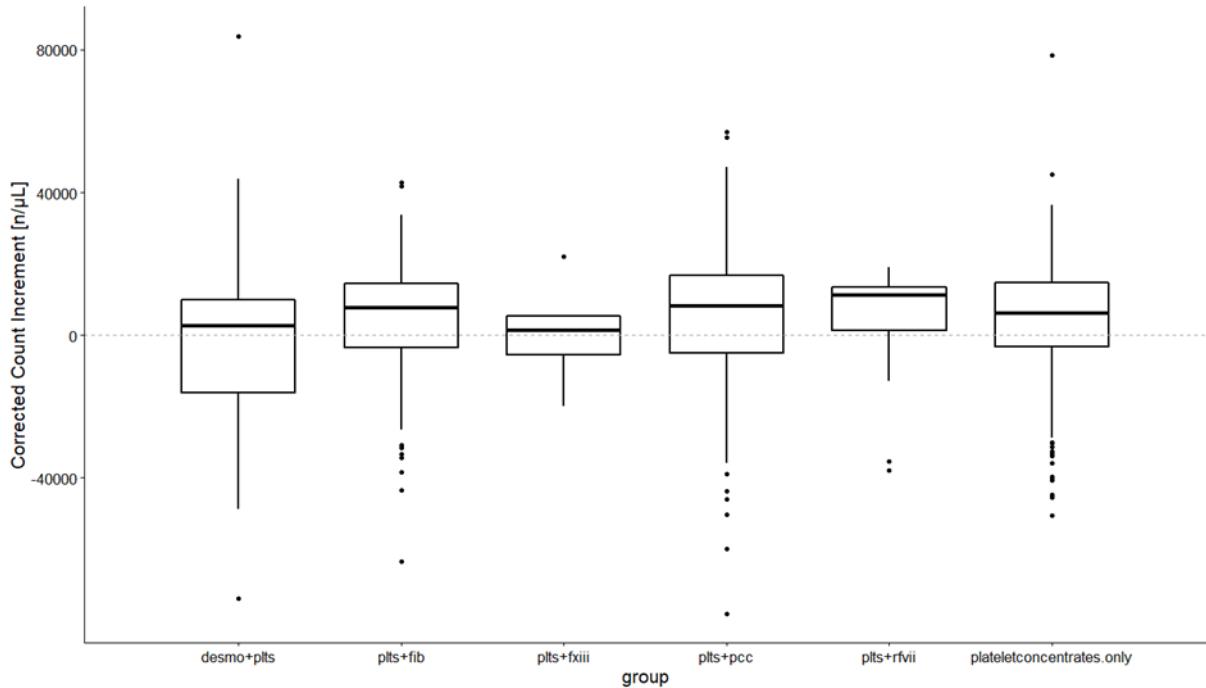


Abb. 22: Vergleich der medianen Corrected Count Increment (CCI)-Werte nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten, Verlauf des Corrected Count Increment zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) im Medianvergleich bei Substitution von Thrombozytenkonzentraten allein (plateletconcentrates.only) oder mit einem weiteren Prokoagulanz

Ein Vergleich der CCI-Werte über ANOVA war nicht möglich, da die Varianzen gemäß Levene-Test nicht homogen waren (Tabelle 24).

	Streuung um den Median			Streuung um den Mittelwert		
	Df	F-Wert	Pr(>F)	Df	F-Wert	Pr(>F)
Gruppe	5	2,5574	0,02656*	5	2,968	0,01176*
	581			581		

Signifikanz-Kategorien: 0 *** 0,001 ** 0,01 * 0,05 . 0,1 ‘ ’ 1

Tabelle 24: Ergebnisse des Levene-Tests zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen, Corrected Count Increment (CCI) bei Thrombozytenkonzentrat-Subgruppen; Df: Freiheitsgrade, Pr(>F): Wahrscheinlichkeit (probability); Der Levene-Test zeigt, dass die Thrombozytenkonzentrat-Subgruppen bezüglich ihrer Varianzen in den CCI-Werten sich nicht signifikant voneinander unterscheiden (Signifikanz-Kategorie nicht < 0,05).

Laut Kruskal-Wallis Rangsummentest bestand kein signifikanter Unterschied bei den CCI-Werten in den Subgruppen

Kruskal-Wallis Chi-Quadrat = 7,1514, df = 5, p-Wert = 0,2096

Der Rangsummentest bestätigte somit den Medianvergleich (Abbildung 22). Zwischen den Subgruppen, die Thrombozytenkonzentrate erhielten, waren bezüglich des CCI keine signifikanten Unterschiede erkennbar.

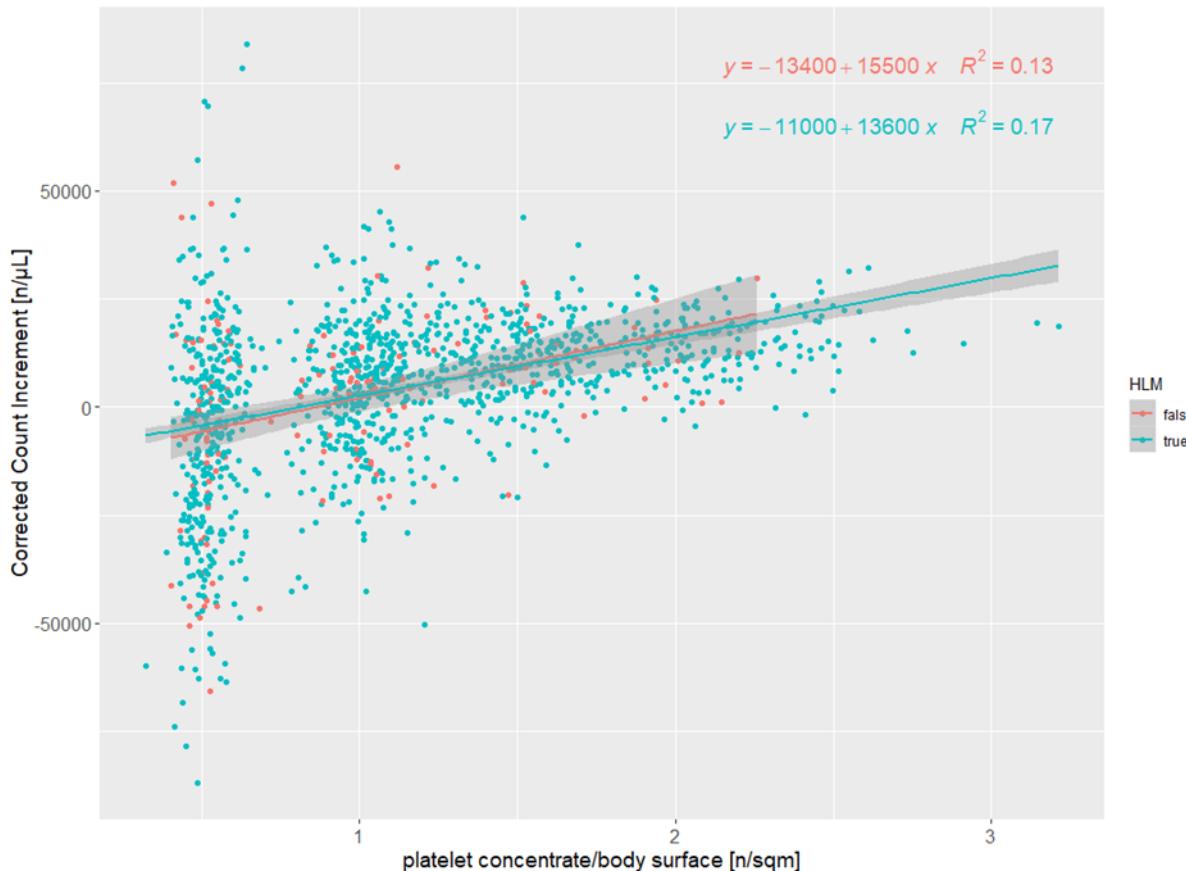


Abb. 23: Corrected Count Increment (CCI) in Abhängigkeit von der Zahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate, HLM: Herz-Lungen-Maschine, false: kein Anschluss an HLM, true: Anschluss an HLM; Verlauf des *Corrected Count Increment* zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei allen Patienten, die Thrombozytenkonzentrate erhalten haben, als Regressionsanalyse

Bei der Analyse der CCI-Werte in Abhängigkeit von der Zahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate (siehe Abbildung 23) war eine hohe Variabilität erkennbar ($R^2 < 0,8$). Eine Vorhersage des CCI-Wertes anhand der Zahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate war somit nicht möglich.

3.5 Substitution von Fibrinogen – Effekt auf den ΔFIBTEMA10-Wert

Gruppe	Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	Standardabweichung
<i>fibrinogen.only</i>	309	0,38	0,00	2,41
<i>desmo+fib</i>	276	-0,25	0,00	2,65
<i>pcc+fib</i>	178	0,44	1,00	2,31
<i>desmo+pcc+fib</i>	171	-0,29	0,00	3,76
<i>plts+fib</i>	166	1,81	2,00	2,70
<i>plts+pcc+fib+FXIII</i>	113	5,58	5,00	3,64
<i>plts+pcc+fib</i>	106	1,40	1,50	2,72
<i>pcc+fib+FXIII</i>	95	2,52	2,00	3,34
<i>desmo+pcc+fib+FXIII</i>	80	1,37	2,00	3,23
<i>desmo+fib+FXIII</i>	76	1,23	1,00	3,08
<i>fib+FXIII</i>	72	1,49	1,00	3,04
<i>plts+fib+FXIII</i>	70	3,86	3,00	3,24
<i>without.desmopressin</i>	66	5,94	5,00	4,52
<i>desmo+plts+fib</i>	64	1,25	1,00	2,37
<i>desmo+plts+pcc+fib</i>	57	0,92	1,00	3,27
<i>without.rfVIIa</i>	46	3,33	3,00	4,16
<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	37	5,09	5,00	5,12
<i>without.FXIII</i>	29	-0,21	-1,00	4,43
<i>desmo+plts+fib+FXIII</i>	26	2,72	3,00	4,10
<i>plts+pcc+fib+rfVIIa</i>	26	1,73	0,50	3,33
<i>plts+fib+FXIII+rfVIIa</i>	24	4,39	5,00	3,56
<i>desmo+pcc+fib+rfVIIa</i>	22	-0,50	1,00	3,39
<i>plts+fib+rfVIIa</i>	18	2,06	2,50	2,41
<i>desmo+plts+fib+rfVIIa</i>	17	-0,35	-1,00	3,52
<i>desmo+fib+rfVIIa</i>	15	-1,47	-1,00	3,25
<i>without.plateletconcentrates</i>	15	0,13	-1,00	2,53
<i>pcc+fib+rfVIIa</i>	14	0,29	0,50	2,70
<i>without.pcc</i>	10	0,20	1,00	2,62

<i>fib+rfVIIa</i>	7	-0,83	-1,00	2,71
<i>pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	7	3,17	3,00	1,72
<i>desmo+fib+FXIII+rfVIIa</i>	5	2,00	1,00	5,34
<i>fib+FXIII+rfVIIa</i>	5	0,20	0,00	2,28
	$\Sigma 2222$	$\varnothing 1,55$	$\varnothing 1,44$	$\varnothing 3,23$
<i>no.procoagulants</i>	950	-1,48	-1,00	7,40
<i>without.fib.and.desmo</i>	4	1,50	2,00	5,97

Tabelle 25: Deskriptive Statistik, Δ FIBTEMA10 nach- oder ohne Substitution von Fibrinogen in Kombination mit anderen Prokoagulanzien; *desmo*: Desmopressin; *plts*: Thrombozytenkonzentrate; *fib*: Fibrinogen; *FXIII*: FXIII-Konzentrat (Fibrogammin®); *pcc*: Prothrominkomplex-Konzentrat; *rFVIIa*: Rekombinanter aktiverter Faktor VII (Novoseven®), *without.plateletconcentrates*: alle Prokoagulanzien außer Thrombozytenkonzentrate, *no.procoagulants*: keine Prokoagulanzien

Im vorliegenden Kollektiv gab es keine Patienten, die alle Prokoagulanzien außer Fibrinogen erhielten (*without.fib*) (siehe Tabelle 25). Die meisten Patienten, bei denen Fibrinogen substituiert wurde, erhielten Fibrinogen allein (*fibrinogen.only*). 2222 Patienten bekamen unterschiedliche Kombinationen mit anderen Prokoagulanzien.

Der Δ FIBTEMA10-Wert lag im Mittel bei $1,55 \pm 3,23$ mm, der Median betrug 1,44 mm.

Die Δ FIBTEMA10-Werte korrelierten positiv mit der substituierten Fibrinogen-Dosis in allen Subgruppen (siehe Abbildung 24). Aufgrund der großen Varianz war eine exakte Vorhersage der FIBTEM-Veränderung jedoch nicht möglich.

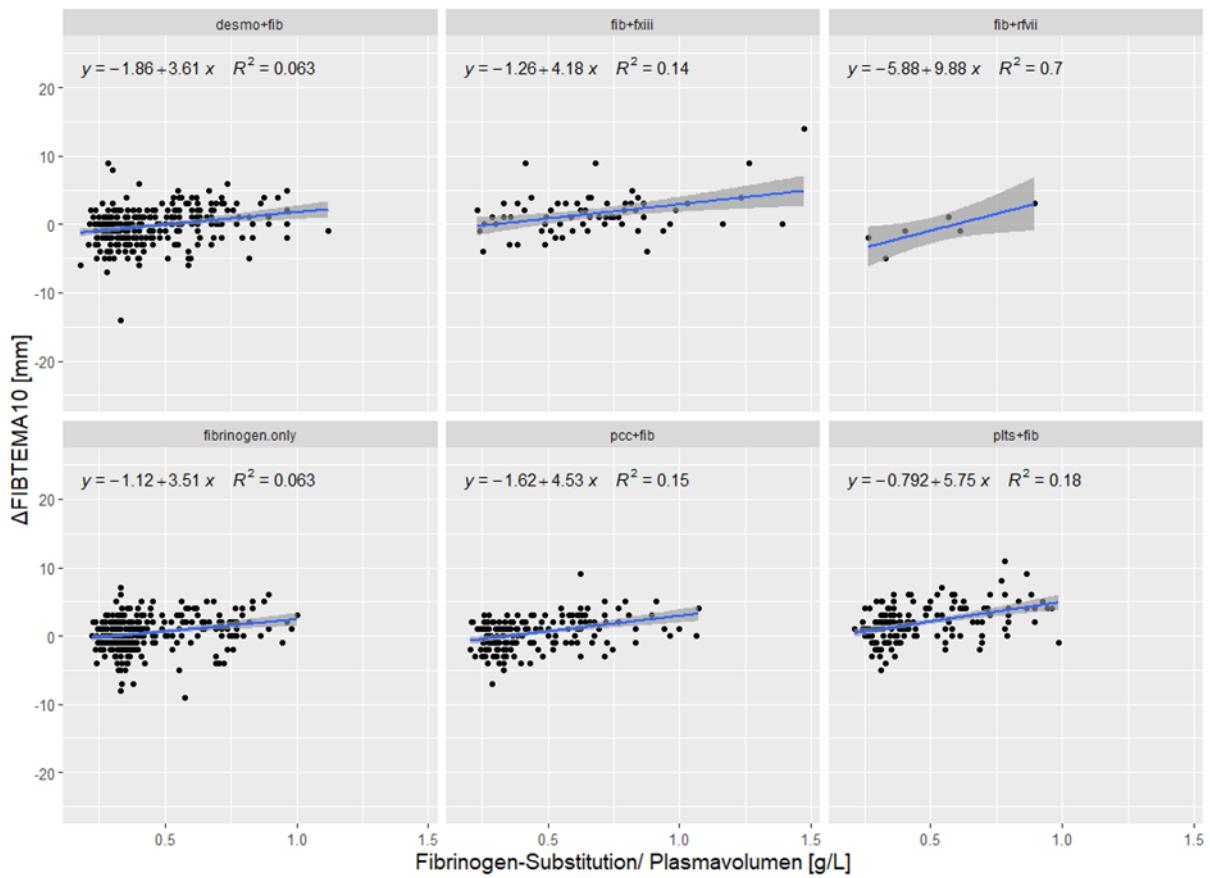


Abb. 24: $\Delta\text{FIBTEMA10}$ [mm] nach Fibrinogen-Substitution in Abhängigkeit von der Fibrinogen-Dosis,
 desmo= Desmopressin, fib= Fibrinogen, pcc= Prothrombinkomplex-Konzentrat, plts= Thrombozytenkonzentrate, Verlauf des FIBTEMA10 zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei Substitution von Fibrinogen allein oder mit einem weiteren Prokoagulanz als Regressionsanalyse

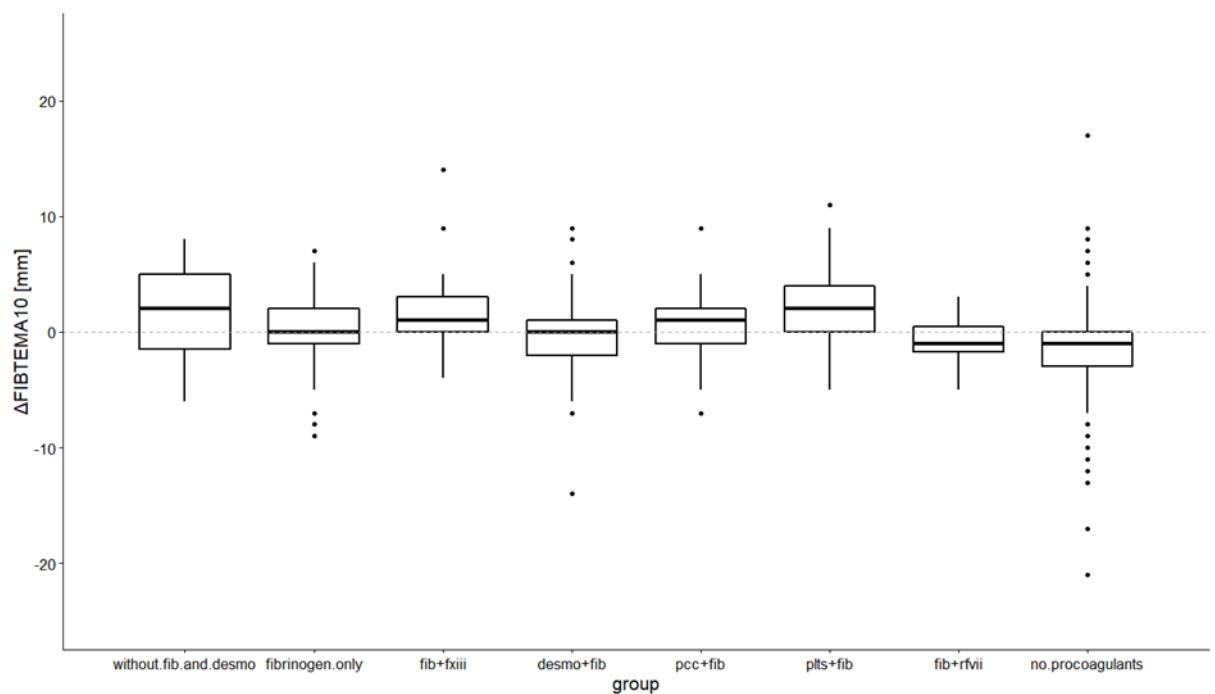


Abb. 25: Vergleich des Median- Δ FIBTEMA10 nach oder ohne Fibrinogen-Substitution, Verlauf des FIBTEMA10 zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) im Medianvergleich bei Substitution von keinen Prokoagulanzien (no.procoagulants), alle Prokoagulanzien außer Fibrinogen und Desmopressin (without.fib and desmo), Fibrinogen allein (fibrinogen.only) oder mit einem weiteren Prokoagulanz

Bei dem Vergleich der Mediane des Δ FIBTEMA10 zeigten Patienten, die kein Fibrinogen und Desmopressin (*without.fib.and.desmo*), und Patienten, die Thrombozytenkonzentrate plus Fibrinogen (*plts+fib*) erhielten, den stärksten Anstieg des FIBTEMA10 (siehe Abbildung 25). In der Gruppe *without.fib.and.desmo* erhielten die Patienten kein Fibrinogen, weil sie bei OP-Ende (vProtamin) ein im Referenzbereich liegenden FIBTEMA10-Wert aufwiesen. Auch hier zeigten Patienten, die keine Prokoagulanzien erhielten (*no.procoagulants*) den stärksten Abfall des FIBTEMA10-Wertes.

Der Levene-Test zur Prüfung der Varianzhomogenität ergab kein signifikantes Ergebnis. Damit unterschieden sich die Subgruppen bezüglich der Varianz des Δ FIBTEMA10 nicht signifikant (Tabelle 26). Das Quantil-Quantil-Diagramm, bei dem Δ FIBTEMA10 gegen die Subgruppen aufgetragen wurde, ergab eine weitgehende Normalverteilung der Werte; mindestens die mittleren vier Quantile lagen auf der Diagonalen (siehe Abbildung 26).

	Streuung um den Median			Streuung um den Mittelwert		
	Df	F-Wert	Pr(>F)	Df	F-Wert	Pr(>F)
Gruppe	7	0,7887	0,5968	7	0,73	0,6466
	1749			1749		

Signifikanz-Kategorien: 0 ‘***’ 0,001 ‘**’ 0,01 ‘*’ 0,05 ‘.’ 0,1 ‘ ’ 1

Tabelle 26: Ergebnisse des Levene-Tests zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen, Δ FIBTEMA10 bei Fibrinogen-Subgruppen; Df: Freiheitsgrade, Pr(>F): Wahrscheinlichkeit (probability); Der Levene-Test zeigt, dass die Fibrinogen-Subgruppen bezüglich ihrer Varianzen in den Δ FIBTEMA10-Werten sich nicht signifikant voneinander unterscheiden (Signifikanz-Kategorie nicht < 0,05).

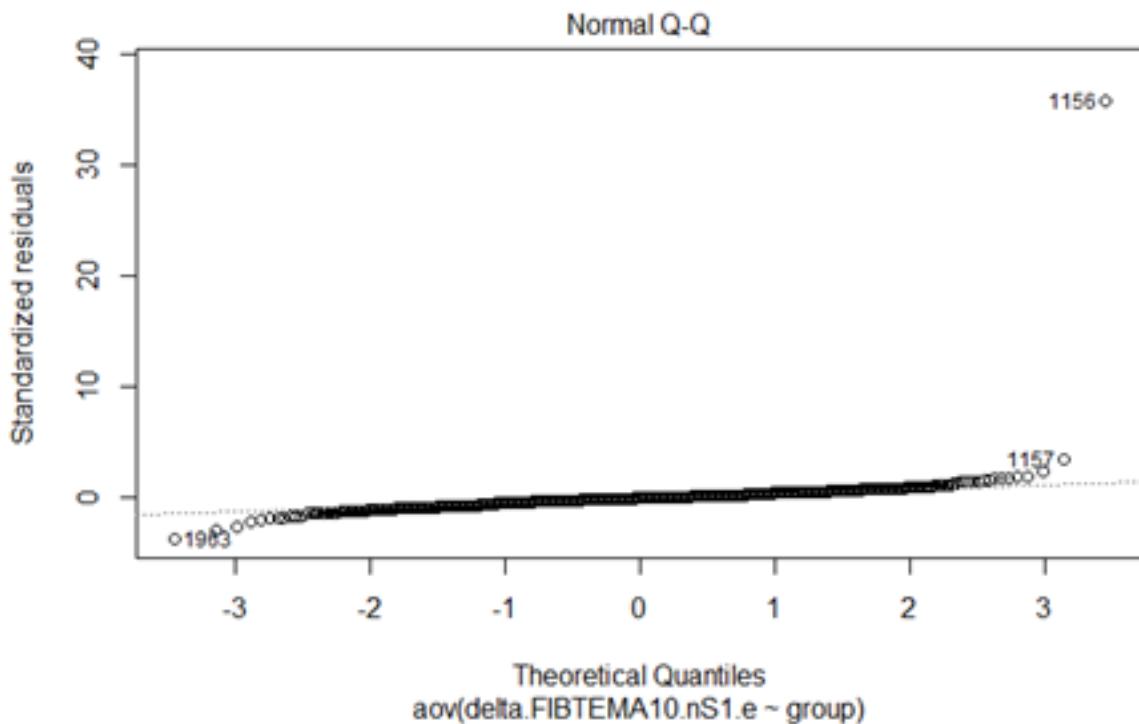


Abb. 26: Quantil-Quantil-Diagramm: $\Delta FIBTEMA10 \sim$ Substitutionsgruppe; Die Abbildung zeigt die Verteilung der $\Delta FIBTEMA10$ -Werte über alle Substitutionsgruppen: Es liegt eine Normalverteilung vor.

Damit sind beide Voraussetzungen für den Vergleich der Subgruppen mittels einer ANOVA erfüllt.

Lineare Hypothesen

	Schätzwert	Stanardabweichung	t Wert	Pr(> t)
<i>(Achsenabschnitt) == 0</i>	-0,2471	0,3311	-0,746	0,97942
<i>fib+FXIII == 0</i>	17,397	0,7348	2,368	0,11233
<i>fib+rfVIIa == 0</i>	-0,5862	22,170	-0,264	0,99998
<i>fibrinogen.only == 0</i>	0,6256	0,4580	1,366	0,68621
<i>no.procoagulants == 0</i>	-12,343	0,3812	-3,238	0,00868**
<i>pcc+fib == 0</i>	0,6903	0,5313	1,299	0,73401
<i>plts+fib == 0</i>	21,043	0,5448	3,862	<0,001***
<i>without.fib.and.desmo == 0</i>	17,471	27,051	0,646	0,99123

SIGNIFIKANZ-KATEGORIEN: 0 **** 0,001 *** 0,01 ** 0,05 * 0,1 ' 1

Tabelle 27: ANOVA nach Tukey des $\Delta FIBTEMA10$ in Zusammenhang mit der Substitution von Fibrinogen-Konzentraten, rot hinterlegte Felder: statistisch signifikant unterschiedlich im $\Delta FIBTEMA10$ zu den anderen Subgruppen; *fib*: Fibrinogen, *pcc*: Prothrombinkomplex-Konzentrat,

fibrinogen.only: Fibrinogen allein, *no procoags*: keine Prokoagulanzien, *without.fib.and.desmo*: alle Prokoagulanzien außer Desmopressin und Fibrinogen; Im ANOVA nach Tukey wurden die Fibrinogen-Subgruppen bezüglich Δ FIBTEMA10 miteinander verglichen. Die Subgruppen *plts+fib* und *no.procoagulants* unterschieden sich signifikant von den anderen Subgruppen ($p < 0,05$).

Gemäß ANOVA nach Tukey unterschieden sich die Δ FIBTEMA10-Werte der Subgruppen *no.procoagulants* (keine Prokoagulanzien) und *plts+fib* (Thrombozyten-Konzentrat plus Fibrinogen) signifikant von den der anderen Subgruppen (siehe Tabelle 27).

Der Mittelwertvergleich mit dem Welch two-sample t-Test ergab einen signifikanten Unterschied der Δ FIBTEMA10-Werte zwischen den Gruppen *fibrinogen.only* (nur Fibrinogen) und *no.procoagulants*:

Welch two-sample t-Test: $t = 6,2723$, $df = 1087,6$, p -Wert = $5,126e^{-10}$ (95 % KI: [1,278074; 2,441741], Stichprobenschätzungen – Mittelwerte: *fibrinogen.only* 0,3784722, *no.procoagulants* -1,4814356).

Die Substitution von Fibrinogen zeigte einen signifikanten Effekt auf die FIBTEMA10-Veränderung.

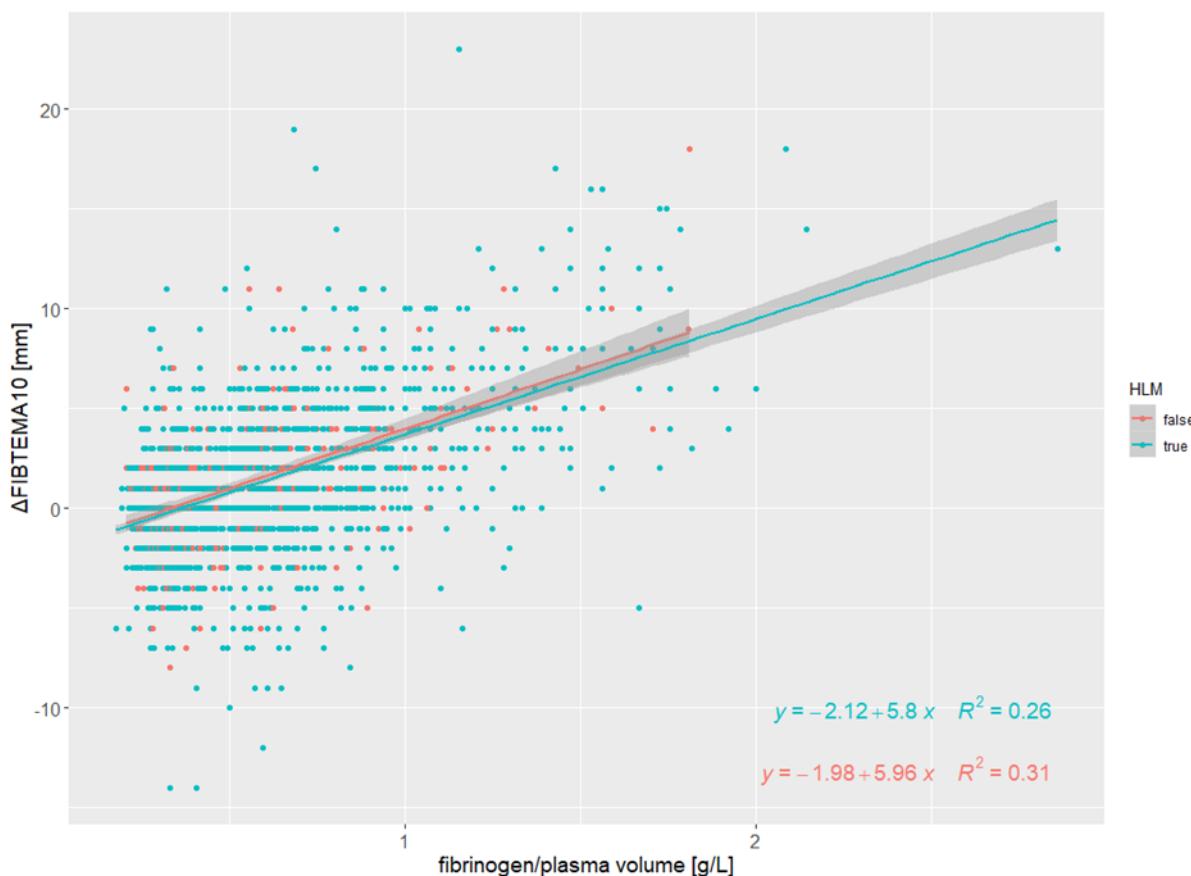


Abb. 27: Δ FIBTEMA10 in Abhängigkeit von der Fibrinogen-Dosis, HLM: Herz-Lungen-Maschine, false: kein Anschluss an HLM, true: Anschluss an HLM; Verlauf des FIBTEMA10 zwischen Reperfusion

(vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei allen Patienten, die Fibrinogen erhalten haben, als Regressionsanalyse

Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der FIBTEMA10-Veränderung und der substituierten Fibrinogen-Dosis (siehe Abbildung 27). Nebenbefindlich wiesen Patienten, die ohne HLM operiert wurden, einen geringgradig stärkeren FIBTEMA10-Anstieg auf als Patienten, bei deren Eingriff eine HLM verwendet wurde.

Auch der Fibrinogen-Effekt zeigte eine hohe Variabilität mit einem $R^2 < 0,8$. Das Ausmaß des Effekts des Fibrinogens auf den FIBTEMA10 ist daher nicht vorhersagbar.

3.6 Substitution von FXIIIa – Effekt auf den ΔFXIII-Wert

Insgesamt erhielten 831 Patienten FXIIIa. Der mittlere FXIII-Anstieg betrug bei diesen Patienten $20,56 \pm 16,90\%$, der Median lag bei 18,93 %.

Gruppe	Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	Standardabweichung
<i>plts+pcc+fib+FXIII</i>	113	32,55	31,00	18,93
<i>pcc+fib+FXIII</i>	95	15,21	13,50	16,94
<i>desmo+pcc+fib+FXIII</i>	80	13,69	14,00	17,97
<i>desmo+fib+FXIII</i>	76	10,90	8,00	17,39
<i>fib+FXIII</i>	72	15,27	13,50	14,98
<i>plts+fib+FXIII</i>	70	21,63	16,00	16,08
<i>without.desmopressin</i>	66	36,10	32,00	24,11
<i>without.rfVIIa</i>	46	23,95	19,00	24,28
<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	37	30,17	24,50	26,61
<i>desmo+plts+fib+FXIII</i>	26	24,97	21,00	25,46
<i>plts+fib+FXIII+rfVIIa</i>	24	29,00	28,50	18,13
<i>FXIII.only</i>	19	4,00	5,00	9,19
<i>pcc+FXIII</i>	19	12,59	12,00	13,73
<i>without.plateletconcentrates</i>	15	16,26	10,84	19,11
<i>desmo+pcc+FXIII</i>	10	16,56	8,00	18,74
<i>without.pcc</i>	10	16,22	16,00	18,23
<i>plts+pcc+FXIII</i>	9	15,11	18,00	14,09
<i>desmo+FXIII</i>	7	6,57	8,00	7,98
<i>pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	7	29,00	28,00	14,66
<i>desmo+fib+FXIII+rfVIIa</i>	5	9,67	5,00	9,87
<i>fib+FXIII+rfVIIa</i>	5	20,00	13,00	13,89
<i>plts+FXIII</i>	5	22,75	28,00	27,08
<i>without.fib.and.desmo</i>	4	56,04	56,04	1,47
<i>desmo+plts+pcc+FXIII</i>	3	12,00	14,00	19,08
<i>desmo+pcc+FXIII+rfVIIa</i>	2	39,50	39,50	23,33
<i>FXIII+rfVIIa</i>	2	-5,50	-5,50	14,85

<i>pcc+FXIII+rFVIIa</i>	2	35,00	35,00	43,84
<i>desmo+plts+FXIII</i>	1	18,00	18,00	NaN
<i>plts+FXIII+rFVIIa</i>	1	19,00	19,00	NaN
	$\Sigma 831$	$\bar{O} 20,56$	$\bar{O} 18,93$	$\bar{O} 16,90$
<i>no.procoagulants</i>	950	-1,65	-2,00	12,85
<i>without.FXIII</i>	29	-2,05	-3,00	12,47

Tabelle 28: Deskriptive Statistik, Δ FXIII nach- oder ohne Substitution von FXIIIa in Kombination mit anderen Prokoagulanzien; desmo: Desmopressin; plts: Thrombozytenkonzentrate; fib: Fibrinogen; FXIII: FXIII-Konzentrat (Fibrogammin®); pcc: Prothrombinkomplex-Konzentrat; rFVIIa: Rekombinanter aktivierter Faktor VII (Novoseven®), without.FXIII: alle Prokoagulanzien außer FXIII-Konzentrat, FXIII.only: FXIII-Konzentrat allein, no.procoagulants: keine Prokoagulanzien

In den meisten Subgruppen bestand eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der FXIII-Veränderung und der FXIIIa-Dosis (siehe Abbildung 28).

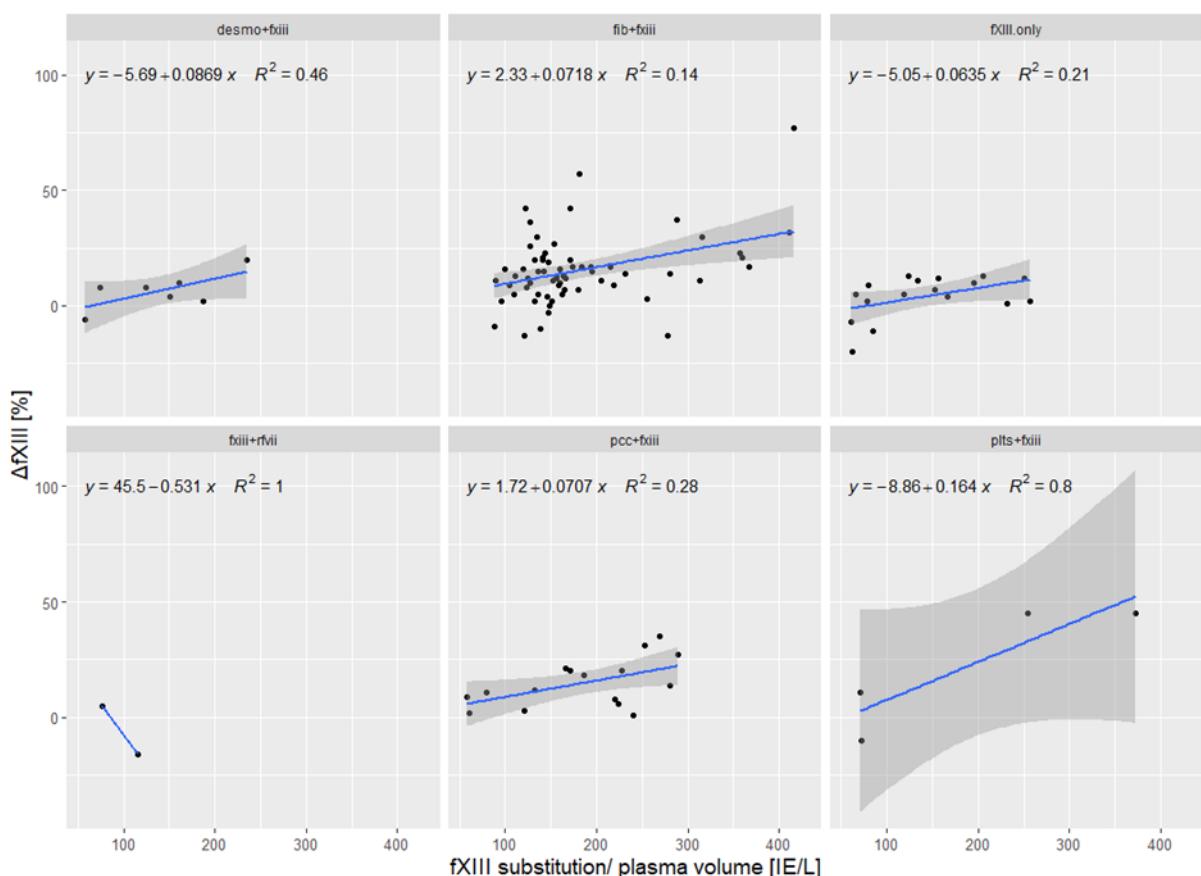


Abb. 28: Δ FXIII [%] nach FXIIIa-Substitution in Abhängigkeit von der FXIIIa-Dosis, desmo= Desmopressin, fib= Fibrinogen, pcc= Prothrombinkomplex-Konzentrat, plts= Thrombozytenkonzentrate; Verlauf des FXIII-Aktivität zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei Substitution von FXIII allein oder mit einem weiteren Prokoagulanz als Regressionsanalyse

Beim Vergleich der medianen ΔFXIII -Werte zeigte die Subgruppe, die FXIIIa plus Thrombozytenkonzentrate erhielt, den höchsten Wert (siehe Abbildung 29). Der Befund sollte mit Vorsicht interpretiert werden, da seine Aussagekraft aufgrund der geringen Subgruppenbesetzung ($n=5$) eingeschränkt ist. Auch die Gruppe, die mit FXIIIa + Prothrombin-Konzentrate therapiert wurde, enthielt < 30 Patienten. Lediglich die Subgruppe FXIIIa + Fibrinogen enthielt > 30 Patienten; der ΔFXIII -Median dieser Subgruppe entsprach dem der Subgruppe, die FXIIIa + Prothrombinkomplex-Konzentrate erhielt.

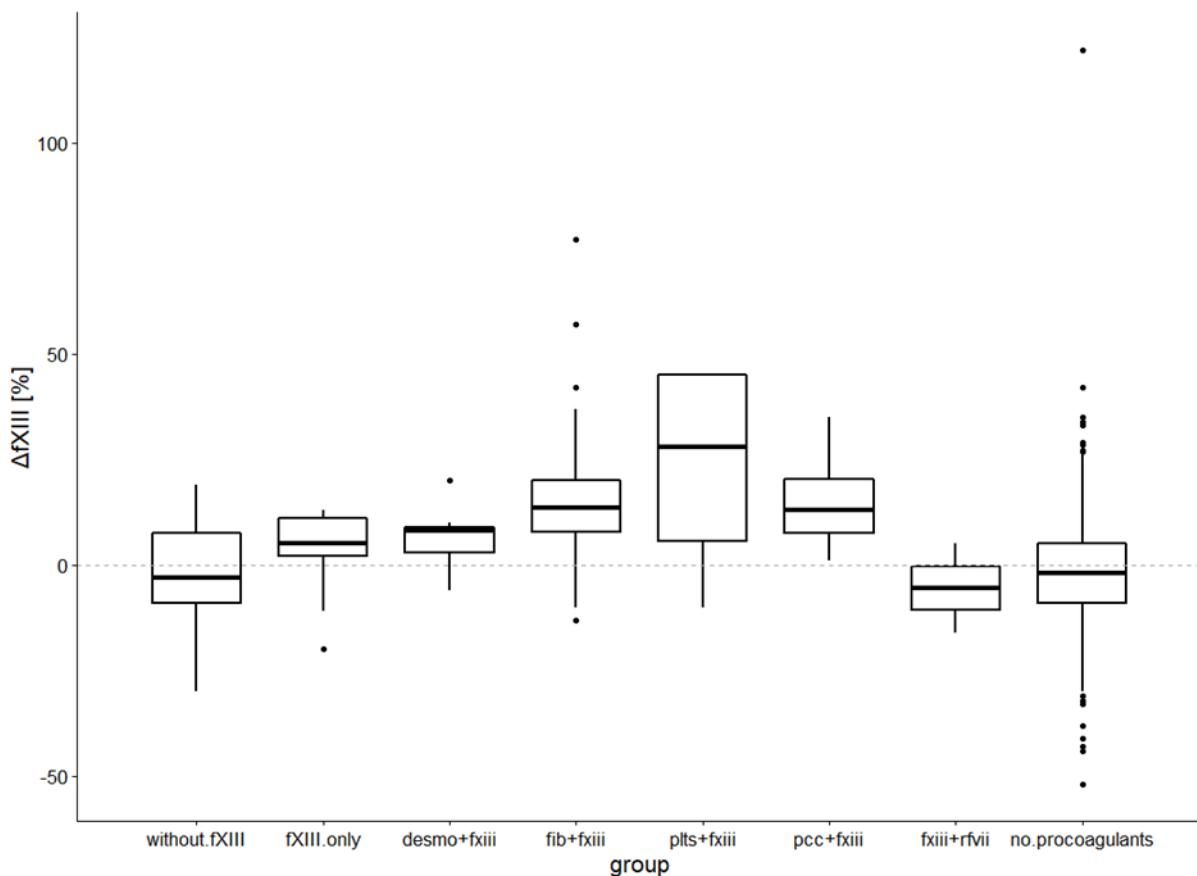


Abb. 29: Vergleich des Median- $\Delta\text{FXIII} [\%]$ nach oder ohne FXIIIa-Substitution, Verlauf der FXIII-Aktivität zwischen Reperfusions (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) im Medianvergleich bei Substitution von keinen Prokoagulanzien (no.procoagulants), alle Prokoagulanzien außer FXIII (without.fXIII), FXIII allein (fXIII.only) oder mit einem weiteren Prokoagulanz

Laut Levene-Test (siehe Tabelle 29) waren die Varianzen in den Subgruppen nicht signifikant verschieden. Eine Normalverteilung lag aber nicht vor, da nur etwa die Hälfte der ΔFXIII -Werte im Q-Q-Diagramm auf der Diagonalen lagen (siehe Abbildung 30). Daher war eine ANOVA zum Vergleich der ΔFXIII -Werte in den Subgruppen nicht möglich.

Streuung um den Median			Streuung um den Mittelwert		
	Df	F-Wert		Df	F-Wert
Gruppe	7	1,6878	0,1085	7	1,6789
	823			823	

Signifikanz-Kategorien: 0 ‘***’ 0,001 ‘**’ 0,01 ‘*’ 0,05 ‘.’ 0,1 ‘ ’ 1

Tabelle 29: Ergebnisse des Levene-Tests zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen, $\Delta FXIII$ bei FXIII-Subgruppen; Df: Freiheitsgrade, Pr(>F): Wahrscheinlichkeit (probability); Der Levene-Test zeigt, dass die FXIII-Subgruppen bezüglich ihrer Varianzen in den $\Delta FIBTEMA10$ -Werten sich nicht signifikant voneinander unterscheiden (Signifikanz-Kategorie nicht $< 0,05$).

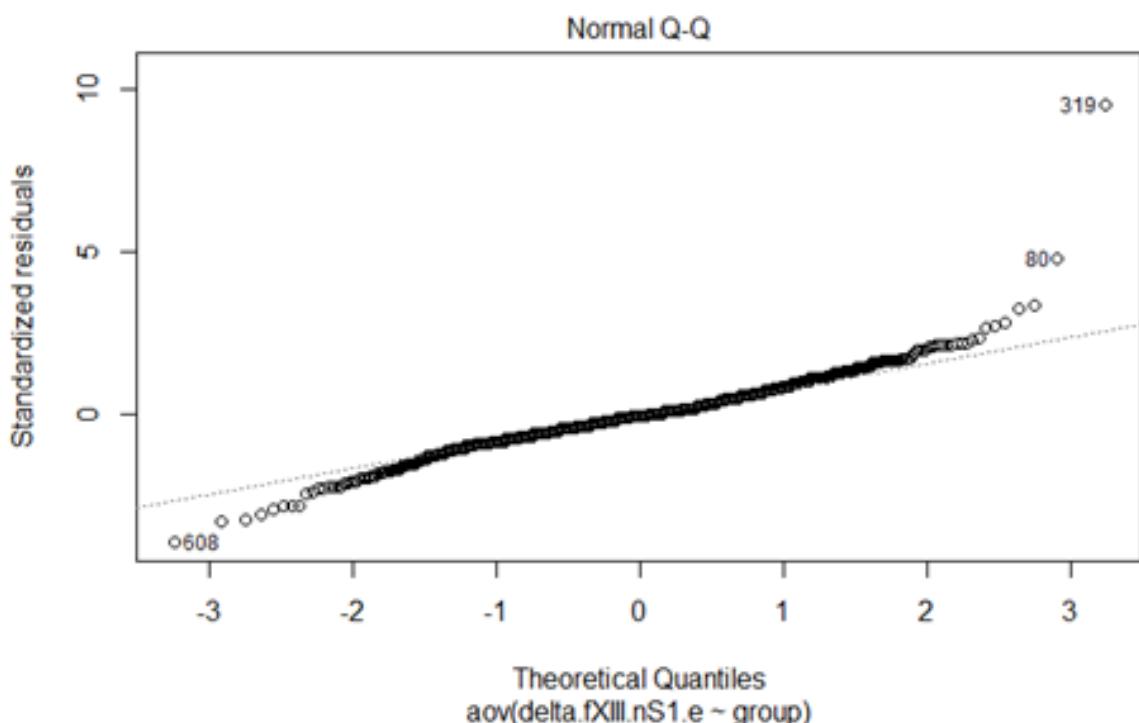


Abb. 30: Quantil-Quantil-Diagramm: $\Delta FXIII \sim$ Substitutionsgruppe, Die Abbildung zeigt die Verteilung der $\Delta FXIII$ -Werte über alle Substitutionsgruppen: Es liegt keine Normalverteilung vor.

Der Kruskal-Wallis Rangsummentest zeigte ein signifikantes Ergebnis:

Kruskal-Wallis Chi-Quadrat = 112,38, df = 7, p-Wert $< 2,2e^{-16}$

Damit waren signifikante Unterschiede bezüglich der $\Delta FXIII$ -Werte zwischen den Subgruppen nachweisbar. Tabelle 30 zeigt die paarweise Gegenüberstellung der $\Delta FXIII$ -Werte nach Wilcoxon.

	<i>desmo</i> +FXIIIa	<i>fib</i> +FXIIIa	<i>FXIIIa.</i> only	<i>FXIIIa</i> +rfVIIa	<i>no.</i> <i>procoags</i>	<i>pcc</i> +FXIIIa	<i>plts</i> +FXIIIa
<i>fib+FXIIIa</i>	0,1574	-	-	-	-	-	-
<i>FXIIIa.only</i>	0,8970	0,0049	-	-	-	-	-
<i>FXIIIa+rfVIIa</i>	0,4235	0,1574	0,4235	-	-	-	-
<i>no.procoagulants</i>	0,1061	< 2e ⁻¹⁶	0,0463	0,7656	-	-	-
<i>pcc+FXIIIa</i>	0,1882	0,9664	0,0463	0,1700	6,7e ⁻⁰⁶	-	-
<i>plts+FXIIIa</i>	0,4235	0,6943	0,3442	0,3738	0,1636	0,6943	-
<i>without.FXIIIa</i>	0,1700	7,4e ⁻⁰⁵	0,1926	0,7442	0,8970	0,0014	0,2055

Methode zur Anpassung des p-Werts: Benjamini-Hochberg

Tabelle 30: Paarvergleich des Δ FXIII nach Wilcoxon in Zusammenhang mit der Substitution von FXIIIa-Konzentraten, rot hinterlegte Felder: statistisch signifikant unterschiedlich im Δ FXIII, *no.procoagulants*: keine Prokoagulanzien, *FXIIIa.only*: FXIIIa-Konzentrat allein, *without.FXIIIa*: alle Prokoagulanzien außer FXIII-Konzentrat; Im Paarvergleich nach Wilcoxon wurden die FXIII-Subgruppen bezüglich Δ FXIII paarweise miteinander verglichen. Es fand sich keine Subgruppe, die sich signifikant von allen anderen Subgruppen unterschied.

Der Paarvergleich ergab ein uneinheitliches Bild, dass keine klaren Aussagen erlaubt. Jedoch unterschieden sich die Werte in den Subgruppen *FXIIIa.only* (nur FXIIIa) und *no.procoagulants* (keine Prokoagulanzien) signifikant voneinander. Der t-Test nach Welch bestätigte diesen Befund:

Welch two-sample t-Test: $t = -2,4775$, $df = 17,559$, p-Wert = 0,02365 (95 % KI: [-10,44849 %; -0,84997 %], Stichprobenschätzungen – Mittelwert: *FXIIIa.only* 4,00 %, *no.procoagulants* -1,649231 %).

Damit hatte die Substitution von FXIIIa-Konzentrat einen signifikanten Effekt auf die laborchemisch gemessene FXIII-Aktivität.

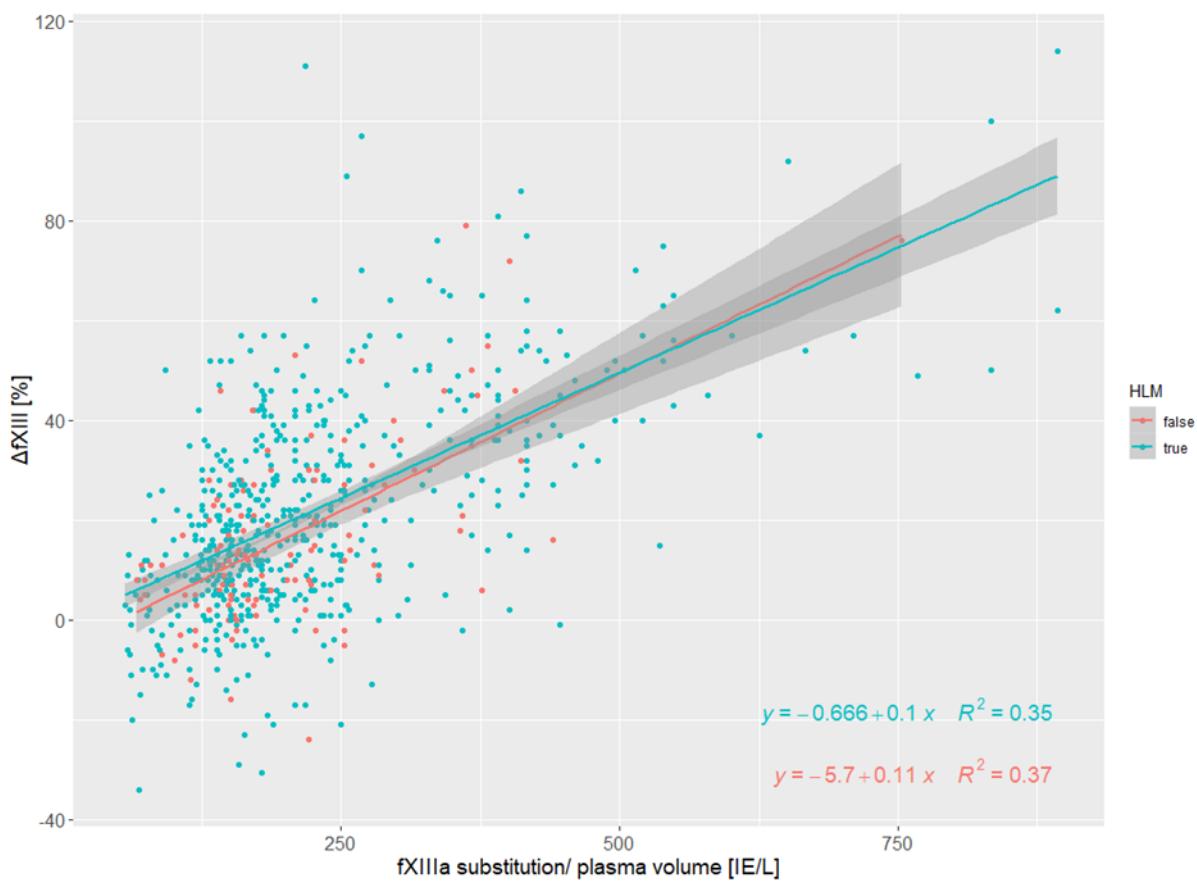


Abb. 31: Δ FXIII in Abhängigkeit von der FXIIIa-Dosis, HLM: Herz-Lungen-Maschine, false: kein Anschluss an HLM, true: Anschluss an HLM; Verlauf der FXIII-Aktivität zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei allen Patienten, die FXIII erhalten haben, als Regressionsanalyse

Die Δ FXIII-Werte korrelierten positiv mit der FXIIIa-Dosis bei allen Patienten, die FXIIIa erhielten (Abbildung 31). Patienten, die ohne HLM operiert wurden, zeigten einen tendenziell stärkeren Anstieg der FXIII-Werte.

Aufgrund der hohen Streuung der Werte ($R^2 < 0,8$) war das Ausmaß des FXIIIa-Effekts nicht vorhersagbar.

3.7 Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentrat (pcc) – Effekt auf den Δ EXTEMCT-Wert

Gruppe	Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	Standardabweichung
<i>pcc.only</i>	177	-5,71	-6,00	10,15
<i>pcc+fib</i>	85	-6,90	-9,00	11,60
<i>desmo+pcc+fib</i>	81	-4,26	-6,48	13,68
<i>desmo+pcc</i>	67	-8,70	-9,00	8,44
<i>pcc+fib+FXIII</i>	49	-6,22	-5,95	10,32
<i>plts+pcc</i>	49	-10,25	-11,00	10,04
<i>plts+pcc+fib</i>	44	-11,18	-9,25	10,14
<i>plts+pcc+fib+FXIII</i>	41	-16,56	-16,00	9,51
<i>desmo+pcc+fib+FXIII</i>	37	-5,67	-7,00	11,84
<i>desmo+plts+pcc+fib</i>	32	-9,49	-10,20	9,96
<i>desmo+plts+pcc</i>	22	-9,90	-12,11	9,72
<i>pcc+rfVIIa</i>	20	-14,60	-18,70	12,15
<i>without.desmopressin</i>	19	-17,29	-18,86	10,53
<i>without.rfVIIa</i>	17	-9,88	-8,00	8,45
<i>plts+pcc+fib+rfVIIa</i>	16	-18,07	-19,50	9,91
<i>without.FXIII</i>	16	-20,72	-20,50	12,30
<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	14	-17,75	-13,05	13,96
<i>without.plateletconcentrates</i>	14	-14,51	-17,00	10,90
<i>desmo+pcc+fib+rfVIIa</i>	12	-15,87	-16,60	4,87
<i>pcc+fib+rfVIIa</i>	9	-18,62	-21,00	12,33
<i>plts+pcc+rfVIIa</i>	8	-19,71	-17,00	12,93
<i>without.fibrinogen.and.FXIII</i>	8	-16,23	-24,00	13,98
<i>desmo+pcc+rfVIIa</i>	4	-21,50	-21,00	5,20
<i>pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	4	-14,23	-13,72	12,81
<i>desmo+pcc+FXIII</i>	3	-7,33	-2,00	12,86
<i>pcc+FXIII</i>	3	-7,50	-7,50	4,95
<i>plts+pcc+FXIII</i>	2	-11,00	-11,00	4,24

<i>desmo+pcc+FXIII+rfVIIa</i>	<i>I</i>	<i>-18,00</i>	<i>-18,00</i>	<i>NaN</i>
<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII</i>	<i>I</i>	<i>-22,00</i>	<i>-22,00</i>	<i>NaN</i>
<i>pcc+FXIII+rfVIIa</i>	<i>I</i>	<i>-24,00</i>	<i>-24,00</i>	<i>NaN</i>
<i>plts+pcc+FXIII+rfVIIa</i>	<i>I</i>	<i>-1,00</i>	<i>-1,00</i>	<i>NaN</i>
	$\Sigma 857$	$\varnothing-13$	$\varnothing-13$	$\varnothing 9$
<i>no.procoagulants</i>	729	4,36	4,00	11,71
<i>without.pcc</i>	10	-16,34	-15,50	5,23

Tabelle 31: Deskriptive Statistik, Δ EXTEMCT nach- oder ohne Substitution von pcc in Kombination mit anderen Prokoagulanzien; desmo: Desmopressin; **plts:** Thrombozytenkonzentrate; **fib:** Fibrinogen; **FXIII:** FXIII-Konzentrat (Fibrogammin®); **pcc:** Prothrominkomplex-Konzentrat; **rFVIIa:** Rekombinanter aktivierter Faktor VII (Novoseven®), **without.pcc:** alle Prokoagulanzien außer Prothrominkomplex-Konzentrat, **pcc.only:** Prothrominkomplex-Konzentrat allein, **no.procoagulants:** keine Prokoagulanzien

Die meisten Patienten mit einer Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentraten erhielten keine anderen Prokoagulanzien (n=177, siehe Tabelle 31). Im Mittel lag der Δ EXTEMCT-Wert bei allen Patienten, die Prothrombinkomplex-Konzentraten erhielten bei -13 ± 9 Sekunden. Der Median betrug ebenfalls -13 Sekunden.

Die EXTEMCT-Veränderung in Abhängigkeit von der Prothrombinkomplexkonzentrat-Dosis zeigte in den Subgruppen *pcc.only* (Prothrombinkomplex-Konzentrat allein), *pcc+fib*, *pcc+rfVIIa* und *plts+pcc* (Prothrombinkomplex-Konzentrat + Thrombozytenkonzentrate) eine positive Korrelation zwischen der Prothrombinkomplex-Konzentrat-Konzentration und dem Δ EXTEMCT-Wert (Verkürzung der EXTEMCT-Zeit bei höherer Prothrombinkomplex-Konzentrat-Dosierung, siehe Abbildung 32).

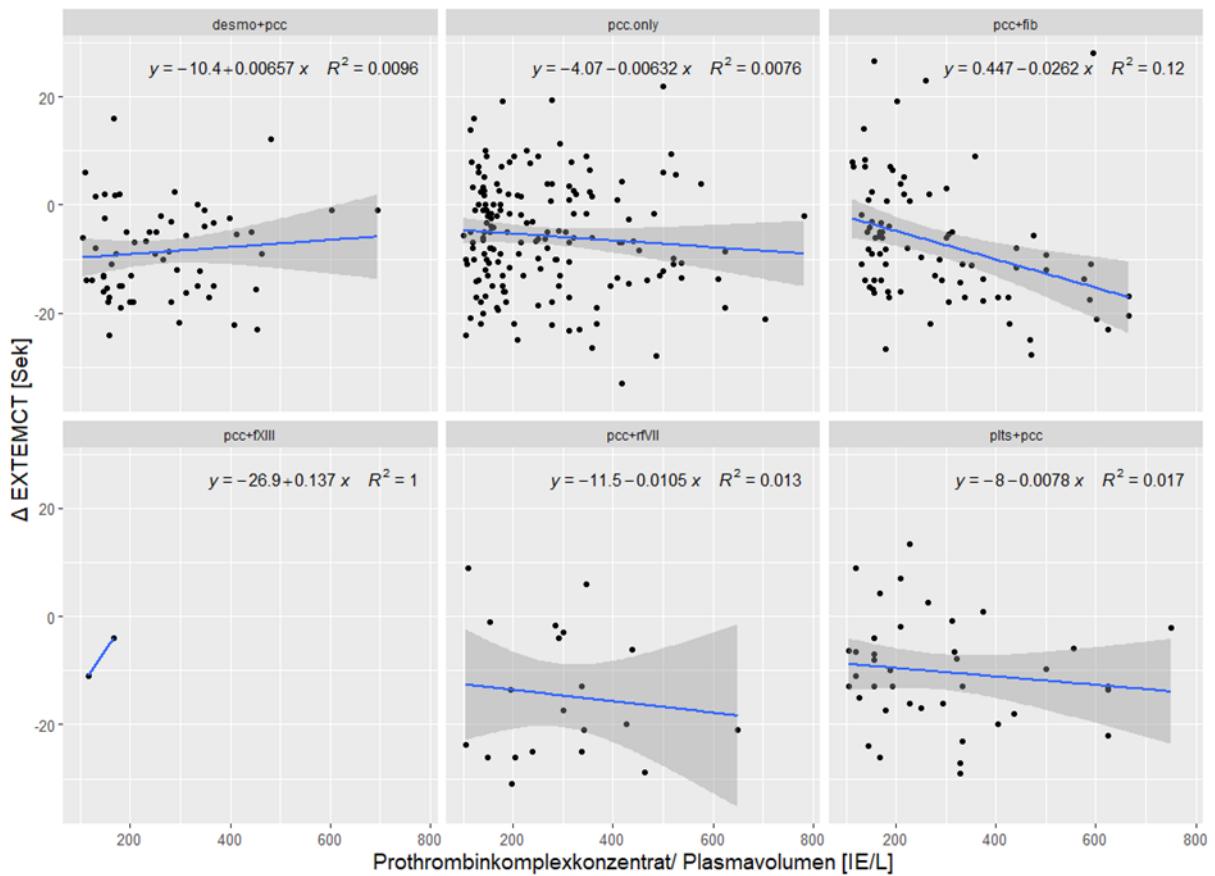


Abb. 32: Δ EXTEMCT [Sek] nach Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentraten in Abhängigkeit von der Dosis, desmo= Desmopressin, fib= Fibrinogen, pcc= Prothrombinkomplex-Konzentrat, plts= Thrombozytenkonzentrate; Verlauf der EXTEMCT-Zeit zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentraten allein oder mit einem weiteren Prokoagulanz als Regressionsanalyse.

Beim Vergleich der medianen Δ EXTEMCT-Werte in den Subgruppen (siehe Abbildung 33) fiel auf, dass die Subgruppe *no.procoagulants* als einzige ein Δ EXTEMCT-Wert > 0 und damit eine Verlängerung aufwies. Die stärkste Verkürzung (negativster Δ EXTEMCT-Wert) war in der Subgruppe *pcc+rfVIIa* nachweisbar.

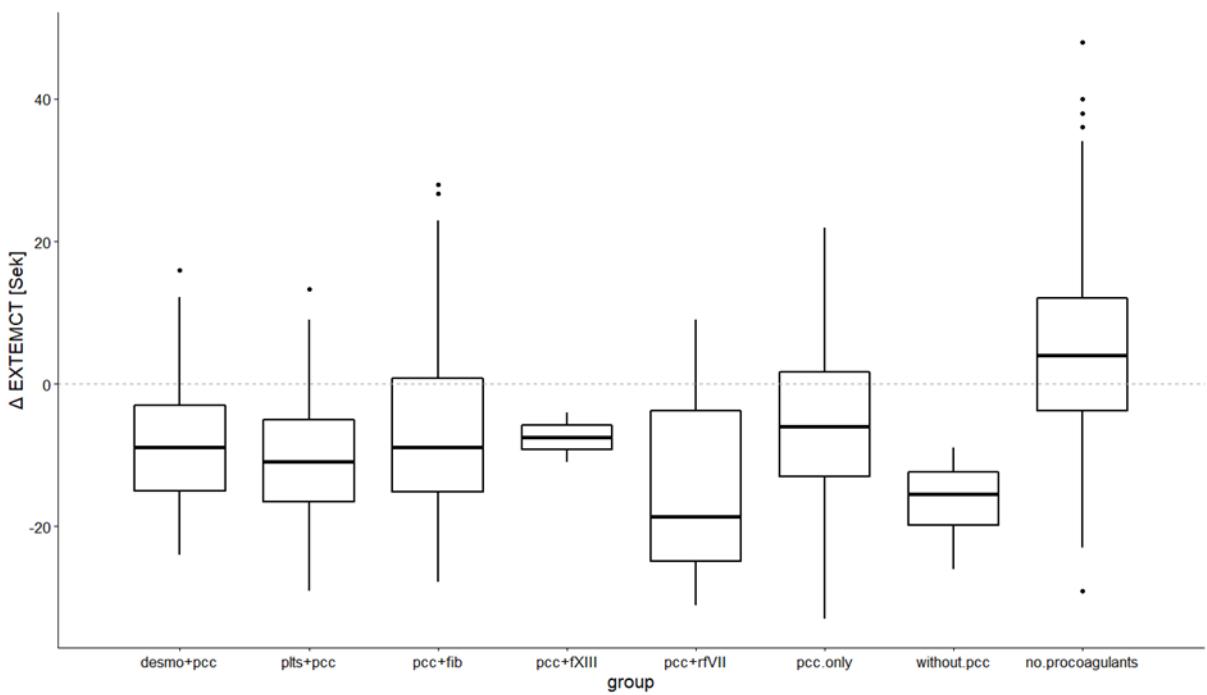


Abb. 33: Vergleich des Median- Δ EXTEMCT [Sek] nach oder ohne Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentraten, Verlauf der EXTEMCT-Zeit zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) im Medianvergleich bei Substitution von keinen Prokoagulanzien (no.procoagulants), alle Prokoagulanzien außer Prothrombinkomplex-Konzentrate (without.pcc), Prothrombinkomplex-Konzentrate allein (pcc.only) oder mit einem weiteren Prokoagulanz

Gemäß Levene-Test unterschieden sich die Δ EXTEMCT-Werte in den Subgruppen signifikant in ihren Varianzen (siehe Tabelle 32).

	Streuung um den Median			Streuung um den Mittelwert		
	Df	F-Wert	Pr(>F)	Df	F-Wert	Pr(>F)
Gruppe	7	2,4397	0,01756*	7	2,5377	0,01365*
	998			998		

Signifikanz-Kategorien: 0 *** 0,001 ** 0,01 * 0,05 . 0,1 ‘ 1

Tabelle 32: Ergebnisse des Levene-Tests zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen, Δ EXTEMCT bei Prothrombinkomplex-Konzentrat-Subgruppen; Df: Freiheitsgrade, Pr(>F): Wahrscheinlichkeit (*probability*); Der Levene-Test zeigt, dass die Prothrombinkomplex-Konzentrat-Subgruppen bezüglich ihrer Varianzen in den Δ EXTEMCT-Werten sich signifikant voneinander unterscheiden.

Eine der Voraussetzung für einen ANOVA-Test zum Vergleich der Subgruppen war somit nicht erfüllt. Im Kruskal-Wallis Rangsummentest zeigten die Subgruppen signifikant unterschiedliche Δ EXTEMCT-Werte:

Kruskal-Wallis Chi-Quadrat= 237,16, df = 7, p-Wert < 2,2e⁻¹⁶

Im Paarvergleich nach Wilcoxon fiel auf, dass sich die Δ EXTEMCT-Werte in der Subgruppe *no.procoagulants* (keine Substitution von Prokoagulanzien) von fast allen Werten der anderen Subgruppen signifikant unterschieden (siehe Tabelle 33). Die Subgruppe *pcc+FXIII* bestand nur aus drei Patienten, was die Aussagekraft der Vergleiche mit dieser Subgruppe stark einschränkt.

	<i>desmo</i> + <i>pcc</i>	<i>no.</i> <i>procoags</i>	<i>pcc.</i> <i>only</i>	<i>pcc</i> + <i>fib</i>	<i>pcc</i> + <i>FXIII</i>	<i>pcc</i> + <i>rfVIIa</i>	<i>pcc</i> + <i>plts</i>
<i>no.procoagulants</i>	<i>2,6e⁻¹⁵</i>	-	-	-	-	-	-
<i>pcc.only</i>	0,0538	<i><2e⁻¹⁶</i>	-	-	-	-	-
<i>pcc+fib</i>	0,6580	<i>4,9e⁻¹⁴</i>	0,2279	-	-	-	-
<i>pcc+FXIII</i>	0,7976	0,1629	0,7976	0,8184	-	-	-
<i>pcc+rfVIIa</i>	0,0538	<i>1,8e⁻⁰⁷</i>	0,0069	<i>0,0370</i>	0,5648	-	-
<i>plts+pcc</i>	0,5828	<i>4,0e⁻¹¹</i>	0,0351	0,3061	0,6591	0,2219	-
<i>without.pcc</i>	0,0202	<i>4,0e⁻⁰⁶</i>	0,0025	<i>0,0198</i>	0,1480	0,9298	0,1137
Methode zur Anpassung des p-Werts: Benjamini-Hochberg							

Tabelle 33: Paarvergleich des Δ EXTEMCT nach Wilcoxon in Assoziation mit der Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentraten, rot hinterlegte Felder: statistisch signifikant unterschiedlich im Δ EXTEMCT; *no.procoagulants*: keine Prokoagulanzien, *pcc.only*: Prothrombinkomplex-Konzentrate allein, *without.pcc*: alle Prokoagulanzien außer Prothrombinkomplex-Konzentrate; Im Paarvergleich nach Wilcoxon wurden die Prothrombinkomplex-Konzentrat-Subgruppen bezüglich Δ EXTEMCT paarweise miteinander verglichen. Es fand sich keine Subgruppe, die sich signifikant von allen anderen Subgruppen unterschied

Der Welch two sample t-test zum Mittelwertvergleich zwischen den Δ EXTEMCT-Werten *pcc.only* (Prothrombinkomplex-Konzentrate allein) und *no.procoagulants* (ohne Prokoagulanzien) ergab folgendes Resultat:

Welch two-sample t-Test: $t = -10,973$, $df = 289,46$, p-Wert < 2,2e⁻¹⁶ (95 % KI [-11,878402; -8,265171], Stichprobenschätzung – Mittelwerte: *pcc.only* -5,707636, *no.procoagulants* 4,364150).

Die Substitution von Prothrombinkomplex-Konzentraten scheint somit einen signifikanten Effekt auf den Δ EXTEMCT-Wert zu haben

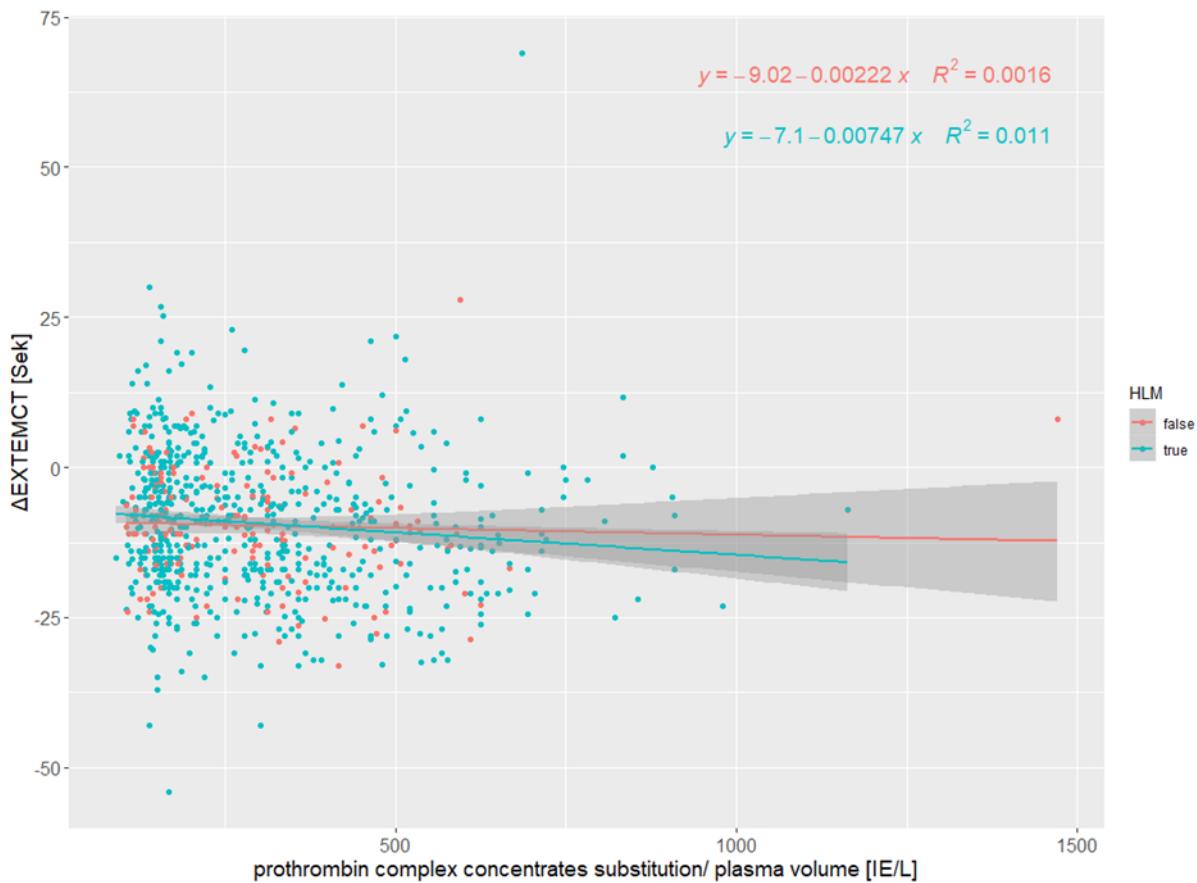


Abb. 34: ΔEXTEMCT in Abhängigkeit von der Prothrombinkomplex-Konzentrat-Dosis, HLM: Herz-Lungen-Maschine, false: kein Anschluss an HLM, true: Anschluss an HLM; Verlauf der EXTEMCT-Zeit zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei allen Patienten, die Prothrombinkomplex-Konzentrate erhalten haben, als Regressionsanalyse

Die Analyse der ΔEXTEMCT-Werte in Abhängigkeit von der Prothrombinkomplex-Konzentrat-Dosis von allen Patienten, die Prothrombinkomplex-Konzentrate erhielten, ergab eine geringfügig stärkere Verkürzung der EXTEMCT-Zeit bei Patienten, die mit einer HLM operiert wurden (siehe Abbildung 34).

Aufgrund der geringen Varianz ($R^2 = 0,011$) der Daten ist die Korrelation zwischen der Prothrombinkomplex-Konzentrat-Dosis und deren Wirksamkeit während einer dynamischen Blutungssituation als nicht ausreichend zu bewerten.

3.8 Substitution von rFVIIa – Effekt auf den ΔEXTEMCT-Wert

Gruppe	Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	Standardabweichung
<i>plts+fib+FXIII+rfVIIa</i>	24	-12,96	-15,00	17,19
<i>pcc+rfVIIa</i>	20	-14,60	-18,70	12,15
<i>without.desmopressin</i>	19	-17,29	-18,86	10,53
<i>plts+fib+rfVIIa</i>	18	-14,77	-15,50	9,68
<i>plts+rfVIIa</i>	17	-5,33	-7,00	18,48
<i>desmo+plts+fib+rfVIIa</i>	16	-16,34	-21,20	12,44
<i>plts+pcc+fib+rfVIIa</i>	16	-18,07	-19,50	9,91
<i>without.FXIII</i>	16	-20,72	-20,50	12,30
<i>desmo+fib+rfVIIa</i>	14	-22,00	-21,00	9,88
<i>desmo+plts+pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	14	-17,75	-13,05	13,96
<i>without.plateletconcentrates</i>	14	-14,51	-17,00	10,90
<i>desmo+pcc+fib+rfVIIa</i>	12	-15,87	-16,60	4,87
<i>rfVIIa.only</i>	10	-4,88	-4,91	8,02
<i>without.pcc</i>	10	-16,34	-15,50	5,23
<i>pcc+fib+rfVIIa</i>	9	-18,62	-21,00	12,33
<i>plts+pcc+rfVIIa</i>	8	-19,71	-17,00	12,93
<i>without.fibrinogen.and.FXIII</i>	8	-16,23	-24,00	13,98
<i>fib+rfVIIa</i>	7	0,76	-4,44	16,35
<i>desmo+fib+FXIII+rfVIIa</i>	5	-10,20	-18,00	25,76
<i>desmo+rfVIIa</i>	5	-6,25	-9,00	17,52
<i>fib+FXIII+rfVIIa</i>	5	-7,20	-6,00	12,03
<i>desmo+pcc+rfVIIa</i>	4	-21,50	-21,00	5,20
<i>desmo+plts+rfVIIa</i>	4	-16,00	-18,00	8,19
<i>pcc+fib+FXIII+rfVIIa</i>	4	-14,23	-13,72	12,81
<i>FXIII+rfVIIa</i>	2	-20,50	-20,50	4,95
<i>desmo+pcc+FXIII+rfVIIa</i>	1	-18,00	-18,00	NaN
<i>pcc+FXIII+rfVIIa</i>	1	-24,00	-24,00	NaN
<i>plts+FXIII+rfVIIa</i>	1	-20,00	-20,00	NaN

plts+pcc+FXIII+rfVIIa	1	-1,00	-1,00	NaN
	$\Sigma 285$	$\bar{x} - 14,62$	$\bar{x} - 15,86$	$\bar{x} 10,26$
no.procoagulants	729	4,36	4,00	11,71
without.rfVIIa	17,00	-9,88	-8,00	8,45

Tabelle 34: Deskriptive Statistik, Δ EXTEMCT nach- oder ohne Substitution von rfVIIa in Kombination mit anderen Prokoagulanzien; desmo: Desmopressin; plts: Thrombozytenkonzentrate; fib: Fibrinogen; FXIII: FXIII-Konzentrat (Fibrogammin®); pcc: Prothrominkomplex-Konzentrat; rfVIIa: Rekombinanter aktiver Faktor VII (Novoseven®), without.rfVIIa: alle Prokoagulanzien außer rfVIIa, rfVIIa.only: rfVIIa allein, no.procoagulants: keine Prokoagulanzien

Insgesamt erhielten 285 Patienten rfVIIa. Der Δ EXTEMCT-Mittelwert nach Substitution von rfVIIa lag bei $-14,62 \pm 10,26$ Sekunden. Der Median betrug $-15,86$ Sekunden (siehe Tabelle 34).

Zwischen den Δ EXTEMCT-Werten in Abhängigkeit von der rfVIIa-Dosierung bestand eine positive Korrelation (leichte Abnahme des Δ EXTEMCT-Wertes bei höherer rfVIIa-Dosierung) in allen Subgruppen bei hoher Varianz (siehe Abbildung 35). Die Ergebnisse der Δ EXTEMCT-Werte in den Subgruppen *desmo+rfVIIa*, *fib+rfVIIa* und *FXIII+rfVIIa* hatten bei niedrigen Fallzahlen ($n < 10$) nur eine geringe Aussagekraft.

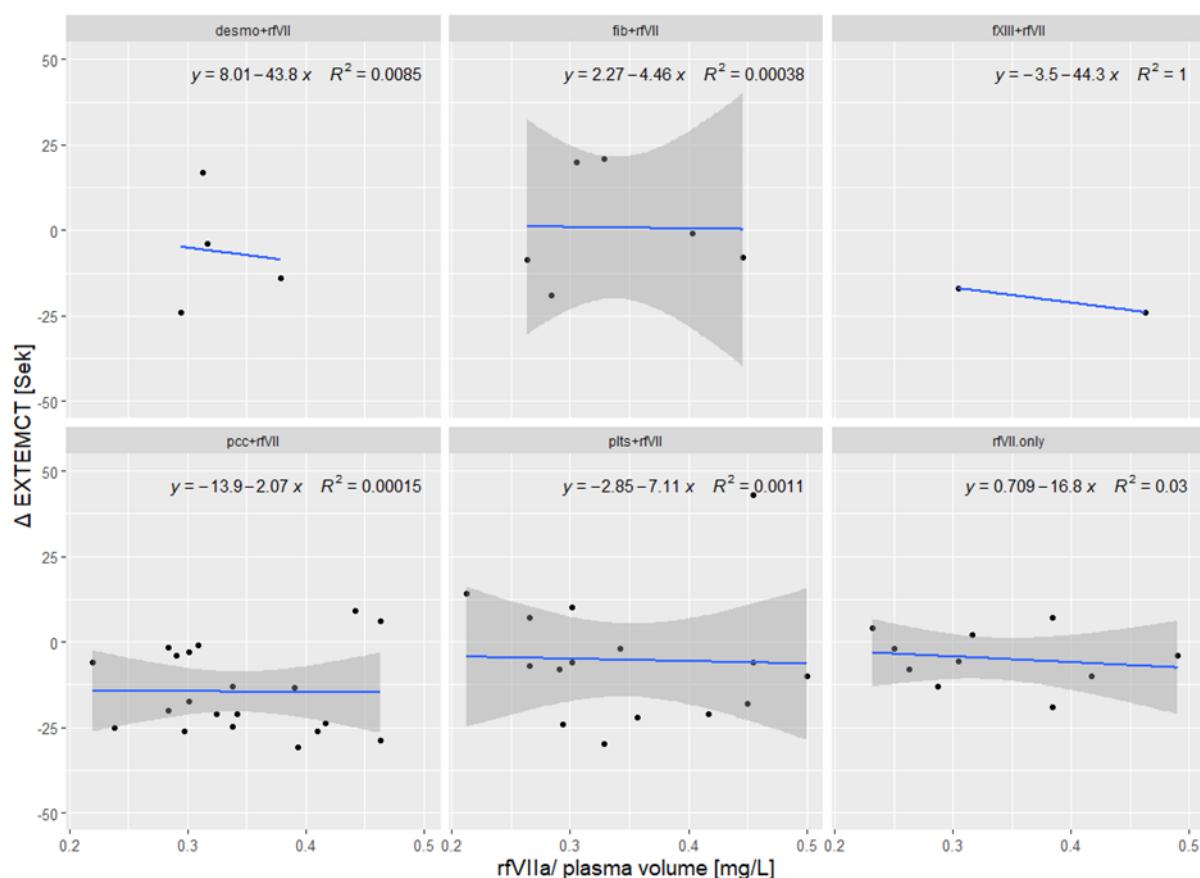


Abb. 35: Δ EXTEMCT [Sek] nach Substitution von rfVIIa in Abhängigkeit von der Dosis, desmo = Desmopressin, fib= Fibrinogen, pcc= Prothrombinkomplex-Konzentrat, plts = Thrombozytenkonzentrate; Verlauf der EXTEMCT-Zeit zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei Substitution von rfVIIa allein oder mit einem weiteren Prokoagulanz, als Regressionsanalyse.

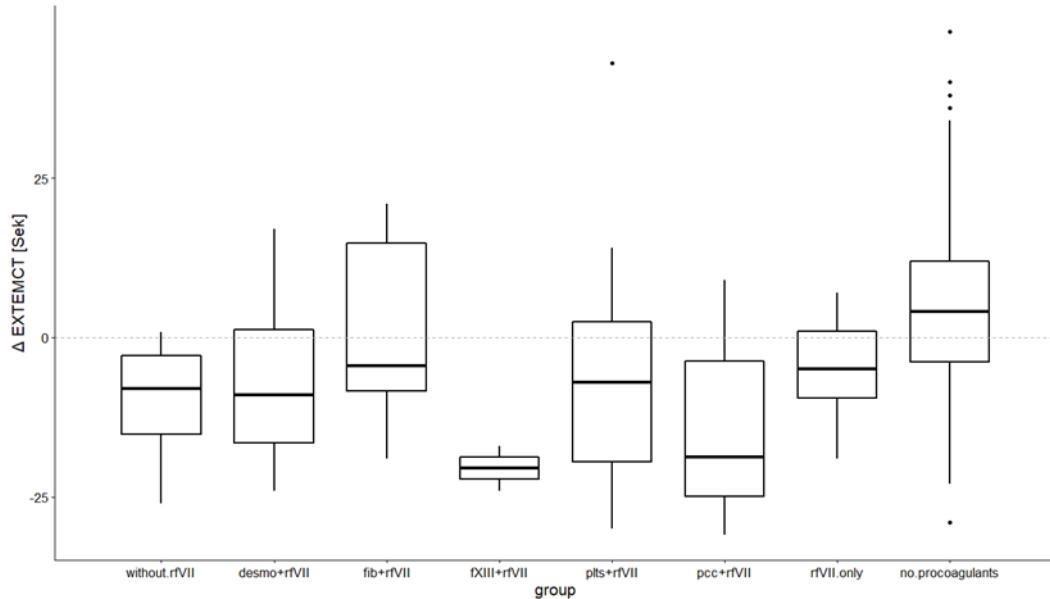


Abb. 36: Vergleich des Median- Δ EXTEMCT [Sek] nach oder ohne Substitution von rfVIIa, desmo = Desmopressin, fib= Fibrinogen, pcc= Prothrombinkomplex-Konzentrat, plts = Thrombozytenkonzentrate; Verlauf der EXTEMCT-Zeit zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) im Medianvergleich bei Substitution von keinen Prokoagulanzien (no.procoagulants), alle Prokoagulanzien außer rfVIIa (without.rfVII), rfVIIa allein (rfVII.only) oder mit einem weiteren Prokoagulanz

Der mediane Δ EXTEMCT-Wert war bei Patienten, die Prothrombinkomplex-Konzentrate + rFVIIa oder FXIII + rFVIIa erhielten, am negativsten (d. h. die EXTEMCT-Zeit hatte sich bei diesen Subgruppen am stärksten verkürzt, siehe Abbildung 36). Die Subgruppe *FXIII + rFVIIa* bestand jedoch nur aus zwei Patienten, so dass dieser Befund kaum eine Aussagekraft besitzt. Wie erwartet, zeigten Patienten, die keine Prokoagulanzien erhielten (*no.procoagulants*), eine leichte Verlängerung der EXTEMCT-Zeit (siehe Abbildung 36).

Gemäß Levene-Test unterschieden sich die Δ EXTEMCT-Werte der Subgruppen nicht signifikant in ihren Varianzen (siehe Tabelle 35). Auch schien eine Normalverteilung der Werte vorzuliegen (siehe Abbildung 37). Damit war ein Vergleich der Δ EXTEMCT-Werte der Subgruppen mittels ANOVA möglich.

Streuung um den Median			Streuung um den Mittelwert		
	Df	F-Wert		Df	F-Wert
Gruppe	7	1,5409	0,1503	7	1,7483
	694			694	

Signifikanz-Kategorien: 0 ‘***’ 0,001 ‘**’ 0,01 ‘*’ 0,05 ‘.’ 0,1 ‘ ’ 1

Tabelle 35: Ergebnisse des Levene-Tests zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen, Δ EXTREMCT bei rFVIIa-Subgruppen; Df: Freiheitsgrade, Pr(>F): Wahrscheinlichkeit (probability); Der Levene-Test zeigt, dass die rFVIIa-Subgruppen bezüglich ihrer Varianzen in den Δ EXTREMCT-Werten sich nicht signifikant voneinander unterscheiden.

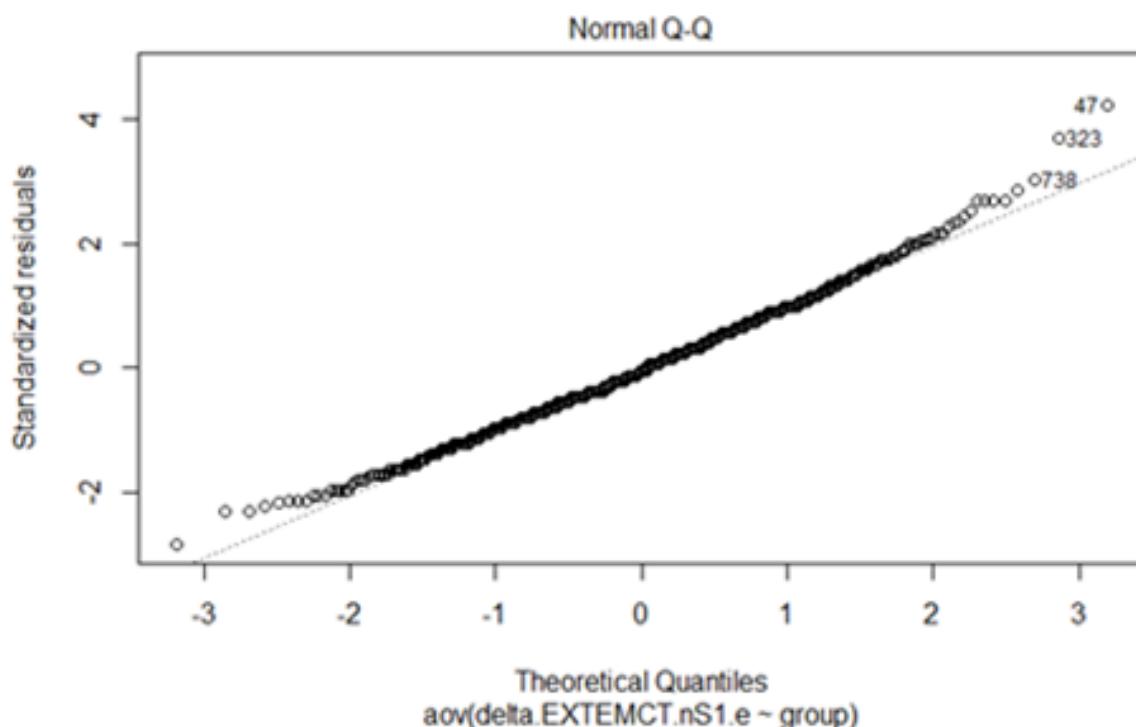


Abb. 37: Quantil-Quantil-Diagramm: Δ EXTREMCT ~ rFVIIa-Substitutionsgruppen, Die Abbildung zeigt die Verteilung der Δ EXTREMCT-Werte über alle Substitutionsgruppen: Es liegt eine Normalverteilung vor.

Laut ANOVA nach Tukey unterschieden sich die Δ EXTREMCT-Werte in den Subgruppen nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 36).

Lineare Hypothesen

	Schätzwert	Standardabweichung	t Wert	Pr(> t)
(Achsenabschnitt) == 0	-6,2500	5,9272	-1,054	0,697
fib+rfVIIa == 0	7,0133	7,6519	0,917	0,794
FXIII+rfVIIa == 0	-14,2500	10,2661	-1,388	0,461
no.procoagulants == 0	10,6142	5,9460	1,785	0,241
pcc+rfVIIa == 0	-8,3450	6,4929	-1,285	0,531
plts+rfVIIa == 0	0,9167	6,6708	0,137	1,000
rfVIIa.only == 0	1,3690	7,0131	0,195	1,000
without.rfVIIa == 0	-3,6274	6,5877	-0,551	0,971

Signifikanz-Kategorien: 0 **** 0,001 *** 0,01 ** 0,05 , 0,1 ' 1

Tabelle 36: Mittelwertvergleich des Δ EXTEMCT[sek] zwischen den Patientengruppen mit und ohne Substitution von rfVIIa anhand one-way ANOVA nach Tukey; fib: Fibrinogen, pcc: Prothrombinkomplex-Konzentrat, rfVIIa.only: rfVIIa allein, no procoags: keine Prokoagulanzien, without.rfVIIa: alle Prokoagulanzien außer rfVIIa; Im ANOVA nach Tukey wurden die rfVIIa-Subgruppen bezüglich Δ EXTEMCT miteinander verglichen. Es findet sich keine Subgruppe, die sich signifikant von den anderen Subgruppen unterscheidet.

Der Welch Two Sample t-test zum Δ EXTEMCT-Mittelwertvergleich zwischen den Subgruppen *rfVIIa.only* (nur rFVIIa) und *no.procoagulants* (keine Prokoagulanzien) lieferte folgendes Resultat:

Welch Two Sample t-test: $t = -3,5861$, $df = 9,6214$, p-Wert = 0.005275 (95 % KI [-15,020126 sek; -3,470174 sek], Stichprobenschätzungen – Mittelwerte: *rfVIIa.only* -4,88100 sek, *no.procoagulants* 4.36415 sek).

Die Substitution von rFVIIa scheint somit einen signifikanten Effekt auf das Δ EXTEMCT zu haben. Bei der Interpretation der Befunde sollte berücksichtigt werden, dass nur zehn Patienten zur Gruppe *rfVIIa.only* gehörten.

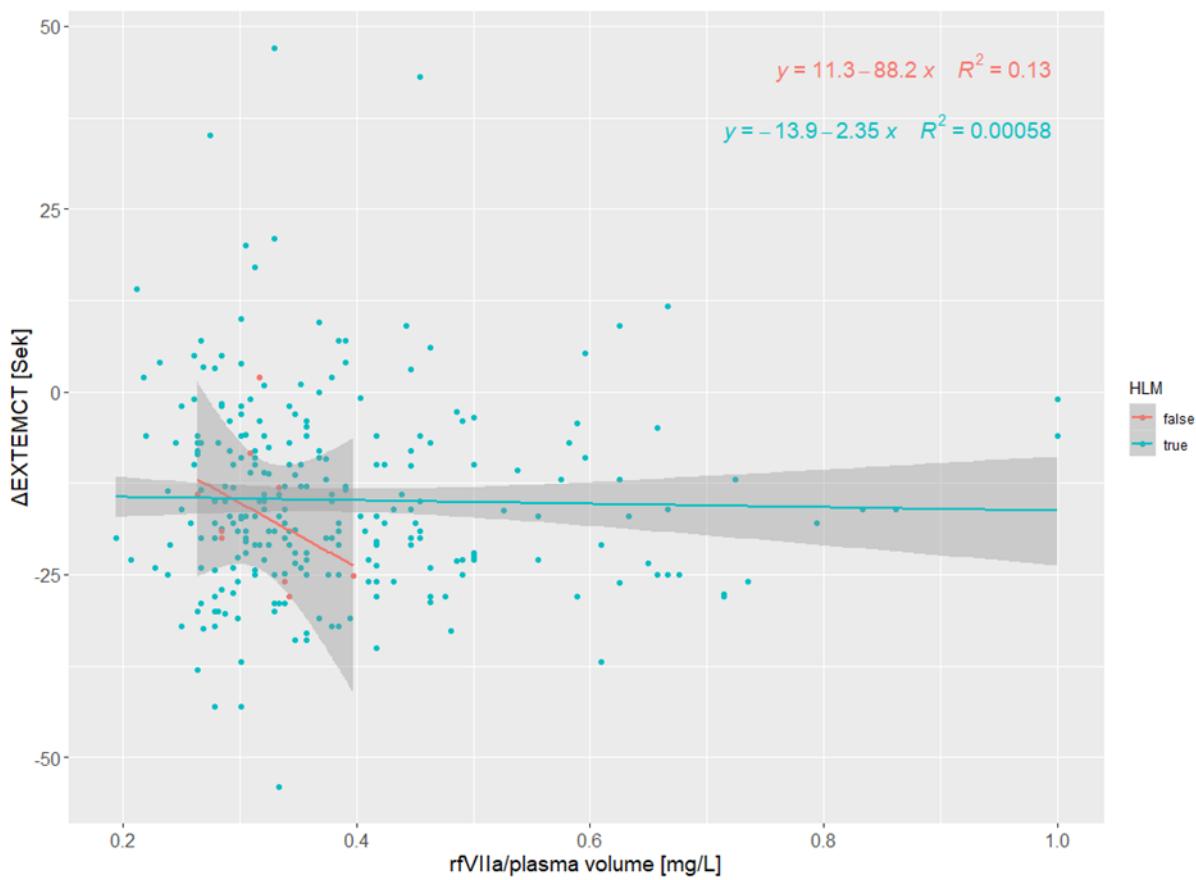


Abb. 38: ΔEXTEMCT in Abhängigkeit von der rFVIIa-Dosis, HLM: Herz-Lungen-Maschine, false: kein Anschluss an HLM, true: Anschluss an HLM; Verlauf der EXTEMCT-Zeit zwischen Reperfusion (vProtamin) und erster Nachsubstitution (nS1) bei allen Patienten, die rFVIIa erhalten haben, als Regressionsanalyse

Abbildung 38 zeigt die EXTEMCT-Veränderung in Abhängigkeit von der substituierten rFVIIa-Dosis. Patienten, die mit HLM operiert wurden, wiesen nur eine geringgradige Verkürzung der ΔEXTEMCT-Werte bei steigender rFVIIa-Dosierung auf. Bei Patienten, bei denen keine HLM eingesetzt wurde, war aufgrund der geringen Patientenanzahl keine valide Aussage möglich.

Auch hier zeigten die Daten eine hohe Variabilität ($R^2 < 0,2$). Eine exakte Vorhersage des Ausmaßes des Effekts des rFVIIa auf das EXTEMCT ist nicht möglich.

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

Die vorliegende umfangreiche Analyse der Substitutionseffekte verschiedener Prokoagulanzien auf laborchemische Parameter der Blutgerinnung in einer großen, multidisziplinär betreuten Patientenkollektiv verdeutlicht, dass eine genaue Vorhersage des Ausmaßes der Substitutionseffekte einzelner Prokoagulanzien und damit die Generierung eines Algorithmus aufgrund der hohen Variabilität der laborchemischen Effekte und der daraus folgenden schwachen Korrelation in einer dynamischen Blutungssituation nicht möglich ist. Somit konnte das in der Zielsetzung formulierte Hauptziel (Ziel IV) nicht erreicht werden.

Für diese hohe Variabilität bzw. für die niedrigen erhobenen Bestimmtheitsmaße ($R^2 < 0,8$) sind vermutlich verschiedene Faktoren verantwortlich. Dazu zählen die Vormedikation der Patienten, die Art des chirurgischen Eingriffs und das Plasmavolumen, das wiederum von Faktoren wie dem intraoperativen Blutverlust, der prä- und intraoperativen Transfusion und der Infusion von Blutprodukten abhängt. Weiter geht auch die Erfahrung des Operateurs und des Anästhesisten ein. Angesichts dieser komplexen Zusammenhänge lässt sich das Ausmaß der Substitutionseffekte kaum berechnen.

Die Subgruppen dieser Studie wurden über eine ANOVA als bevorzugte statistische Methode analysiert. Bei erfüllten Voraussetzungen (Homogenität der Varianzen und Normalverteilung der Variablen) wurden die Subgruppen mittels ANOVA nach Tukey miteinander verglichen. Die ANOVA nach Tukey, auch als Tukey's Honest Significant Difference (HSD) Test bekannt, ist ein Post-hoc-Test, der angewendet wird, nachdem in einer ANOVA ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde. Der Tukey HSD Test vergleicht alle möglichen Paare von Gruppen miteinander, um herauszufinden, welche Gruppen signifikant voneinander abweichen. Die Wahl der ANOVA nach Tukey beruhte darauf, dass dieser als ein leistungsstarker Post-hoc-Test gilt^{24,26}. Dieser Test ermöglicht es spezifische Unterschiede zwischen den Subgruppen zu identifizieren, ohne die Wahrscheinlichkeit von Fehlern zu erhöhen²⁷.

Bei nicht erfüllten Voraussetzungen für eine ANOVA wurden die Subgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test miteinander verglichen. Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nichtparametrischer statistischer Test, der dazu dient, festzustellen, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Medianen von drei oder mehr unabhängigen Gruppen gibt. Der Test basiert auf der Rangreihenbildung der Daten und vergleicht die Summen der Ränge

zwischen den Gruppen, um festzustellen, ob die Ränge in mindestens einer der Gruppen signifikant von den anderen abweichen. Der Kruskal-Wallis-Test ist eine robuste Alternative zur parametrischen ANOVA und kann in verschiedenen Studienzenarien angewendet werden

28.

Bei einem signifikanten Ergebnis im Kruskal-Wallis-Test ($p < 0,05$) erfolgte die weitere statistische Analyse anhand von Paarvergleichen nach Wilcoxon-Mann-Whitney, um zu eruieren, wie signifikant die einzelnen Subgruppen sich voneinander unterschieden. Der Paarvergleich nach dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ist, wie der Kruskal-Wallis-Test, ein nichtparametrischer Test, der dazu dient, den Unterschied zwischen den Medianen zweier Subgruppen zu untersuchen. Er ist eine robuste Alternative zum gepaarten t-Test und kann in verschiedenen Forschungszenarien angewendet werden, insbesondere wenn die Daten nicht den Annahmen der Normalverteilung und Varianzhomogenität entsprechen³⁰⁻³².

Als Methode zur Adjustierung der p-Werte wurde das Vorgehen nach Benjamini-Hochberg gewählt. Die p-Wert-Adjustierung nach Benjamini-Hochberg ist eine Methode zur Kontrolle des sogenannten "Falsch-Positiven-Raten" (auch bekannt als Familie-weise Fehler-Rate) bei der Durchführung mehrerer statistischer Tests. Wenn mehrere Hypothesen gleichzeitig getestet werden (z. B. bei Vergleichen von mehreren Gruppen oder bei der Untersuchung mehrerer Variablen), steigt die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens eine dieser Hypothesen fälschlicherweise als signifikant identifiziert wird, auch wenn sie tatsächlich nicht signifikant ist. Die Adjustierungsmethode nach Benjamini-Hochberg korrigiert die p-Werte so, dass die Wahrscheinlichkeit solcher Falsch-Positiven kontrolliert wird³³.

Wenngleich eine Vorhersage über den Substitutionseffekt nicht möglich war, lässt sich dennoch sagen, dass die Substitution der einzelnen Prokoagulanzien einen signifikanten Effekt auf den jeweiligen laborchemischen Parameter hatte. So ergaben sich beim Vergleich aller Subgruppen, die nur ein Prokoagulanz erhalten hatten, versus der Subgruppe, die keine Prokoagulanzien erhalten hat, signifikante p-Werte ($p < 0,05$) im Welch two-sample t-Test. Wir haben uns für den Welch two-sample t-Test entschieden, da dieser gegenüber dem herkömmlichen t-Test und dem Mann-Whitney U-Test auch bei nicht-normalverteilten Stichproben mit heterogenen Varianzen ohne Verlust der Teststärke angewendet werden kann

35-37.

Einige Kombinationen von Prokoagulanzien zeigten einen stärkeren laborchemischen Effekt als die Prokoagulanzien allein (Ziel II). Eine gegenseitige Abschwächung der prokoagulativen Effekte war bei keiner der verwendeten Prokoagulanzien-Kombinationen nachweisbar.

Einige der detektierten Effektverstärkungen durch Kombinationstherapien waren zu erwarten:

- Patienten, die eine Kombination aus Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten erhielten, zeigten die geringste ADP- und TRAP-Abnahme. Eine Desmopressin-Substitution bei gleichzeitiger Transfusion von Thrombozytenkonzentraten scheint den besten Effekt auf die Thrombozytenfunktion zu haben.
- Die kombinierte Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentrat und rFVIIa zeigte die stärkste Verkürzung der EXTEMCT-Zeit. Eine mögliche Erklärung ist, dass sowohl Prothrombinkomplex-Konzentrate als auch rFVIIa (nach dem klassischen Gerinnungsmodell) die extrinsische Gerinnung aktivieren.

Andere Kombinationen zeigten jedoch unerwartet einen sich verstärkenden Effekt:

- Bei Patienten, die FXIII- und Thrombozytenkonzentrate erhielten, war der Anstieg der FXIII-Aktivität größer als bei Patienten mit anderen FXIII-Kombinationen. Die Aussagekraft dieses Befundes ist jedoch durch die geringe Besetzung der Subgruppe FXIII + Thrombozytenkonzentrate (n=5) deutlich eingeschränkt. Weitere Studien zu dieser Thematik sind erforderlich.
- Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten hatte nicht nur auf die impedanzaggregometrisch gemessene Thrombozytenfunktion, sondern auch auf die plasmatische Gerinnung einen positiven Effekt. Beispielsweise zeigten nicht nur Patienten, die Prothrombinkomplex-Konzentrate (pcc) oder rFVIIa erhielten, eine verkürzte EXTEMCT-Zeit, sondern auch Patienten, die Thrombozytenkonzentraten transfundiert bekamen. Eine mögliche Erklärung warum die Subgruppen, welche Thrombozytenkonzentrate erhalten haben, eine Verkürzung der EXTEMCT-Zeit zeigen, sind die im Plasma der Thrombozytenkonzentrate enthaltenen Gerinnungsfaktoren. So könnte der in der Gruppe plts+fib (Thrombozytenkonzentrate + Fibrinogen) sichtbare deutliche FIBTEM-Anstieg (siehe Abbildung 25) darauf beruhen, dass im Plasma von Thrombozytenkonzentraten Fibrinogen enthalten ist. Weiter ist bekannt, dass Thrombozyten selbst in ihren α -Granula Gerinnungsfaktoren (z.B. FV) enthalten ⁶⁶⁻⁶⁸. Da Thrombozytenkonzentrate etwa 200–400 mL Plasma enthalten und Gerinnungsfaktoren im Plasma nicht in konzentrierter Form vorliegen,

reicht diese Erklärung für den Effekt der Thrombozytenkonzentrate auf die plasmatische Hämostase nicht aus. Als mögliche Erklärung bleiben daher nur die in den Thrombozytengranulas enthaltenen plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Der Effekt der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten auf die plasmatische Gerinnung sollte daher in Studien weiter analysiert werden. Bestätigen sich die Ergebnisse, könnten sie dazu beitragen, die Dosis von Gerinnungsfaktorkonzentraten bei gleichzeitiger Gabe von Thrombozytenkonzentraten zu reduzieren (Ziel III). In diesem Kontext sollte erwähnt werden, dass in dem modernen Zell-basierten Gerinnungsmodell die Thrombozyten eine zentrale Rolle spielen.

Thromboembolien zählen zu den gefürchtetsten Komplikationen im Rahmen von Prokoagulanzien-Substitutionen. Insgesamt war laut den vorliegenden Ergebnissen das Thromboembolie-Risiko für die Patienten bei den Eingriffen im Rahmen des SUBITO-Projektes gering. Beispielsweise lagen (siehe Abbildung 2) in fast allen Substitutionsgruppen die ADP- und TRAP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung niedriger als zum Ende der OP (Δ ADP und Δ TRAP < 0). Somit ist es uns gelungen, die Thrombozytenfunktion zu verbessern bei gleichzeitiger Verminderung der Blutungsaktivität. Mit der Substitution von Desmopressin und Thrombozytenkonzentraten wurde eine Verschlechterung der Thrombozytenfunktion zwischen vProtamin und nS1 verhindert, ohne eine über das Ziel hinausgehende Aktivierung der Thrombozytenfunktion hervorzurufen. Insbesondere vor dem Hintergrund bestehender kardiovaskulärer Vorerkrankungen der Patienten war eine überschießende Aktivierung der Thrombozyten nicht erstrebenswert.

Möglicherweise ist der geringe Effekt bei steigender Dosierung des rFVIIa (siehe Abbildung 38) auf die insgesamt sehr niedrige Dosierung zurückzuführen. Damit sollte die Verschlechterung der Blutungsaktivität verhindert werden, ohne das Thromboembolie-Risiko erheblich zu erhöhen. Sicherheitsbedenken bestehen nämlich bei Anwendung des rFVIIa vor allem im Hinblick auf thromboembolische Komplikationen. Nach einer Meta-Analyse sind Thromboembolien das führende unerwünschte Ereignis nach der Anwendung von rFVIIa in Off-label-Szenarien^{69,70}. Hoffman et al.⁶⁵ analysierten die Sicherheit und Wirksamkeit von vld-rFVIIa (*very low-dose* rFVIIa) bei kardiochirurgischen Patienten mit refraktären Blutungen. Patienten, die vld-rFVIIa erhielten (n=167), zeigten im Vergleich zu Patienten, die kein rFVIIa erhielten, keinen Anstieg der Mortalität, der Niereninsuffizienz-Raten, der Notwendigkeit einer perkutanen Koronarintervention sowie der Dauer der Beatmung, der Dauer des Krankenhausaufenthalts oder einer Rehospitalisierung⁶⁵. Gemäß univariater und multivariater Analysen war in der Studie die Verabreichung von vld-rFVIIa nicht mit einer

Zunahme von unerwünschten Ereignissen verbunden⁶⁵. Das thromboembolische Risiko war in der vld-rFVIIa-Gruppe im Vergleich zur nicht-rFVIIa-Gruppe sogar leicht niedriger. Dennoch ist Vorsicht geboten, und weitere Studien sind erforderlich, um die Sicherheit und Wirksamkeit von rFVIIa in verschiedenen Szenarien zu beurteilen.

Vermutlich aufgrund der intraoperativen Infusion von Tranexamsäure liegt der Median des Δ DDimer-Wertes bei den meisten Substitutionsgruppen nahe 0 (siehe Abbildungen 4 und 8): Die Substitution von Tranexamsäure hat demnach eine überschießende Fibrinolyseaktivität verhindert. Allerdings zeigt sich auch hier eine hohe Variabilität. Schon Besser et al.⁷¹ fanden bei den Δ DDimer-Werten eine hohe Variabilität auch innerhalb der Gruppen.

Insgesamt zeigt diese Studie, dass eine feinregulierte Gerinnungsoptimierung beim intraoperativen Patienten anhand von *post*-basierter Gerinnungsanalyse möglich ist. Im Vergleich zu koventionellen Gerinnungslaborwerten liegen Ergebnisse der Rotations-TEM wesentlich schneller vor, da die Messung ohne Vorbehandlung der Probe im Zitrat-Vollblut erfolgt. Zudem ist die Aussagekraft der Routine-Parameter wie Thromboplastinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und Thrombozytenzahl während komplexer, dynamischer Hämostasestörungen gering³⁸, da sie jeweils nur einen kleinen Bereich der Hämostase abbilden. TEM-Werte beschreiben die komplexen Prozesse besser und schneller. Dabei wird nicht zwischen primärem und plasmatischem Gerinnungssystem unterschieden, da das sich bildende Gerinnsel aus Thrombozyten und polymerisiertem Fibrin besteht. Neben der Bestimmung des Zeitpunkts der Gerinnselbildung wird auch eine eventuell zugrundeliegende Hyperfibrinolyse gemessen. Laut Studien ist der perioperative Einsatz der Rotations-TEM mit einem geringeren Verlust an Blutprodukten und geringeren Kosten assoziiert^{3,4,14,38,40,72}. Weitere randomisierte prospektive Studien zu dieser Thematik wären wünschenswert.

Die ROTEM®-Analyse beinhaltet aber auch Limitationen. Ein Nachteil des ROTEM®-Systems ist, dass ein eventuell vorliegendes von Willebrand Syndrom übersehen werden kann. Zudem schließt eine normwertige ROTEM®-Analyse den Effekt von Orgaran®, Pentasaccharid, niedermolekularem Heparin und oralen Antikoagulantien wie Marcumar® nicht aus³⁸. Als weitere Nachteile und Hürden zählen die hohen Anschaffungs- und Unterhaltskosten der Geräte und die Notwendigkeit von geschultem Personal, das bei dem gegenwärtigen Fachkräftemangel kaum zu rekrutieren ist. Zudem kann eine lokale Hyperfibrinolyse, die nur ein erfahrener Anästhesist oder Chirurg einschätzen kann, in der patientennahen Labordiagnostik übersehen werden.

Ein Ziel der vorliegenden Studie war die Entwicklung allgemeingültiger Formeln für die Substitution von prokoagulativ aktiven Substanzen. Solcher Formeln könnten insbesondere für medizinischen Einrichtungen von Bedeutung sein, die nicht über Möglichkeiten einer *poct*-basierten Gerinnungsoptimierung wie TEM und Impedanzaggregometrie verfügen. Beispielsweise könnten auch Entwicklungsländer hiervon profitieren. Bei gegebener hoher Variabilität der laborchemischen Effekte war eine exakte Vorhersage des Ausmaßes der Prokoagulanzien-Wirkung nicht möglich. Daher empfiehlt es sich weiterhin, zu bestimmten Zeitpunkten des kardiochirurgischen Eingriffes eine Standortbestimmung der plasmatischen und zellulären Gerinnung durchzuführen. Nur so lassen sich der individuelle Verlauf der Gerinnung adäquat beurteilen und gerinnungsaktive Substanzen zielgerichtet einsetzen und dosieren. Die *poct*-Diagnostik zur Erfassung des „Ist-Zustandes“ der Gerinnung in klinisch relevanten operativen Phasen (z. B. unmittelbar vor der Protamin-Gabe bei kardiochirurgischen Eingriffen, nach jeder Substitution von Prokoagulanzien), wie im Rahmen des SUBITO-Projektes realisiert, ist derzeit die beste Methode zur Steuerung der plasmatischen und zellulären Gerinnung.

Einige Limitationen der vorliegenden Studie sollten ebenfalls erwähnt werden. Zum einen handelt es sich um eine Single-Center-Studie, was die externe Validität der Ergebnisse einschränken könnte. Zudem wurden die Daten lediglich retrospektiv und explorativ untersucht. Eine Randomisierung der Patienten lag nicht vor, was zu einer möglichen Selektionsverzerrung führen könnte. Daher sind weitere Studien erforderlich, um die Ergebnisse zu validieren und die Wirksamkeit der *poct*-basierten Gerinnungsoptimierung in unterschiedlichen klinischen Settings zu untersuchen.

In Summe hat die vorliegende Dissertation mehrere Zielsetzungen verfolgt und wichtige Erkenntnisse zur intraoperativen Gerinnungsoptimierung geliefert. Die multidisziplinäre Herangehensweise hat es ermöglicht, verschiedene Perspektiven und Fachkenntnisse zu kombinieren und ein umfassendes Verständnis der intraoperativen Gerinnungsoptimierung zu erreichen (Ziel I). Trotz der erreichten Erkenntnisse gibt es noch offene Fragen und Herausforderungen, die es in zukünftigen Forschungen zu adressieren gilt.

Wünschenswert wären daher auch weitere Analysen zur Eruierung des Kostens/Nutzen-Verhältnisses der *poct*-basierten intraoperativen, zielgerichteten Gerinnungsoptimierung. In diesem Kontext sollte auch der mögliche klinische Benefit durch das SUBITO für die Patienten (z. B. verkürzte postoperative Liegezeit, vermindertes Nachblutungsrisiko, Mortalitätsreduzierung) untersucht werden. Weitere Studien über die Dialyse- und

Intensivdauer, sowie die Beatmungsstunden der über das SUBITO betreuten Patienten wären aus diesem Grunde hilfreich.

Ein vielversprechendes Forschungsgebiet, das in den letzten Jahren immer mehr Aufmerksamkeit erhalten hat, ist der Einsatz von künstlicher Intelligenz (AI) in der Medizin, einschließlich der Anästhesiologie. Mit ihrer Fähigkeit, große Mengen an Daten zu analysieren und Muster zu erkennen, könnte AI dazu beitragen, die optimale Dosierung der Prokoagulanzien für jeden Patienten während des Eingriffs auf der Grundlage von Echtzeitdaten aus *poct*-Geräten individuell zu berechnen. Dies könnte nicht nur die Sicherheit erhöhen, sondern auch den Verbrauch von Blutprodukten weiter reduzieren und postoperative Komplikationen minimieren. Die Automatisierung dieser Prozesse durch AI könnte Zeit sparen, Fehler reduzieren und dem Anästhesisten ermöglichen, sich verstärkt auf die klinische Patientenversorgung zu konzentrieren. Allerdings ist eine sorgfältige Validierung und kontinuierliche Überwachung der AI-Systeme durch erfahrene Ärzte, möglichst interdisziplinär, und Medizininformatiker erforderlich, um die Patientensicherheit zu gewährleisten und mögliche Risiken und Limitationen zu erkennen.

Ein weiterer hoffnungsvoller Ansatz ist die Entwicklung neuer Prokoagulanzien und Gerinnungsfaktoren, die spezifischere und gezieltere Wirkungen haben. Fortschritte in der Molekularbiologie und der Medikamentenentwicklung könnten es ermöglichen, Prokoagulanzien zu entwickeln, die nur bestimmte Aspekte der Gerinnung aktivieren und so das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen reduzieren. Die Forschung auf diesem Gebiet könnte zu verbesserten Substitutionsstrategien und sichereren Behandlungsprotokollen führen.

Ferner sollte die Anwendung der Rotations-TEM und anderer *poct*-Methoden in anderen medizinischen Fachbereichen (z.B. in der Abdominalchirurgie) weiter untersucht werden. Die intraoperative Gerinnungsoptimierung ist nicht nur auf die Kardiochirurgie beschränkt, sondern könnte auch in anderen chirurgischen Disziplinen von Nutzen sein. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse und die Anpassung der Methoden in anderen Fachbereichen sollten in weiteren Studien evaluiert werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass die intraoperative Gerinnungsoptimierung ein komplexes und vielversprechendes Feld ist, das eine umfassende Forschung und Zusammenarbeit erfordert. Es gibt noch viele offene Fragen und Herausforderungen, die es in zukünftigen Forschungen zu adressieren gilt. Mit dem Einsatz von innovativen Technologien wie *poct*-

Gerinnungsanalysen und künstlicher Intelligenz sowie einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Fachbereichen besteht die Möglichkeit, die Patientenversorgung während chirurgischer Eingriffe weiter zu verbessern und das Risiko von Komplikationen zu reduzieren. Durch kontinuierliche Forschung und Fortschritte auf diesem Gebiet können wir dazu beitragen, dass die Hämostase während chirurgischer Eingriffe optimal gesteuert wird und somit einen positiven Einfluss auf das Outcome der Patienten hat.

Literaturverzeichnis

1. Balasubramaniam, K. *et al.* Alternative anticoagulation with bivalirudin in high-risk cardiac surgery: a case report. in vol. 44 72–72 (KARGER ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND, 2017).
2. Hoffman, M. & Monroe, D. M. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* **85**, 958–965 (2001).
3. Kozek-Langenecker, S. A. *et al.* Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of AnaesthesiologyFirst update 2016. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* **34**, 332 (2017).
4. Johanning, K. Intraoperatives Gerinnungsmanagement. *Viszeralmedizin* **29**, 1–1 (2013).
5. Mellin-Olsen, J., Staender, S., Whitaker, D. K. & Smith, A. F. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* **27**, 592 (2010).
6. Grottke, O., Frietsch, T., Maas, M., Lier, H. & Rossaint, R. Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen: Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Der Anaesthesist* **62**, 213–224 (2013).
7. Hiippala, S. T. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesthesia and analgesia* **81**, 360–365 (1995).
8. Wolberg, A., Meng, Z., Monroe, D. & Hoffman, M. A Systematic Evaluation of the Effect of Temperature on Coagulation Enzyme Activity and Platelet Function. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* **56**, 1221–1228 (2004).
9. Martini, W. *et al.* Does Bicarbonate Correct Coagulation Function Impaired by Acidosis in Swine? *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* **61**, 99–106 (2006).
10. *Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: mit 19 Tabellen.* (Dt. Ärzte-Verl, 2009).
11. Hardy, J.-F. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfusion and Apheresis Science* **31**, 55–66 (2004).
12. Lier, H., Krep, H., Schroeder, S. & Stuber, F. Preconditions of Hemostasis in Trauma: A Review. The Influence of Acidosis, Hypocalcemia, Anemia, and Hypothermia on Functional Hemostasis in Trauma. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* **65**, 951–960 (2008).

13. Heindl, B. Perioperative Gerinnungsdiagnostik – Medizinische und ökonomische Perspektiven. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **45**, 292–296 (2010).
14. Kozek-Langenecker, S. A. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* **24**, 27–40 (2010).
15. Martinez, E. A. First-line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery: A Retrospective, Single-center Cohort Study. *Yearbook of Critical Care Medicine* **2012**, 111–113 (2012).
16. Weber, C. F. *et al.* Point of Care Testing: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy in Coagulopathic Cardiac Surgery Patients. *Survey of Anesthesiology* **57**, 167 (2013).
17. Stanworth, S. J., Brunskill, S. J., Hyde, C. J., McClelland, D. B. L. & Murphy, M. F. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *British Journal of Haematology* **126**, 139–152 (2004).
18. Kozek-Langenecker, S., Sørensen, B., Hess, J. R. & Spahn, D. R. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care* **15**, R239 (2011).
19. Ortmann, E. *et al.* An Exploratory Cohort Study Comparing Prothrombin Complex Concentrate and Fresh Frozen Plasma for the Treatment of Coagulopathy After Complex Cardiac Surgery: *Anesthesia & Analgesia* **121**, 26–33 (2015).
20. Czado, C. & Schmidt, T. *Mathematische Statistik*. (Springer-Verlag, 2011).
21. Lowry, R. One Way ANOVA–Independent Samples. Vassar. edu. Retrieved on December 4th. *2008 Retrieved on December 4th* (2008).
22. Levene, H. Robust tests for equality of variances. *Contributions to probability and statistics* 278–292 (1960).
23. Field, A., Miles, J. & Field, Z. *Discovering statistics using R*. (Sage publications, 2012).
24. Chambers, J. M., Cleveland, W. S., Kleiner, B. & Tukey, P. A. Graphical methods for data analysis. Wadsworth & Brooks. *Cole Statistics/Probability Series* (1983).
25. David, H. & Nagaraja, H. Order statistics, john wiley & sons. Inc., New York **297**, (2003).
26. Tukey, J. W. Comparing individual means in the analysis of variance. *Biometrics* 99–114 (1949).

27. Gurvich, V. & Naumova, M. Logical Contradictions in the One-Way ANOVA and Tukey–Kramer Multiple Comparisons Tests with More Than Two Groups of Observations. *Symmetry* **13**, 1387 (2021).
28. Kruskal, W. H. & Wallis, W. A. Errata: Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American statistical Association* **48**, 907–911 (1953).
29. Abdi, H. Bonferroni and Šidák corrections for multiple comparisons. *Encyclopedia of measurement and statistics* **3**, 2007 (2007).
30. Divine, G. W., Norton, H. J., Barón, A. E. & Juarez-Colunga, E. The Wilcoxon–Mann–Whitney procedure fails as a test of medians. *The American Statistician* **72**, 278–286 (2018).
31. Hart, A. Mann-Whitney test is not just a test of medians: differences in spread can be important. *Bmj* **323**, 391–393 (2001).
32. Mann, H. & Whitney, D. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Ann. Math. Stat* **18**, 50–60 (1947).
33. Benjamini, Y. & Hochberg, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal statistical society: series B (Methodological)* **57**, 289–300 (1995).
34. Victor, A., Elsäßer, A., Hommel, G. & Blettner, M. Judging a Plethora of p-Values. *Deutsches Ärzteblatt international* (2010) doi:10.3238/ärztebl.2010.0050.
35. Kubinger, K. D., Rasch, D. & Moder, K. To the legend of the pre-requisites of t-tests for non-dependent samples. *PSYCHOLOGISCHE RUNDSCHAU* **60**, 26–27 (2009).
36. Rasch, D., Kubinger, K. D. & Moder, K. The two-sample t test: pre-testing its assumptions does not pay off. *Statistical papers* **52**, 219 (2011).
37. Ruxton, G. D. The unequal variance t-test is an underused alternative to Student's t-test and the Mann–Whitney U test. *Behavioral Ecology* **17**, 688–690 (2006).
38. Calatzis, A., Spannagl, M. & Vorweg, M. Zielgerichtete Behandlung akuter Hämostasestörungen mit Hilfe der ROTEM®-Analyse. **14**.
39. Lang, T. & Depka, von M. Possibilities and limitations of thromboelastometry/thromboelastography. *Hamostaseologie* **26**, S21–S29 (2006).
40. Görlinger, K. *et al.* Perioperative Coagulation Management and Control of Platelet Transfusion by Point-of-Care Platelet Function Analysis. *Transfus Med Hemother* **34**, 396–411 (2007).

41. Morrow, J. F. *et al.* Septic Reactions to Platelet Transfusions: A Persistent Problem. *JAMA* **266**, 555–558 (1991).
42. Yomtovian, R. *et al.* A prospective microbiologic surveillance program to detect and prevent the transfusion of bacterially contaminated platelets. *Transfusion* **33**, 902–909 (1993).
43. Dzik, S. NON-INFECTIOUS SERIOUS HAZARDS OF TRANSFUSION. 2.
44. Ness, P. *et al.* Single-donor platelets reduce the risk of septic platelet transfusion reactions. 5.
45. SHOT Annual Reports and Summaries. *Serious Hazards of Transfusion* <https://www.shotuk.org/shot-reports/>.
46. Spiess, B. D. Transfusion of Blood Products Affects Outcome in Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* **8**, 267–281 (2004).
47. Spiess, B. D. *et al.* Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes: PERIOPERATIVE ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH PLT TRANSFUSION. *Transfusion* **44**, 1143–1148 (2004).
48. Calatzis, A., Wittwer, M. & Krueger, B. A new approach to platelet function analysis in whole blood: the multiplate analyzer. *Platelets* **15**, 479–517 (2004).
49. Tóth, O., Calatzis, A., Penz, S., Losonczy, H. & Siess, W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* **96**, 781–788 (2006).
50. Calatzis, A., Theisen, F., Reininger, A. J. & Spannagl, M. Monitoring of Clopidogrel Using Multiple Electrode Aggregometry. *Blood* **108**, 883–883 (2006).
51. Calatzis, A., von Pape, K.-W., Reininger, A. J., Theisen, F. & Spannagl, M. Prevalence of Aspirin Non-Response in Out-Patients and In-Patients as Determined by Multiple Electrode Aggregometry. *Blood* **108**, 879–879 (2006).
52. Ivandic, B. T. *et al.* Determination of Clopidogrel Resistance by Whole Blood Platelet Aggregometry and Inhibitors of the P2Y12 Receptor. *Clinical Chemistry* **52**, 383–388 (2006).
53. Mueller, T., Dieplinger, B., Poelz, W., Calatzis, A. & Haltmayer, M. Utility of whole blood impedance aggregometry for the assessment of clopidogrel action using the novel Multiplate® analyzer—comparison with two flow cytometric methods. *Thrombosis Research* **121**, 249–258 (2007).

54. von Pape, K.-W. *et al.* Control of Aspirin Effect in Chronic Cardiovascular Patients Using two Whole Blood Platelet Function Assays: PFA-100 and Multiple Electrode Aggregometry. in *36th Hemophilia Symposium Hamburg 2005* (eds. Scharrer, I. & Schramm, W.) 243–251 (Springer, 2007). doi:10.1007/978-3-540-36715-4_49.
55. Calatzis, A., Loreth, R. & Spannagl, M. Multiplate® platelet function analysis - application and interpretation. 18.
56. Niggemeier, M. Diagnostik der Thrombozytenfunktion unter Zusatz des Glykoprotein-IIb/IIIa- Rezeptorantagonisten Tirofiban
- Vergleich der ‘Point of Care’ Verfahren Thrombelastographie, Impedanzaggregometrie und ‘Platelet Function Analyser’(PFA-100) bei verschiedenen Tirofibankonzentrationen -. <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=2944>.
57. Monitoring of the Reversing Effect of Desmopressin on Cyclooxygenase-I-Induced Platelet Inhibition. <http://www.asaabSTRACTS.com/strands/asaabSTRACTS/abstract.htm?year=2005&index=3&absnum=1000>.
58. Spiess, B. D. Platelet transfusions: the science behind safety, risks and appropriate applications. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* **24**, 65–83 (2010).
59. Inaba, K. *et al.* Impact of Fibrinogen Levels on Outcomes after Acute Injury in Patients Requiring a Massive Transfusion. *Journal of the American College of Surgeons* **216**, 290–297 (2013).
60. Rahe-Meyer, N. *et al.* Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth* **117**, 41–51 (2016).
61. Danés, A. F., Cuenca, L. G., Bueno, S. R., Barrenechea, L. M. & Ronsano, J. B. M. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sanguinis* **94**, 221–226 (2008).
62. Korte, W. F. XIII in perioperative coagulation management. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* **24**, 85–93 (2010).
63. Spahn, D. R. *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* **23**, (2019).
64. Lisman, T. & de Groot, P. G. The role of cell surfaces and cellular receptors in the mode of action of recombinant factor VIIa. *Blood Reviews* **29**, 223–229 (2015).

65. Hoffmann, T. *et al.* A role for very low-dose recombinant activated factor VII in refractory bleeding after cardiac surgery: Lessons from an observational study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **156**, 1564-1573.e8 (2018).
66. Kotova, Y. N. *et al.* Binding of Coagulation Factor XIII Zymogen to Activated Platelet Subpopulations: Roles of Integrin α IIb β 3 and Fibrinogen. *Thromb Haemost* **119**, 906–915 (2019).
67. Andrews, R. K. & Berndt, M. C. Platelet physiology and thrombosis. *Thrombosis Research* **114**, 447–453 (2004).
68. Angiolillo, D. J., Ueno, M. & Goto, S. Basic Principles of Platelet Biology and Clinical Implications. *Circ J* **74**, 597–607 (2010).
69. Levi, M., Levy, J. H., Andersen, H. F. & Truloff, D. Safety of Recombinant Activated Factor VII in Randomized Clinical Trials. *N Engl J Med* **363**, 1791–1800 (2010).
70. Yank, V. *et al.* Systematic Review: Benefits and Harms of In-Hospital Use of Recombinant Factor VIIa for Off-Label Indications. *Ann Intern Med* **154**, 529 (2011).
71. Besser, V. *et al.* Fibrinolysis and the Influence of Tranexamic Acid Dosing in Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* S1053077020302895 (2020) doi:10.1053/j.jvca.2020.03.040.
72. Spalding, G. J. *et al.* „Bedside“-Thrombelastographie: Kostenreduktion in der Herzchirurgie. *Der Anaesthetist* **56**, 765–771 (2007).

Anhang

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Professor Dr. med. S. Sixt bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, am SUBITO-Projekt mitzuwirken, diese Dissertation zu verwirklichen und insbesondere für seine Geduld.

Ein besonderer Dank geht auch an meine Frau Sugertha Bala für ihre Rücksichtnahme während dieser Dissertation, da ich wenig Zeit für meine Familie hatte.

Zudem möchte ich meinem Kollegen und Freund Dr. med. Claas Schmidt für die Einführung in die Programmiersprache R danken.