

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

**Beurteilung des klinischen *Outcomes* von Patienten
während einer ECMO – Therapie unter Antikoagulation
mit Heparin im Vergleich zu direkten Thrombin
Inhibitoren – eine systematische Übersichtsarbeit und
Metaanalyse.**

Dissertation

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

Vorgelegt von:
Aljoscha Metzger
2025

Angaben der Gutachter

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. Dr. med. Ragnar Huhn - Wientgen

Zweitgutachter/in: Univ. – Prof. Dr. med. Hug Aubin

Widmung

Diese Dissertation widme ich meiner Frau Daniela, deren unermüdliche Unterstützung und Vertrauen mir während dieser langen Reise immer Kraft gegeben hat und mich immer ermutigt hat weiterzumachen und nicht aufzugeben. Außerdem widme ich diese Arbeit meiner Familie, die mich immer motiviert hat, und meinen Freunden, die in schwierigen Zeiten an meiner Seite standen – ohne euch alle wäre diese Promotion nicht möglich gewesen.

Eigene Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Thromb J 2022 Jul 28: Evaluation of clinical outcomes in patients treated with heparin or direct thrombin inhibitors during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis (M'Pembele R et al) [1]

Summary

The number of patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) devices is exponentially increasing worldwide. Anticoagulation therapy is crucial to prevent thrombosis during ECMO therapy. Worldwide gold standard as primary anticoagulant has been heparin, but direct thrombin inhibitors (DTI) have been established as alternatives. The aim of this systematic review and meta-analysis was to evaluate clinical outcomes in patients treated with heparin compared to different DTI during ECMO to establish which anticoagulation approach is more advantageous. A systematic search and review of appropriate databases was conducted. Full scientific publications were sought for inclusion if heparin anticoagulation was compared to DTI (argatroban / bivalirudin) in ECMO patients. Risk of bias of these publications was assessed by making use of the Newcastle Ottawa scale for systematic reviews and meta-analysis. The primary endpoint was in-hospital mortality. Bleeding events, thrombotic events, hours of ECMO support, days of hospital stay, percentage of time within therapeutic range of anticoagulation and time to therapeutic range of anticoagulation were extracted from full texts as secondary endpoints. The results were presented as Forest-plots. The GRADE approach for systematic reviews was used for confidence assessment in the outcomes. The systematic search identified 4.385 records, of which 18 retrospective studies with a total of 1942 patients were identified that complied with predefined eligibility criteria: 15 studies investigated bivalirudin versus heparin and 3 studies investigated argatroban versus heparin. Risk of bias was found to be high for most studies. In-hospital mortality, major bleeding events and pump-related thrombosis were less frequent in the DTI group as compared to heparin [mortality — OR 0.69, 95% CI 0.54–0.86; major bleeding — OR 0.48, 95% CI 0.29–0.81; pump thrombosis — OR 0.55, 95% CI 0.40–0.76]. Additionally, the percentage of time within therapeutic range was higher for DTIs [SMD 0.54, 95% CI 0.14–0.94]. GRADE approach revealed a very low level of certainty for each outcome. In this meta-analysis, DTI and especially bivalirudin showed beneficial effects on clinical outcomes in ECMO patients as compared to heparin. However, due to the lack of randomized controlled trials, certainty of evidence is low and hence application to everyday clinical practice is uncertain.

Zusammenfassung

Patienten die mittels einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) behandelt werden steigt weltweit an. Eine effektive Antikoagulation ist essenziell, um Thrombosen während der ECMO-Therapie zu vermeiden. Weltweiter Goldstandard der primären Antikoagulans war bisher Heparin, direkte Thrombin Inhibitoren (DTI) konnten sich jedoch als Alternative etablieren. Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse war es, klinische Endpunkte in Patienten zu vergleichen, die mit Heparin oder DTI antikoaguliert wurden und festzustellen welche Form der Antikoagulation von Vorteil ist. Mehrere medizinische Datenbanken wurden systematisch durchsucht und eine Übersichtsarbeit erstellt. Studien wurden eingeschlossen, wenn Heparin als Antikoagulans mit DTI (Argatroban / Bivalirudin) in ECMO-Patienten verglichen wurde. Das Bias Risiko wurde mit Hilfe der „*Newcastle Ottawa Scale*“ für systematische Übersichtsarbeiten ermittelt. Der primäre Endpunkt war die Krankenhaussterblichkeit. Blutungen, Thrombosen, ECMO- Dauer, Krankenhausverweildauer, Zeit im therapeutischen Zielbereich und Zeit bis das Antikoagulationsziel erreicht wurden, waren sekundäre Endpunkte. Die Resultate wurden als Forest-Plots dargestellt. Die Evidenz wurde mittels *GRADE* Ansatz bewertet. Die Suche ergab 4.385 Ergebnisse von denen 18 retrospektive Studien mit 1942 Patienten mit den Einschlusskriterien übereinstimmten. 15 dieser Studien verglichen Heparin mit Bivalirudin und 3 Studien verglichen Heparin mit Argatroban. Das Bias Risiko wurde für die meisten Studien als hoch bewertet. Die Krankenhaussterblichkeit, schwere Blutungskomplikationen und pumpen-assoziierte Thrombosen waren in der DTI-Gruppe seltener [Sterblichkeit — OR 0.69, 95% CI 0.54–0.86; schwere Blutung — OR 0.48, 95% CI 0.29–0.81; Pumpen Thrombose— OR 0.55, 95% CI 0.40–0.76]. Der Prozentsatz der Zeit im therapeutischen Antikoagulationsbereich war für DTI höher [SMD 0.54, 95% CI 0.14–0.94]. Der *GRADE* Ansatz zeigte sehr geringe Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte. Diese Meta-Analyse konnte für das Antikoagulationsregime mit DTI und insbesondere für Bivalirudin klinische Vorteile bei ECMO-Patienten im Vergleich zu Heparin zeigen. Bei bisher nicht vorhandenen randomisiert kontrollierten Studien ist jedoch die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz gering und daher die Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag weiterhin unklar.

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated clotting time
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
CI	Confidence Interval
DTI	Direkte Thrombin Inhibitoren
ECLS	Extracorporeal life support
ECMO	Extrakorporale Membran Oxygenierung
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELSO	Extracorporeal life support organization
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
ICU	Intensive Care Unit
IV	intravenös
MeSH	Medical subject headings
MD	Mean difference
NOS	Newcastle Ottawa Scale for nonrandomized trials
OR	Odds Ratio
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
RCT	Randomisiert kontrollierte Studien
RESP	Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction Score
RD	Risk Difference
RR	Risk Ratio
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SAVE	Survival After Veno-Arterial ECMO Score
TF4	Thrombozyten Faktor 4
tPA	Tissue Plasminogen Activator
UFH	Unfraktioniertes Heparin
vWF	von-Willebrand-Faktor

VA-ECMO Veno-arterielle extrakorporale Membran Oxygenierung
VV-ECMO Veno-venöse extrakorporale Membran Oxygenierung
VVA-ECMO Veno-veno-arterielle extrakorporale Membran Oxygenierung

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Geschichte & Hintergrund.....	2
1.2 Aufbau	4
1.3 Indikation.....	5
1.4 Gerinnung & Antikoagulation	6
1.4.1 Heparin.....	9
1.4.2 Heparin Resistenz	10
1.4.3 Heparin Induzierte Thrombozytopenie	10
1.4.4 Direkte Thrombin Inhibitoren	11
1.5 Ziele der Arbeit.....	13
2. Material und Methoden.....	14
2.1 Berichterstattung und Registrierung.....	14
2.2 PICO-Schema	14
2.3 Einschluss Kriterien	14
2.4 Suchstrategie	15
2.5 Studiaauswahl.....	16
2.6 Datenerhebung.....	16
2.7 Bewertung des Risikos für Bias	16
2.8 Wirkungsmaß der Ergebnisse	17
2.9 Datensynthese und statistische Analyse.....	17
2.10 Ethikvotum.....	18
3. Ergebnisse.....	19
3.1 Studien Einschluss.....	19
3.2 Studien Eigenschaften	20
3.3 Bewertung des Bias Risikos	20
3.4. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz.....	21
3.5 Studienergebnisse einzelner Studien und Datensynthese für primäre und sekundäre Endpunkte	22
3.5.1 Krankenhausmortalität.....	22
3.5.2 Schwere Blutungskomplikationen	24
3.5.3 Leichte Blutungskomplikationen.....	25
3.5.4 Patienten-assoziierte Thrombosen	27
3.5.5 Pumpen-assoziierte Thrombosen	28
3.5.6 ECMO – Therapie Dauer.....	30
3.5.7 Prozentsatz der Zeit im therapeutischen Bereich.....	31
3.5.8 Dauer des Krankenhausaufenthalts und Zeit bis therapeutisches Ziel erreicht.....	32
3.6 Prüfung des Publikationsbias.....	33
4. Diskussion.....	34

4.1 Limitationen der Arbeit	42
4.2 Schlussfolgerung.....	44
5. <i>Literaturverzeichnis</i>	46
6. <i>Abbildungsverzeichnis</i>	52
7. <i>Anhang</i>	54
7.1. Suchbegriffe	54
7.2 Zusatz-Tabelle 1: Definition der sekundären Endpunkte	59

1. Einleitung

Extrakorporale Membranoxygenierungsverfahren (ECMO) gewinnen in der modernen Medizin und besonders in den hochtechnisierten Industrienationen zunehmend an Bedeutung [2]. Mit dem Ausbruch der SARS-CoV2 Pandemie und der damit einhergehenden Zunahme an fulminanten Lungenversagen haben diese Verfahren im Rahmen der Behandlung dieser Patienten einen drastischen Anstieg verzeichnen können [3]. Durch den zunehmenden Einsatz dieser spezialisierten Geräte, nimmt auch die Inzidenz der entsprechenden Komplikationen zu.

Einer der wichtigsten Komponenten einer ECMO-Therapie ist die systemische Antikoagulation. Dies ist von Wichtigkeit, da das Blut des Patienten mit Fremdoberflächen in Form von Kanülen, Leitungen und Oxygenator in Kontakt kommt. Diese Fremdoberflächenexposition führt zu einer ausgeprägten Gerinnungsaktivierung sowie einem komplexen inflammatorischen Zustand. Dies wiederum kann zu Thrombosen und Embolien führen [4, 5]. Der bisherige Goldstandard für die Antikoagulation ist Heparin. Heparin kann problemlos intravenös (IV) verabreicht werden, ist weltweit verfügbar, ist kosteneffektiv und es gibt in der Form von Protamin ein einfach zu verabreichendes Antidot [5]. Indikationen die eine orale Antikoagulation benötigten wurden lange mit Cumarin Derivaten (z.B. Marcumar oder Warfarin) behandelt, welche häufige Laborkontrollen voraussetzten und eine sehr schmale therapeutische Breite aufweisen [6]. In den letzten Jahren wurden sowohl IV als auch orale alternative Antikoagulanzen entwickelt. Es besteht jedoch oft Unklarheit darüber, welches Medikament am besten in welchen klinischen Situationen zu nutzen ist, gerade bei den hoch komplexen Krankheitsbildern der modernen Intensivmedizin. Zudem ist oft nicht klar, welche Antikoagulationsziele erreicht oder angestrebt werden sollten. Dies wird oft durch Hypo- sowie Hyperkoagulationszustände bei multi-morbiden Patienten erschwert [7].

1.1 Geschichte & Hintergrund

Die Herz-Lungen-Maschine (HLM) wurde 1953 durch John Gibbon erfunden und zum ersten Mal erfolgreich angewendet, nachdem Dr. Gibbon 23 Jahre an diesem ehrgeizigen Projekt geforscht und gearbeitet hatte [8]. Diese konnte die pulmonale und kardiale Funktion lange genug aufrechterhalten, um ein Operieren an Herz und Lunge zu ermöglichen [9]. In den sechziger Jahren wurde im Rahmen der Weiterentwicklung zusätzlich eine Membran zwischen Blut und Sauerstoff installiert, um der Beschädigung des Blutes durch den direkten Kontakt mit Sauerstoff entgegen zu wirken, was eine Langzeitanwendung möglich machte [9]. Herz-Lungen-Maschinen lassen im operativen Rahmen eine extrakorporale Zirkulation (EKZ) des Patienten zu, und ermöglichen somit komplexe, zum Teil sehr ausgedehnte Operationen am offenen Herzen oder der Aorta [8]. Hieraus entwickelte sich die Idee, die Funktion des Herzens und der Lunge auch im intensivmedizinischen Bereich, im Rahmen des Versagens eines oder beider Organsysteme, zu unterstützen oder zu ersetzen. Hier kommt der Einsatz von extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) oder extrakorporaler Lebensunterstützung (ECLS) zu tragen. Ein ECMO- oder ECLS-System ist eine einfachere Form der HLM mit einer einzelnen Pumpe. Moderne ECLS-Systeme nutzen regelhaft Zentrifugalpumpen, mit denen das Blut aus dem Patienten gepumpt wird, oxygeniert und dekarboxyliert wird und anschließend wieder dem Patienten zugeführt wird. Eine Temperaturregelung ist zusätzlich möglich [10].

1972 wurde der erste Patient im Rahmen eines „*acute respiratory distress syndrome*“ (ARDS) durch Trauma mittels ECMO behandelt [11]. 1975 erfolgte dann die erste erfolgreiche ECMO-Behandlung eines Neonaten mit ARDS [12]. Trotz einer Zunahme der mit ECMO behandelten Patienten in den darauffolgenden Jahren, zeigten die Daten zunächst keinen Überlebensvorteil der mit ECMO therapierten Patienten [12]. Dies lag unter anderem auch an der begrenzten Zahl an Patienten die bisher mit ECMO behandelt wurden [12]. Trotz alledem gab es vor allem in den USA und Europa Zentren, die weiterhin bei einigen Indikationen Patienten mit ECMO behandelten [12].

Die ersten positiven Daten zur ECMO-Nutzung wurden 2009 im Lancet durch den CESAR-Trial von Peek *et al.* publiziert, welcher einen signifikanten komplikationsfreien Überlebensvorteil der ECMO-Patientengruppe im Vergleich zu konventionell beatmeten Patientengruppe zeigte [10, 13]. Zeitgleich zu der 2009 veröffentlichten Studie, kam es 2009 und 2010 zu einer ausgeprägten Influenza (H1N1) Pandemie was weiter zu einem deutlichen Anstieg der Indikation zur ECMO-Therapie beitrug [10]. Somit kam es in den 2010er bis 2020er Jahren weltweit zu einem starken Anstieg der ECMO-Behandlungen [10, 12]. Diese Beobachtung lässt sich zusätzlich durch das zentrale Register der ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) nachvollziehen, mit 3262 registrierten ECMO-Behandlungen im Jahre 2009, 7732 Behandlungen 5 Jahre später im Jahre 2014 und 18260 registrierten Behandlungen im Jahre 2020 [14]. Seit 2019 wurden laut ELSO allein 17 448 Patienten mit SARS-CoV2 Infektion mittels ECMO therapiert [3]. Somit hat sich die ECMO-Therapie in den Industrienationen zu einem festen Teil der modernen apparativen Intensivmedizin entwickelt.

Ein immer präsent Thema der modernen Medizin, und vor allem der Intensivmedizin, sind die enormen damit einhergehenden Kosten. Eine zunehmende apparative Versorgung von Patienten trägt weiter dazu bei. Auch eine ECMO-Therapie ist sehr kosten- und auch ressourcenintensiv. Dies beinhaltet menschliche Ressourcen, finanzielle Ressourcen, Blutprodukte, spezialisierte intensivmedizinische Versorgung, Therapie von häufig auftretenden Komplikationen (z.B. Blutungen, thromboembolischen Ereignissen) und bei erfolgreicher Therapie einen langen Rehabilitations-Prozess [15]. Oude Lansink-Hartgring *et al.* zeigten 2021 in einer systematischen Übersichtsarbeit, dass die Kosten einer ECMO – Therapie sehr hoch sind, die Spanne der Kosten aber sehr breit ist. Es wurden Kosten zwischen U\$ 22 305,- bis U\$ 334 608,- für eine ECMO-Therapie angegeben [15]. Hier gibt es vor allem starke regionale und kontinentale Unterschiede, mit besonders hohen Kosten in den USA [15].

1.2 Aufbau

Abbildung 1 zeigt den schematischen Aufbau eines ECMO-Systems. Eine ECMO besteht immer aus einer Pumpe, einem Oxygenator, einer Entnahme-Kanüle und einer Rückgabe-Kanüle. Bei einer VV-ECMO ist in der Regel die Entnahme-Kanüle in der Vena Femoralis (links oder rechts) und die Rückgabe-Kanüle in der Vena jugularis interna rechts platziert. Bei einer VA-ECMO ist in der Regel die Entnahme-Kanüle ebenfalls in der Vena Femoralis (links oder rechts) und die Rückgabe-Kanüle in der Arteria Femoralis (links oder rechts) platziert. In seltenen Fällen kann auch die Arteria subclavia oder auch die Aorta ascendens als Rückgabeort kanüliert werden [16]. Blut verlässt den Körper über die Entnahme-Kanüle, wird im Oxygenator oxygeniert und dekarboxyliert und dann dem Körper über die Rückgabe-Kanüle zurückgeführt. Bei einer VV-ECMO wird das Blut im rechten Vorhof zurückgeführt und dann durch das Herz durch die Lunge gepumpt und anschließend vom linken Ventrikel systemisch weiter gepumpt [10]. Bei einer VA-ECMO wird das Blut arteriell zurückgeführt, in der Regel über die Arteria femoralis weiter in die Arteria iliaca und von dort systemisch über die Aorta. Regelhaft generieren ECMO-Systeme einen laminaren Fluss mit einem Mitteldruck der über die Perfusion des Körpers bestimmt [10]. Die VA-ECMO Systeme sind auch als „*extracorporeal life support*“ (ECLS) bekannt, da sie den Kreislauf unterstützen beziehungsweise ersetzen [10].

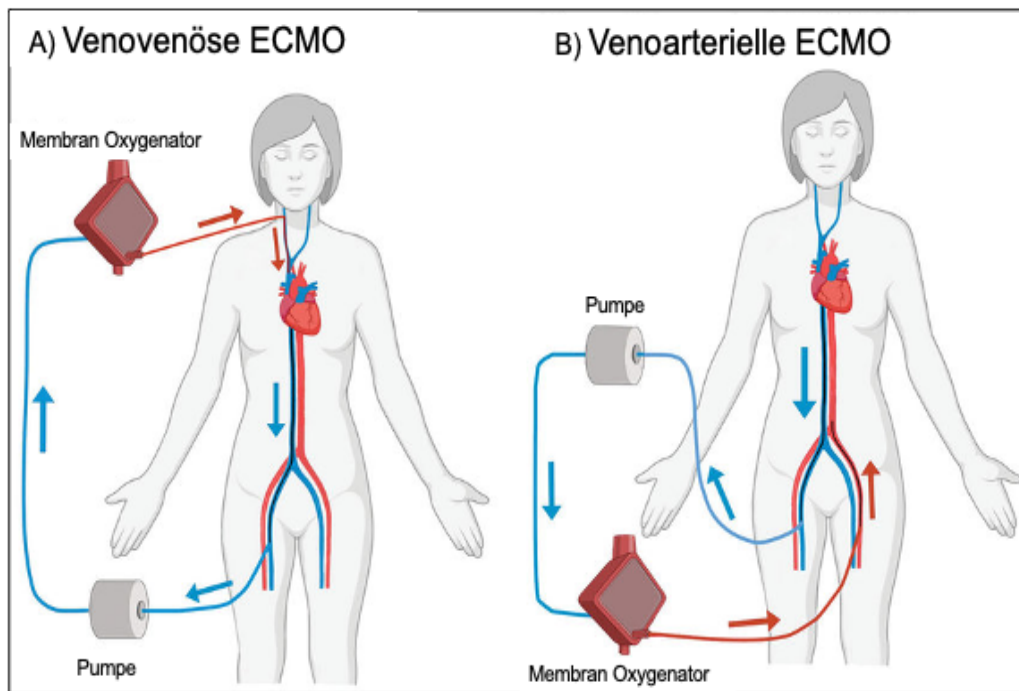


Abb. 1 Funktion der venovenösen und venoarteriellen ECMO – Schematische Darstellung der Funktion und des Aufbaus und Unterschiede zwischen einer venovenösen- und venoarteriellen-ECMO modifiziert nach Upchurch et al. [16]
ECMO – Extrakorporale Membran Oxygenierung

1.3 Indikation

Die Indikationsstellungen für eine ECMO-Behandlung können sehr unterschiedlich sein. Mit dem Hintergrund des bereits erwähnten großen Ressourcen Aufwandes, ist es wichtig die Indikation kritisch und mit Bedacht zu stellen. Daher kann eine Vorhersage zur Überlebenswahrscheinlichkeit und die Identifikation von Patienten, die von einer ECMO-Therapie profitieren würden von großem Nutzen sein [17]. Der RESP-Score ermöglicht eine Aussage zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Venovenöser-ECMO-Therapie (VV-ECMO) bei ARDS [17]. Hierbei werden 12 Parameter einbezogen, unter anderem Alter, Immunstatus, Infektion, Beatmungsdauer und Herzstillstand vor ECMO [17]. Bei der Venoarteriellen-ECMO-Therapie (VA-ECMO) eignet sich der SAVE-Score, mit 13 Parametern, unter anderem Alter, Gewicht, Grund (Diagnose) für den kardiogenen Schock und chronisches Nierenversagen [18]. Diese Scores erleichtern den Entscheidungsprozess, ob eine solche Therapie bei entsprechenden Patienten sinnvoll und erfolgsversprechend sein könnte.

Wenn ein Lungenversagen vorliegt, bei dem Oxygenierung und Dekarboxylierung durch die Lunge nicht mehr gewährleistet werden können, kann dies eine Indikation zur ECMO-Therapie darstellen. An dieser Stelle kann eine veno-venöse ECMO (VV-ECMO) zum Einsatz kommen, um die Funktion der Lunge zu unterstützen oder auch komplett zu übernehmen [13].

Bei einem ausgeprägten kardialen Versagen oder Herzkreislaufstillstand kann eine veno-arterielle ECMO (VA-ECMO) zum Einsatz kommen, um die Kreislauffunktion zu unterstützen oder zu übernehmen [19]. Die ausgeprägte Sepsis mit septischen Schock kann eine weitere Indikation darstellen. Häufig liegt auch eine Kombination dieser Indikationen vor [19].

Liegt ein Lungenversagen sowie Kreislaufversagen vor, kann eine VA-ECMO sowie eine veno-veno-arterielle ECMO (VVA-ECMO) von Nutzen sein. Ein VVA-ECMO kommt dann zum Einsatz, wenn die kardiale Funktion sich zunehmend erholt und kardialer Auswurf generiert wird, die Oxygenierung der Lunge bisher aber eine ausreichende Sauerstoffsättigung nicht gewährleisten kann. Um zu verhindern, dass sauerstoffarmes Blut in den systemischen Kreislauf gelangt, wird regelhaft zusätzlich die Vena jugularis interna rechtsseitig kanüliert, um zusätzliches sauerstoffreiches Blut rechts atrial in den Kreislauf zurück zu führen. Dadurch wird sichergestellt, dass Blutvolumen das durch das Herz ausgeworfen wird, adäquat mit Sauerstoff versorgt ist [10, 20].

1.4 Gerinnung & Antikoagulation

Unter physiologischen Bedingungen besteht die innerste Schicht der Blutgefäße aus Tunica Intima die wiederum aus Endothel und Bindegewebe besteht [21]. Das Endothel stellt eine Barriere zwischen Blut und darunter liegenden Bindegewebsstrukturen her [21]. Bei intaktem Endothel führt dies zu einem ungehinderten Blutfluss und Verhinderung von Blutgerinnung [21]. Erst bei Verletzung des Endothels würde Blut in Kontakt mit Bindegewebsstrukturen treten und zu einer Gerinnungsaktivierung führen. Das Endothel reguliert Zelladhäsion, Proliferation von glatter Muskulatur und den Gefäßtonus und somit auch den

Blutfluss durch das entsprechende Gefäß [22]. Des Weiteren spielt das Endothel eine wichtige Rolle in der Inflammation und Wundheilung [22]. Durch das Endothel werden unterschiedliche Substanzen exprimiert und ausgeschieden, die eine Gerinnungsaktivierung verhindern sollen oder antikoagulatorisch wirksam sind. Dies sind unter anderem der *Tissue Factor Pathway Inhibitor*, Thrombomodulin, Stickstoffmonooxid (NO) und Prostazykline. Bei stattgehabter Thrombus Formation spielt das durch Endothelzellen ausgeschiedene Protein *Tissue Plasminogen Activator* (t-PA) in der Thrombus Auflösung eine Rolle [22].

Bei jeglichen extrakorporalen Zirkulationsverfahren wird Blut mittels eines Pumpensystems über eine Kanüle aus dem Körper geführt, auf eine Art behandelt (z.B. Dialyse, Oxygenierung, Dekarboxylierung) und letztendlich dem Körper wieder hinzugeführt. Während dieser Zeit kommt das Blut mit fremden Oberflächen in Kontakt und somit sind auch die gerinnungshemmenden Eigenschaften des Endothels nicht vorhanden [23]. Dieser langstreckige Fremdoberflächenkontakt führt somit zu einer Gerinnungsaktivierung. Gerinnungsaktivierung ist ein komplexer Prozess, der aus verschiedenen Schritten besteht, unter anderem aus zellulärer sowie plasmatischer Gerinnung [24]. Zur zellulären Gerinnung gehört die Thrombozyten Adhäsion, die vor allem durch Freisetzung von von-Willebrand-Faktor (vWF) begünstigt wird, Thrombozyten Aktivierung welche durch Sezernierung von Thromboxan-A₂ hervorgerufen wird und Thrombozyten Aggregation durch Freisetzung von Fibrinogen [24]. Hierdurch wird ein fragiler Thrombozyten Thrombus geformt. Die plasmatische Gerinnung führt zu einer Stabilisierung dieses Thrombozyten Thrombus durch eine Kaskade von Aktivierung der verschiedenen Gerinnungsfaktoren [24]. Während der Gerinnungskaskade bindet *Tissue Factor* an Faktor VII und aktiviert Faktor VII entsprechend (Faktor VIIa). Faktor VIIa wiederum aktiviert Faktor X und Faktor IX. Aktivierter Faktor IX (Faktor IXa) bindet mit aktivierten Faktor VIII (Faktor VIIIa), was wiederum zu einer weiteren Aktivierung von Faktor X führt. Aktivierter Faktor X (Faktor Xa) bindet mit aktivierten Faktor V (Faktor Va) und konvertiert in der Präsenz von Kalzium somit Prothrombin zu Thrombin. [24]

Die Kanülen sowie Schläuche des ECMO-Systems sind großlumig und lang, was eine große Fremdoberfläche bedeutet. Zusätzlich hat der Oxygenator eine sehr

große Fremdoberfläche. Dies hat eine starke Gerinnungsaktivierung zur Folge. Entsprechend ist eine systemische Antikoagulation bei einer ECMO – Therapie unerlässlich.

Ein ideales Mittel zur Antikoagulation sollte einfach zu applizieren sein (im intensivmedizinischen Bereich meist intravenös), gut steuerbar sein und eine kurze Wirkdauer haben. Des Weiteren sollte der Antikoagulationseffekt einfach messbar sein, idealerweise sollte dies bettseitig möglich sein. Das Antikoagulans sollte eine hohe Bioverfügbarkeit und unkomplizierte Metabolisierung aufweisen, gleichzeitig nebenwirkungsarm und einfach zu antagonisieren sein. Zudem sollte das Medikament bei Raum- und Körpertemperatur stabil und in der Anschaffung günstig sein.

1.4.1 Heparin

Unfraktioniertes Heparin (UFH) stellt derzeit international den Goldstandard in der akuten Antikoagulation bei ECMO-Therapie dar. Heparin bindet an Antithrombin und Thrombin und bildet den Heparin-Antithrombin-Thrombin Komplex [25]. Durch diese Bindung wird Thrombin deaktiviert. Eine Gerinnung kann nicht stattfinden da Thrombin Fibrinogen nicht in Fibrin umwandeln und Faktor XIII aktivieren kann. Das Vorhandensein von Antithrombin ist für diesen Vorgang essenziell. Des Weiteren wird Faktor Xa inhibiert, was zu einer weiteren antikoagulatorischen Wirkung führt [25]. Heparin hat den deutlichen Vorteil, dass es unkompliziert und kosteneffektiv durch Protamin antagonisiert werden kann [5]. Dies kann gerade bei Blutungskomplikationen oder auch akuten Operationen und anderen Eingriffen am Patienten von Vorteil sein.

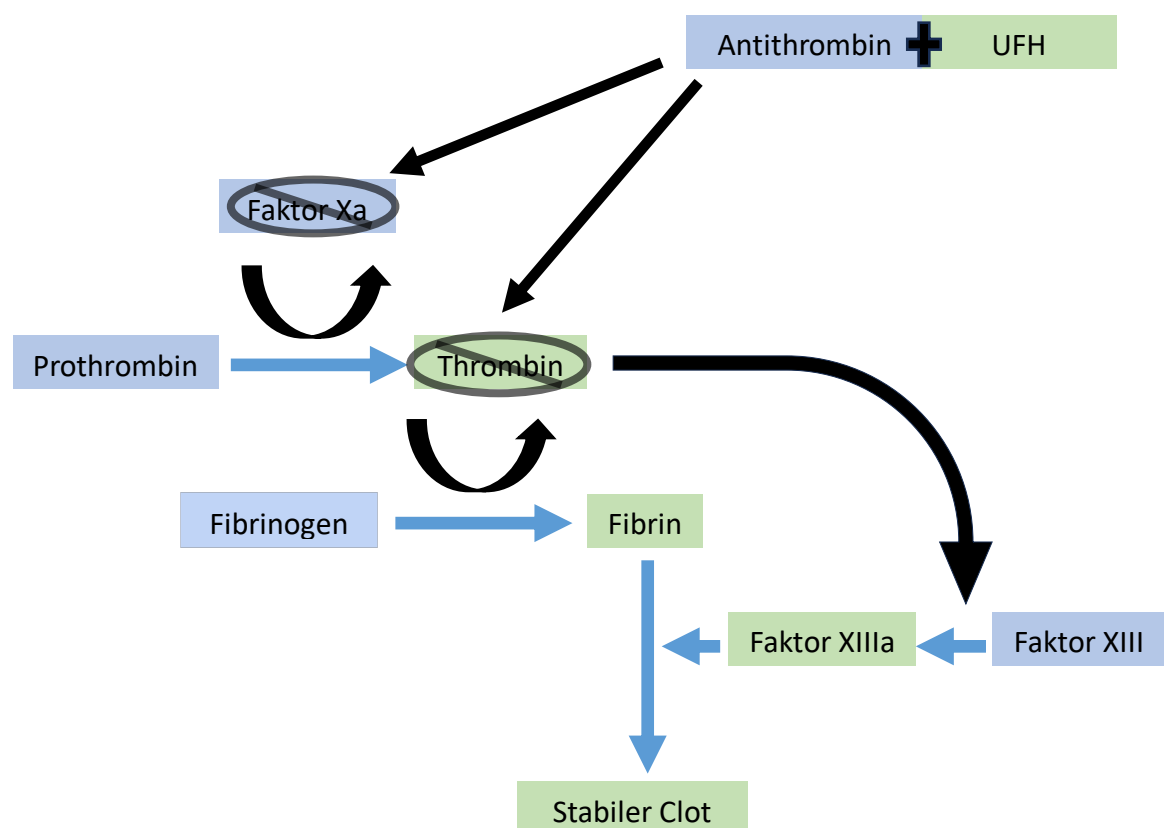


Abb. 2 Wirkmechanismus Heparin – Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung des Wirkmechanismus von unfraktioniertem Heparin und die damit resultierende Antikoagulation. UFH – unfraktioniertes Heparin

1.4.2 Heparin Resistenz

Da Heparin eine starke Bindung an positiv geladene Proteine aufweist, kommt es häufig zu unterschiedlich ausgeprägter Antikoagulation. Außerdem kommt es bei einigen Patienten zu einer Heparin-Resistenz, die Ursachen hierfür sind bisher nur teilweise erklärbar [26]. Eine Heparin-Resistenz liegt dann vor, wenn eine ungewöhnlich hohe Dosis Heparin appliziert werden muss um eine adäquate Antikoagulation zu erreichen, die Schwelle hierfür ist jedoch nicht klar definiert [26]. Eventuelle Gründe für eine Heparin-Resistenz sind unter anderem die langen Moleküle (3000 – 30 000 Dalton) die bei unfraktionierten Heparin vorliegen. Außer an Antithrombin und Faktor Xa, bindet Heparin unspezifisch auch an andere Moleküle z.B. Interleukin-8, Thrombozyten Faktor 4, Glykoproteinen und Lipoproteinen. [26] Ein weiterer Grund für eine unzureichende Heparinwirkung kann ein Antithrombin-Mangel sein, welcher durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen entstehen kann [26]. Zusätzlich kann unfraktioniertes Heparin Thrombozyten aktivieren und zu einer Freisetzung von Thrombozyten Faktor 4 führen welcher wiederum Heparin bindet und somit der aktive Teil reduziert wird [26].

1.4.3 Heparin Induzierte Thrombozytopenie

Eine weitere ernste und gefürchtete Komplikation ist die Heparin-Induzierte-Thrombozytopenie (HIT). [25] Die HIT führt oft initial zu einer Heparin-Resistenz [26]. Es müssen 2 Arten der HIT unterschieden werden (HIT 1 & HIT 2). HIT 1 ist eine milde Form mit einer früh auftretenden, vorübergehenden und asymptomatischen Thrombozytopenie [27]. Hierbei bindet Heparin mit Thrombozyten Faktor 4 (TF4) auf der Oberfläche von Thrombozyten und bildet TF4-Heparin-*Ultra-Large-Complexes* was die Thrombozyten aktiviert und zu einem Thrombozyten Verbrauch mit Thrombozytopenie führt [27]. Außerdem kann es bei einer hohen Heparin Dosis dazu kommen, dass Thrombozyten mit Fibrinogen binden und somit in einer milden Thrombozytopenie resultieren [27]. Die Thrombozytopenie der HIT 1 normalisiert sich regelhaft nach 4 bis 5 Tagen und ist somit klinisch kaum von Relevanz [27]. Eine HIT 2 kann lebensbedrohlich sein und zu schweren thrombotischen Komplikationen im ganzen Körper führen [28]. Hierbei kommt es zu einer komplexen Immunreaktion zwischen TF4-Heparin-*Ultra-Large-*

Complexes und IgG Antikörpern was zu Thrombosen im ganzen Körper führt und anschließend zu einer ausgeprägten Thrombozytopenie [27]. Obwohl es zu einer Thrombozytopenie kommt, führt die Immunreaktion zu einer Thrombozyten-Aktivierung und ausgeprägten Thrombin Produktion. [28] Die HIT 2 tritt zwischen Tag 5 bis 10 nach Beginn der Heparin-Therapie auf [27]. Die Inzidenz von 0,2 – 5% ist zwar niedrig, wegen der hohen Mortalität und Morbidität ist die HIT 2 eine gefürchtete Komplikation auf, die in der Behandlung von Patienten mit Heparin geachtet werden muss. [28] Nur eine komplette Beendigung der Heparin Applikation kann zu einer Besserung führen und eine alternative systemische Antikoagulation muss erfolgen [27].

1.4.4 Direkte Thrombin Inhibitoren

Direkte Thrombin Inhibitoren (DTI) stellen eine solche Alternative dar und einige Zentren benutzen DTI inzwischen als Standard-Antikoagulation während einer ECMO-Therapie [29]. Thrombin wird direkt antagonisiert, womit eine Gerinnung nicht mehr gewährleistet ist. Beispiele für DTIs sind Lepirudin, Desirudin, Bivalirudin, Argatroban (alles IV-Präparate) und Dabigatran (als orales Präparat). [30] Es wird angenommen das DTI eventuell weniger Komplikationen aufweisen und eine bessere Steuerbarkeit haben könnten [1]. Trotz alledem ist die derzeitige fehlende Antagonisierbarkeit der DTI ein deutlicher Nachteil dieser Antikoagulationsstrategie was bei akuten Eingriffen und Operationen oder auch Blutungen zu Problemen führen kann [6].

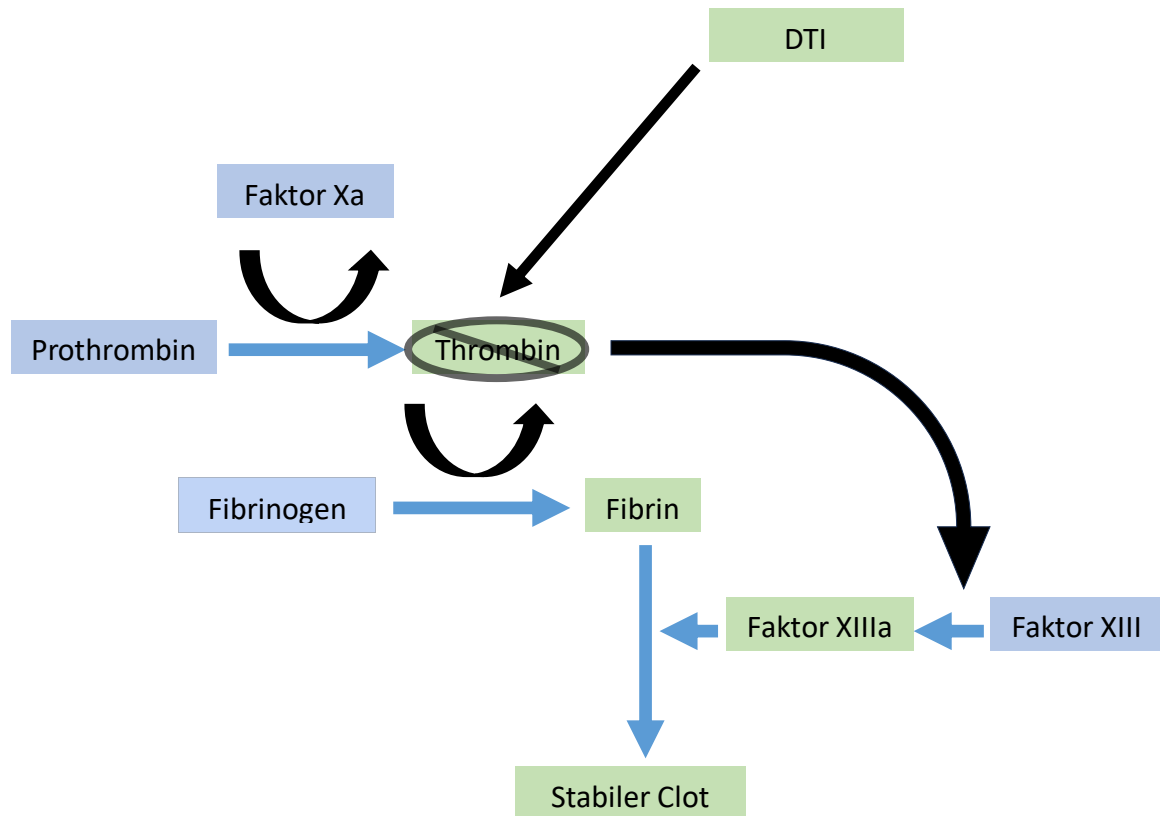


Abb. 3 Wirkmechanismus DTI - Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung des Wirkmechanismus von DTI und die damit resultierende Antikoagulation.
DTI – Direkte Thrombin Inhibitoren

Besonders die HIT, aber auch eine Heparin Resistenz und eine schwierige Dosierung (Unter- oder Überdosierung) können zu einem negativen Outcome für den Patienten führen. Vor allem thrombotische Komplikationen und Blutungen sind ein Problem und haben einen direkten Einfluss auf Patienten mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität [31]. Daher ist eine alternative Antikoagulation häufig indiziert. Es gibt Hinweise, dass alternative Formen der Antikoagulation Vorteile gegenüber Heparin aufweisen (z.B. Mortalität, Morbidität, Kosten, Verwendung von Blutprodukten, weniger Komplikationen), die Datenlage hierfür ist jedoch bisher unzureichend.

1.5 Ziele der Arbeit

Es ist bekannt, dass Thrombotische- sowie Blutungs-Komplikationen unter ECMO-Therapie das Outcome negativ beeinflussen [31]. Bisher ist jedoch unklar, ob ein alternatives Antikoagulationsregime einen Einfluss auf diese Outcomes hat. Es besteht die Annahme, dass DTI durch bessere Steuerbarkeit und effektivere Antikoagulation zu einem besseren Outcome führt. Bei bisher fehlenden Daten zu diesem Thema wurde daher eine systemische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse durchgeführt. Ziele dieser Arbeit sind es Endpunkte von ECMO-Patienten unter Antikoagulation mit Heparin und DTI zu vergleichen. Es wurden folgende Endpunkte untersucht: Krankenhaus Mortalität, Blutungskomplikationen, Thrombosen / Thromboembolien, ECMO-Therapie Dauer, Prozentsatz der Zeit im therapeutischen Bereich, die benötigte Dauer bis zum Erreichen des therapeutischen Zielbereichs und die Krankenhausverweildauer. Dies soll zu einem besseren Verständnis dieser unterschiedlichen Behandlungsansätze führen und möglicherweise auch weitere prospektive Untersuchungen anstoßen. Außerdem kann diese Arbeit eventuell Medizinern die Entscheidungsfindung bei unterschiedlichen Antikoagulationsstrategien erleichtern oder unterstützen.

2. Material und Methoden

2.1 Berichterstattung und Registrierung

Die Berichterstattung der systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse wurde nach den Empfehlungen der „*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*“ (PRISMA) durchgeführt [32]. Hierzu ist ein Flussdiagramm erstellt worden und eine Checkliste genutzt worden, die von PRISMA *Open Source* zur Verfügung gestellt wurde. Die Arbeit wurde am 21.03.2021 auf PROSPERO (Internationales Register für systematische Übersichtsarbeiten) unter der Registrationsnummer CRD42021237252 registriert.

2.2 PICO-Schema

Die untersuchte Population waren Erwachsene und pädiatrische Patienten, die einer veno-venösen oder veno-arteriellen ECMO-Therapie unterzogen wurden. Intervention war eine primäre systemische Antikoagulation mittels DTI (Bivalirudin oder Argatroban). Der Vergleich (*Comparison*) ergab sich aus der Kontrollgruppe, welche zur ECMO-Therapie mit Heparin antikoaguliert wurde. Der primäre Endpunkt (*Outcome*) war die Krankenhaussterblichkeit. Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl von Patienten mit schweren und leichten Blutungen, patientenassoziierte oder pumpenassoziierte thrombotische Ereignisse oder ischämische Ereignisse, die Dauer der ECMO-Therapie in Stunden, Krankenhausverweildauer in Tagen, Prozentsatz der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) im therapeutischen Bereich war und die Zeit in Stunden, bis ein therapeutisches Antikoagulationsniveau erreicht wurde.

2.3 Einschluss Kriterien

Studien, die Heparin mit DTI als Antikoagulationsstrategie bei VA- oder VV-ECMO Therapie verglichen haben wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Es wurden sowohl randomisiert kontrollierte Studien (RCT), als auch prospektive oder retrospektive Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien in die Analyse

eingeschlossen. Eingeschlossene Studien mussten in englischer Sprache verfasst worden sein.

Des Weiteren wurden Studien ausgeschlossen die nicht als vollwertige wissenschaftliche Artikel veröffentlicht wurden. Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen wurden ebenfalls ausgeschlossen, sowie Studien, die nicht Heparin mit DTI verglichen. Wenn Patienten während der Therapie von Heparin auf DTI umgestellt wurden, wurden diese ebenfalls ausgeschlossen. Studien mussten außerdem mindestens einen der folgenden Endpunkte untersuchen: Krankenhaussterblichkeit, Blutungskomplikationen, thrombotische oder ischämische Ereignisse, Dauer der ECMO-Therapie, Krankenhausverweildauer, Zeit bis aPTT im therapeutischen Bereich war und Prozentsatz der Zeit die in einer therapeutischen aPTT verbracht wurden.

2.4 Suchstrategie

Die Studiensuche wurde in den medizinischen Datenbanken von Pubmed / Medline, Cochrane Library, CINAHL und Embase durchgeführt. Des Weiteren wurde die Universitäts- und Landesbibliothek der Heinrich-Heine-Universität (Universität Düsseldorf) nach Studien durchsucht. Mit den jeweiligen Autoren der Studien wurde Kontakt aufgenommen mit der Frage nach unveröffentlichten Daten.

„Medical subject headings (MeSH) terms“, Textbausteine und boolesche Operatoren wurden in einer Bausteinsuchstrategie kombiniert. Unter anderem wurden die Suchbegriffe extrakorporale Membran Oxygenierung, Bivalirudin, Argatroban, direkter Thrombin Inhibitor, Heparin, Antikoagulation, Emboli und Thrombose, Blutung, Überlebensrate und medikamentöse Nebenwirkung verwendet. Der Suchzeitraum erstreckte sich vom 18.8.2021 bis zum 20.01.2022. Die detaillierte Suchstrategie befindet sich im Anhang dieser Dissertation.

2.5 Studienauswahl

Studien aus den oben genannten Datenbanken / Bibliotheken, die für die systematische Übersichtsarbeit infrage kamen, wurden durch zwei unabhängige Untersucher gesichtet. Sowohl Titel als auch Zusammenfassungen der Artikel wurden gelesen und die jeweiligen Studien für einen Einschluss in Betracht gezogen. Anschließend wurde überprüft, ob die in Frage kommenden Studien die Einschluss Kriterien erfüllen. Bei unterschiedlicher Auffassung der Untersucher zur Auswahl der entsprechenden Studien wurde dies diskutiert und eine Einigung erzielt.

2.6 Datenerhebung

Es wurden Endpunkte und Daten der Studien durch einen der Untersucher extrahiert. Daraufhin wurden diese Daten durch den Zweituntersucher überprüft und ergänzt. Wenn Daten vor und nach statistischer Adjustierung vorhanden waren (z.B. nach Propensity Score Matching) wurden die adjustierten Daten zur Analyse eingeschlossen. Neben den primären und sekundären Endpunkten wurden zudem, soweit möglich, generelle Eigenschaften der Studien aufgenommen wie Studiendesign, Anzahl der Patienten, Art der Antikoagulation, Geschlecht, Durchschnittsalter, ECMO-Typ, ECMO-Indikation, Ziel aPTT und Dosierungsregime der Antikoagulation. Autoren der Studien wurden (soweit möglich) per E-Mail kontaktiert, um Informationen zu ergänzen, wenn primäre oder sekundäre Endpunkte nicht zu extrahieren waren, Daten nicht in den erwünschten Einheiten vorlagen oder generelle Eigenschaften der Studien nicht berichtet wurden.

2.7 Bewertung des Risikos für Bias

Die beiden Untersucher haben das Risiko für Bias unabhängig voneinander mittels der „Newcastle-Ottawa-Scale for nonrandomized trials“ (NOS) erhoben [33]. Die NOS hat drei Bereiche – Selektion, Vergleichbarkeit und Ergebnis. Im Selektion-Bereich können maximal 4 Punkte, im Vergleichbarkeit-Bereich maximal 2 Punkte und im Ergebnis-Bereich maximal 3 Punkte erreicht werden. Die Studienqualität

wurde unterteilt in gute Qualität, ausreichende Qualität und schlechte Qualität. [33] Die Studienqualität wurde als gut bewertet, wenn der Selektion-Bereich 3-4 Punkte erreichte, der Vergleichbarkeit-Bereich 1-2 Punkte erreichte und der Ergebnis-Bereich 2-3 Punkte erreichte. Die Studienqualität wurde als ausreichend bewertet, wenn der Selektion-Bereich 2 Punkte erreichte, der Vergleichbarkeit-Bereich 1-2 Punkte erreichte und der Ergebnis-Bereich 2-3 Punkte erreichte. Die Studienqualität wurde als schlecht bewertet, wenn der Selektion-Bereich 0-1 Punkte erreichte oder der Vergleichbarkeit-Bereich 0 Punkte erreichte oder wenn der Ergebnis-Bereich 0-1 Punkte erreichte. [1]

2.8 Wirkungsmaß der Ergebnisse

Um das Wirkungsmaß für alle dichotomen Ergebnisse zu analysieren, wurde die Odds Ratio (OR) genutzt. Kontinuierliche Ergebnisse wurden mittels standardisierter Mittelwertdifferenz (standardized mean difference (SMD)) analysiert.

2.9 Datensynthese und statistische Analyse

Eine Meta-Analyse wurde für die primären und sekundären Endpunkte durchgeführt. Daten aus Studien wurden in die Analyse eingeschlossen soweit die Studien Endpunkte für die Behandlung von Patienten mit Heparin und DTI separat wiedergaben. Eine Datenkonvertierung wurde nicht durchgeführt. Studienergebnisse wurden in Tabellen dargestellt. Zusätzlich wurden „Forest Plots“ mit gepoolten Effektschätzungen für jeden Endpunkt generiert. Mit der Annahme, dass die Effekte zwischen den Studien unterschiedlich sind, wurde ein „*random-effects*“ Model genutzt, um die Studienvarianzen zu erfassen. Um Heterogenität festzustellen, wurden I^2 Tests und Cochrane-Q Tests durchgeführt [34]. Subgruppen Analysen wurde für erwachsene und pädiatrische Patienten, Argatroban, Bivalirudin und dem unterschiedlichen Risiko für Bias zwischen den Studien durchgeführt, um eventuelle Gründe für Heterogenität zu erörtern. Anstatt von „*random-effects*“ Modellen wurden für Sensitivitätsanalysen auch „*fixed-effects*“ Modelle generiert. Zudem wurden für dichotome Endpunkte „*risk ratio*“ (RR) und

Risiko Unterschied (RD) anstatt von OR zur Sensitivitätsanalyse genutzt. Für kontinuierliche Variablen wurden MD von individuellen Skalen mit SMD verglichen. „*Funnel plots*“ wurden für jeden Endpunkt generiert um „*reporting bias*“ zu reduzieren. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Computer Programm „*Review Manager*“ (RevMan) Version 5.4 (The Cochrane Collaboration) durchgeführt. Ein *p*-Wert von <0.05 wurde als signifikant angesehen, um damit die Nullhypothese zu widerlegen. Das Maß an Evidenz für die Ergebnisse wurde durch den „*GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach*“ bewertet [34]. Der „*GRADE*“ Ansatz überprüft die Qualität der Nachweise einer Studie und wird besonders bei systematischen Übersichtsarbeiten genutzt.

2.10 Ethikvotum

Studien-Nr.: 2021-1282

Ein Ethikvotum wird nicht benötigt da es für die erhobenen Daten bereits positive Voten geben muss. Von Seiten der Ethikkommission bestehen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken.

3. Ergebnisse

3.1 Studien Einschluss

Nach der systematischen Suche in PubMed, CINAHL, Cochrane und Embase wurden 4385 Studien identifiziert. 303 Studien wurden aufgrund von Duplikaten ausgeschlossen. Somit verblieben 4082 Studien, von denen die Titel und Abstrakte durch zwei unabhängige Untersucher gesichtet wurden. Nach Sichtung der Titel und Studienzusammenfassungen verblieben 51 potenziell relevante Studien, welche in ganzer Länge gesichtet wurden. Die restlichen 4031 Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien für Titel oder Studienzusammenfassungen. Aus den 51 identifizierten potentiell relevanten Studien waren 25 Konferenz-Abstracts [35-59], in 3 Studien wurden Patienten zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe getauscht [35, 60, 61] und in 5 Studien wurde Nafamostat Mesilate anstatt von DTI versus Heparin untersucht [62-65]. Diese 33 Studien wurden daher aus der Analyse ausgeschlossen, womit 18 Studien zur Datenanalyse verblieben. Eine dieser Studien enthielt unveröffentlichte Daten, welche vom Autor zur Verfügung gestellt wurden. Abbildung 4 stellt eine Zusammenfassung des Studien-Auswahlverfahrens dar.

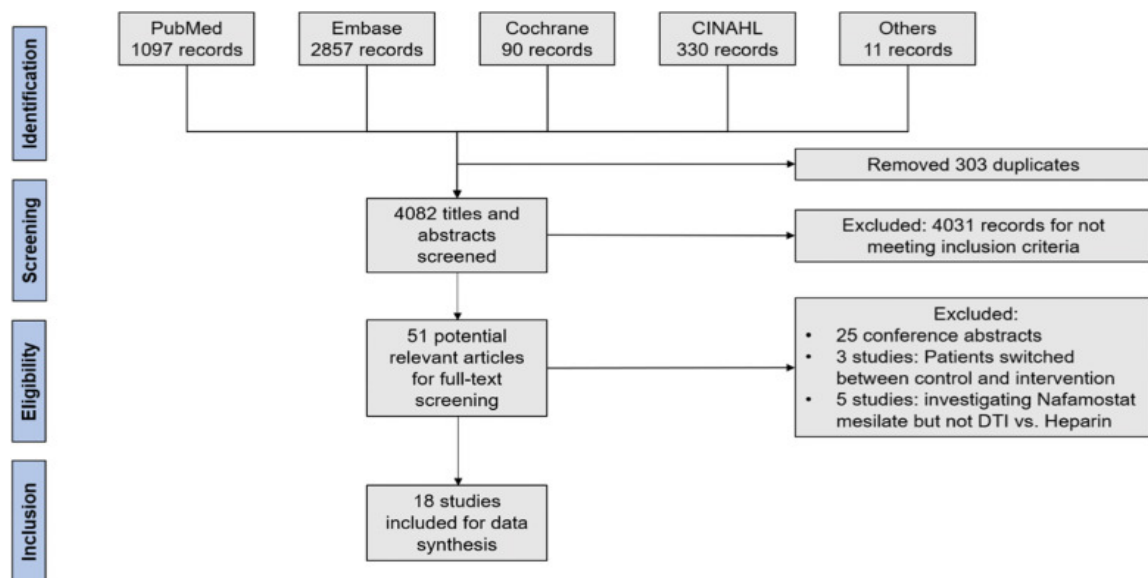


Abb. 4 Studien Auswahlverfahren – Dieses Flussdiagramm beschreibt das Studien-Auswahlverfahren der in die systemische Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien [1]

3.2 Studien Eigenschaften

Im Ganzen wurden 17 Studien, die von 2011 bis 2022 publiziert wurden und eine unpublizierte Studie in die Meta-Analyse eingeschlossen [29, 50, 56, 66-80]. Alle Studien waren retrospektiver Natur und nur eine Studie eine multi-zentrische Studie. Die eingeschlossenen Studien beinhalten 1942 ECMO-Patienten von denen 1097 Heparin, 703 Bivalirudin und 89 Argatroban erhielten. 55 Patienten wurden erst sekundär mit Bivalirudin antikoaguliert, nachdem eine initiale Therapie mittels Heparin stattgefunden hatte. Die Daten dieser 55 Patienten wurden aus der Meta-Analyse ausgeschlossen.

3.3 Bewertung des Bias Risikos

Die Bias Risiko Bewertung ergab das die Mehrzahl der Studien (10 Studien) ein hohes Bias Risiko, 3 Studien ein mittleres Bias Risiko und 5 Studien ein geringes Bias Risiko aufweisen. Abbildung 5 stellt dies grafisch dar.

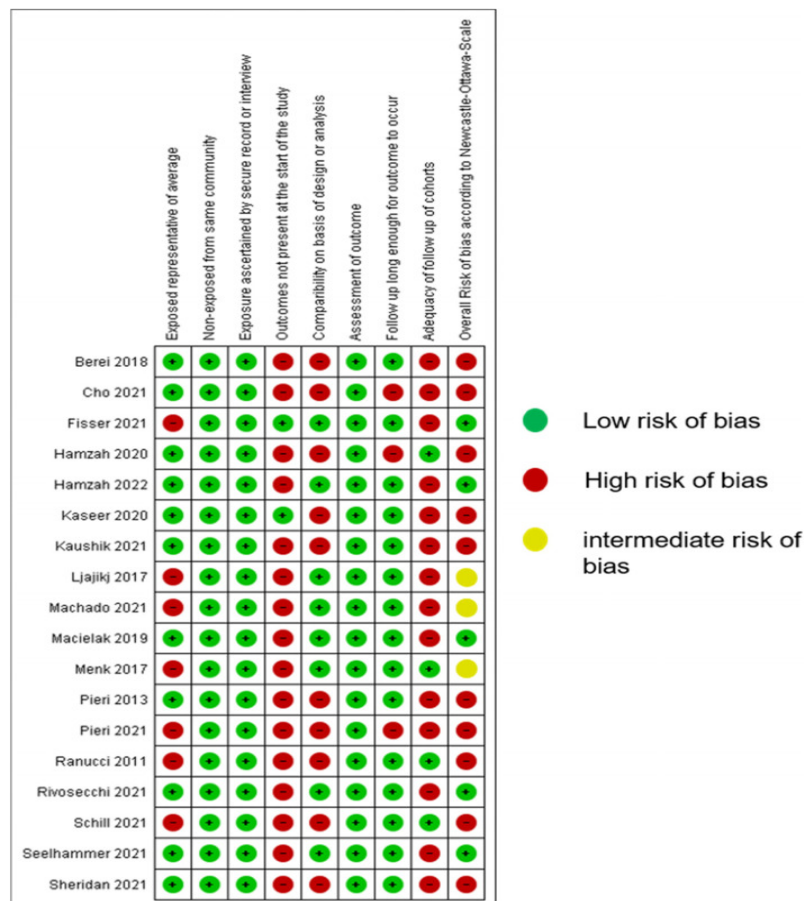


Abb. 5 Bias Risiko - Bewertung des Bias Risiko der verschiedenen Studien mittels Bias Risiko Tabelle. Legende: Bias Risiko nach der *Newcastle Ottawa Scale*, Grün stellt niedriges Bias Risiko dar, Gelb mittleres Bias Risiko und Rot hohes Bias Risiko [1]

3.4. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Der GRADE-Ansatz (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) ist eine Methode, mit der die Vertrauenswürdigkeit der Daten der Studien untersucht wird. GRADE soll Transparenz schaffen und gleichzeitig Empfehlungen für die Klinik generieren. Nach dem GRADE-Ansatz gibt es immer nur 4 mögliche Stufen der Evidenz: hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig. [81] In den hier untersuchten Studien wurde die Qualität der Evidenz durchgehend als sehr niedrig eingestuft. Dies lag vor allem an fehlenden randomisiert kontrollierten Studien, dem hohen Bias Risiko und selektiven Berichten (*Reporting Bias*) [1]. Tabelle 1 stellt eine Übersicht der Evidenz nach GRADE-Ansatz zu den unterschiedlichen Endpunkten dar.

Endpunkt	Anzahl Probanden (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)
Mortalität	1777 (17)	sehr niedrig
schwere Blutung	1355 (16)	sehr niedrig
leichte Blutung	632 (8)	sehr niedrig
Pumpen-assoz. Thrombosen	1361 (13)	sehr niedrig
Patienten-assoz. Thrombosen	1447 (15)	sehr niedrig
ECMO-Therapie Dauer (Stunden bis Tage)	1274 (12)	sehr niedrig
Krankenhausverweildauer (Tage)	467 (4)	sehr niedrig
Zeit bis therapeutisches Ziel (Stunden)	324 (4)	sehr niedrig
Zeit im therapeutischen Bereich (Prozent)	491 (5)	sehr niedrig

Tabelle 1 – Evidenzgrad nach GRADE: Die Tabelle zeigt die Qualität der Evidenz nach GRADE für jeweilige Endpunkte [1]

GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

3.5 Studienergebnisse einzelner Studien und Datensynthese für primäre und sekundäre Endpunkte

3.5.1 Krankenhausmortalität

Aus den vorhandenen Studien wurden 17 analysiert die über Krankenhausmortalität berichten. In 14 dieser Studien wurde Bivalirudin mit Heparin verglichen, in den verbleibenden 3 wurde Argatroban mit Heparin verglichen. 4 Studien hatten ein niedriges Bias Risiko und trugen somit eine Gewichtung von 55.9% der Analyse bei. 3 Studien hatten ein mittleres Bias Risiko mit einer Gewichtung von 10.2% und 10 Studien ein hohes Bias Risiko mit einer Gewichtung von 34%. In dieser Analyse war Krankenhausmortalität signifikant niedriger für DTI im Vergleich zu Heparin [gepoolte Schätzung OR 0.69, 95% CI 0.54-0.86; Z=3.20; p=0.001]. Die Heterogenität war insgesamt niedrig mit $I^2=10\%$ [$\text{Chi}^2=17.85$, df=16; p=0.33]. Die Subgruppenanalyse von Bivalirudin und Argatroban konnte eine signifikante Reduktion der Krankenhausmortalität für Bivalirudin, nicht aber für Argatroban im Vergleich zu Heparin zeigen [Bivalirudin – gepoolte Schätzung OR 0.71, 95% CI 0.54-0.94; Z=2.42; p=0.02; Argatroban – gepoolte Schätzung OR 0.61, 95% CI 0.34-1.12; Z=1.59; p=0.11]. Heterogenität für Subgruppen mit I^2 gemessen, wurde für Bivalirudin mit 21% und für Argatroban mit 0% bestimmt [Bivalirudin – $\text{Chi}^2=16.42$, df=13; p=0.23; Argatroban – $\text{Chi}^2=1.34$, df=2, p=0.51]. Zwischen den Subgruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden [$\text{Chi}^2=0.20$,

df=1; $p=0.66$; $I^2=0\%$]. Erwachsene sowie pädiatrische Patienten zeigten eine niedrigere Sterblichkeit mit DTI im Vergleich zu Heparin [pädiatrische Patienten – gepoolte Schätzung OR 0.65, 95% CI 0.43-0.99; $Z=2.02$; $p=0.04$; erwachsene Patienten – gepoolte Schätzung OR 0.67, 95% CI 0.53 – 0.85; $Z=3.31$; $p=0.0009$]. Es wurde keine Heterogenität zwischen Subgruppen festgestellt. Zusätzlich wurde das Bias Risiko der Studien als Ursprung für Heterogenität untersucht wobei festgestellt wurde, dass Studien mit hohem Bias Risiko potenzielle Quellen für Heterogenität waren mit $I^2=24\%$. Im Vergleich hierzu waren Studien mit niedrigen bis mittleren Bias Risiko eher unwahrscheinlich Quellen für Heterogenität mit $I^2=0\%$. Sensibilitätsanalysen mit RR und festen Effektmodel beeinflussten diese Ergebnisse nicht. Analysen der Studien mit Subgruppen werden in Forest-Plots in Abbildung 6 dargestellt.

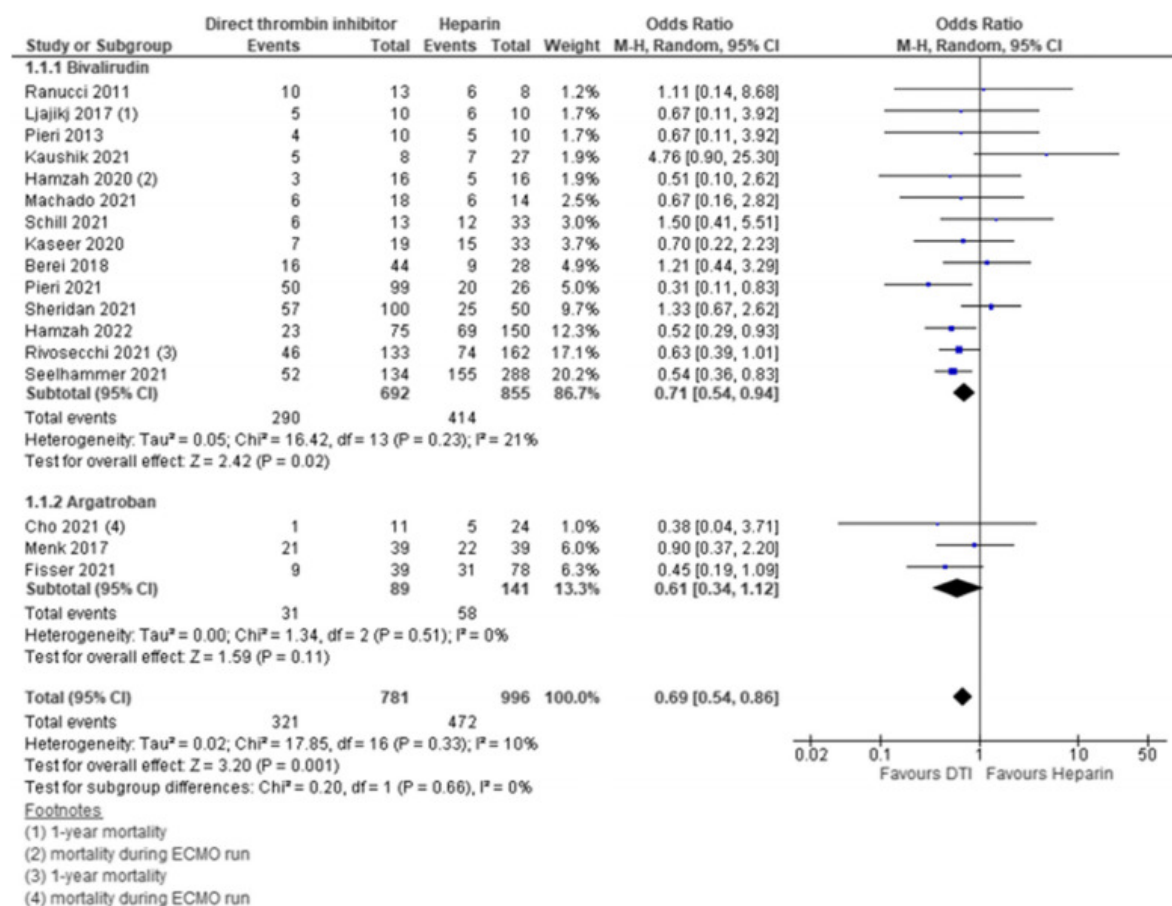


Abb. 6 Krankenhausmortalität – Diese Abbildung zeigt ein Forest-Plot der Krankenhausmortalität der Meta-Analyse. Gepoolte Schätzungen werden als Odds Ratio für direkte Thrombininhibitoren versus Heparin sowie für Subgruppen Argatroban und Bivalirudin dargestellt. [1]

3.5.2 Schwere Blutungskomplikationen

Schwere Blutungskomplikationen wurden in 15 der untersuchten Studien berichtet, von denen 12 Bivalirudin und 3 Argatroban mit Heparin vergleichen. Von diesen Studien hatten 3 ein niedriges Bias Risiko und trugen eine Gewichtung von 32%, 3 Studien hatten ein mittleres Bias Risiko mit einer Gewichtung von 17.4% und 10 Studien ein hohes Bias Risiko mit einer Gewichtung von 50.6%. Im Vergleich zu Heparin traten schwere Blutungen in der Bivalirudin Subgruppe seltener auf [gepoolte Schätzung OR 0.48, 95% CI 0.29-0.81; $Z=2.75$; $p=0.006$], gleichzeitig gab es eine hohe allgemeine Heterogenität [$I^2=57\%$, $\text{Chi}^2=35.1$, $\text{df}=15$, $p=0.002$]. Eine anschließende Subgruppen Analyse zeigte im Vergleich zu Heparin, dass schwere Blutungskomplikationen bei Bivalirudin signifikant reduziert sind, bei Argatroban aber kein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte. [Bivalirudin – gepoolte Schätzung OR 0.44, 95% CI 0.23-0.83; $Z=2.54$; $p=0.01$; Argatroban – gepoolte Schätzung OR 0.66, 95% CI 0.35-1.24; $Z=1.29$; $p=0.20$]. Weiter konnte gezeigt werden, dass bei Kindern schwere Blutungskomplikationen signifikant seltener auftraten, bei Erwachsenen bestand jedoch keine signifikante Reduktion [pädiatrische Patienten – gepoolte Schätzung OR 0.22, 95% CI 0.13-0.38; $Z=5.43$; $p<0.0001$; erwachsene Patienten – gepoolte Schätzung OR 0.74, 95% CI 0.38-1.41; $Z=0.92$; $p=0.36$]. In der Subgruppen Analyse wurde auch deutlich, dass Heterogenität ausgeprägt war bei Studien die Bivalirudin mit Heparin verglichen und Studien die Antikoagulationsstrategien in Erwachsenen untersuchten [Bivalirudin – $I^2=62\%$, $\text{Chi}^2=32$, $\text{df}=12$, $p=0.001$; Erwachsene – $I^2=63\%$, $\text{Chi}^2=24$, $\text{df}=9$, $p=0.004$]. Sensibilitätsanalysen mit RR und festen Effektmodel beeinflussten diese Ergebnisse nicht. Das feste Effektmodel führte weiter zu einer signifikanten Reduzierung von schweren Blutungskomplikationen in der Subgruppe mit erwachsenen Patienten durch eine Reduzierung der CI [Erwachsene – gepoolte Schätzung OR 0.54, 95% CI 0.39-0.74; $Z=3.75$; $p=0.0002$]. Analysen der Studien mit Subgruppen werden in Forest-Plots in Abbildung 7 dargestellt.

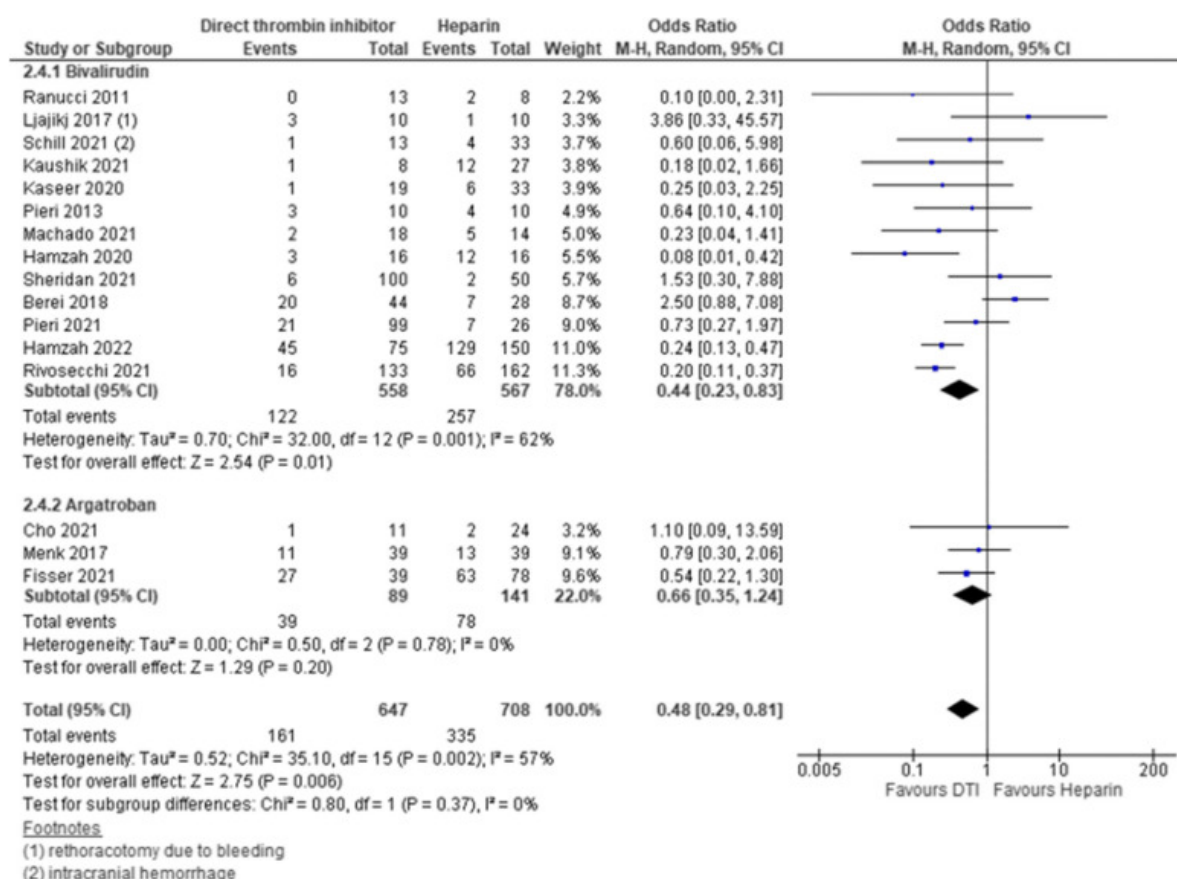


Abb. 7 schwere Blutungskomplikationen - Diese Abbildung zeigt ein Forest-Plot der schweren Blutungskomplikationen der Meta-Analyse. Gepoolte Schätzungen werden als Odds Ratio für direkte Thrombininhibitoren versus Heparin sowie für Subgruppen Argatroban und Bivalirudin dargestellt. [1]

3.5.3 Leichte Blutungskomplikationen

Leichte Blutungskomplikationen wurden in 8 der untersuchten Studien berichtet, von denen 5 Bivalirudin und 3 Argatroban mit Heparin verglichen. Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied bei leichten Blutungskomplikationen zwischen DTIs und Heparin festgestellt werden [gepoolte Schätzung OR 0.74, 95% CI 0.47–1.17; $Z=1.27$; $p=0.20$]. Bei der direkten Untersuchung von Argatroban im Vergleich zu Heparin konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden [gepoolte Schätzung OR 1.02, 95% CI 0.49–2.15; $Z=0.05$; $p=0.96$]. In diesem Vergleich war die Heterogenität insgesamt sowie auch in den Subgruppen niedrig. [Insgesamt – $I^2=3\%$, $\chi^2=7.19$, $df=7$, $p=0.41$; Bivalirudin-Subgruppe – $I^2=0\%$, $\chi^2=3.22$, $df=4$, $p=0.52$; Argatroban-Subgruppe – $I^2=15\%$, $\chi^2=2.35$, $df=2$, $p=0.31$]. Insgesamt wurden die Ergebnisse durch Sensibilitätsanalysen mit RR und festen Effektmodell nicht beeinflusst. Nutzte man jedoch RR alleinstehend änderte

dies einen nicht signifikanten Trend in eine signifikante Reduzierung der leichten Blutungskomplikationen in dem CI verringert wurde [Erwachsene – gepoolte Schätzung RR 0.68, 95% CI 0.48-0.97; Z=2.11; p=0.04]. Analysen der Studien mit Subgruppen werden in Forest-Plots in Abbildung 8 dargestellt.

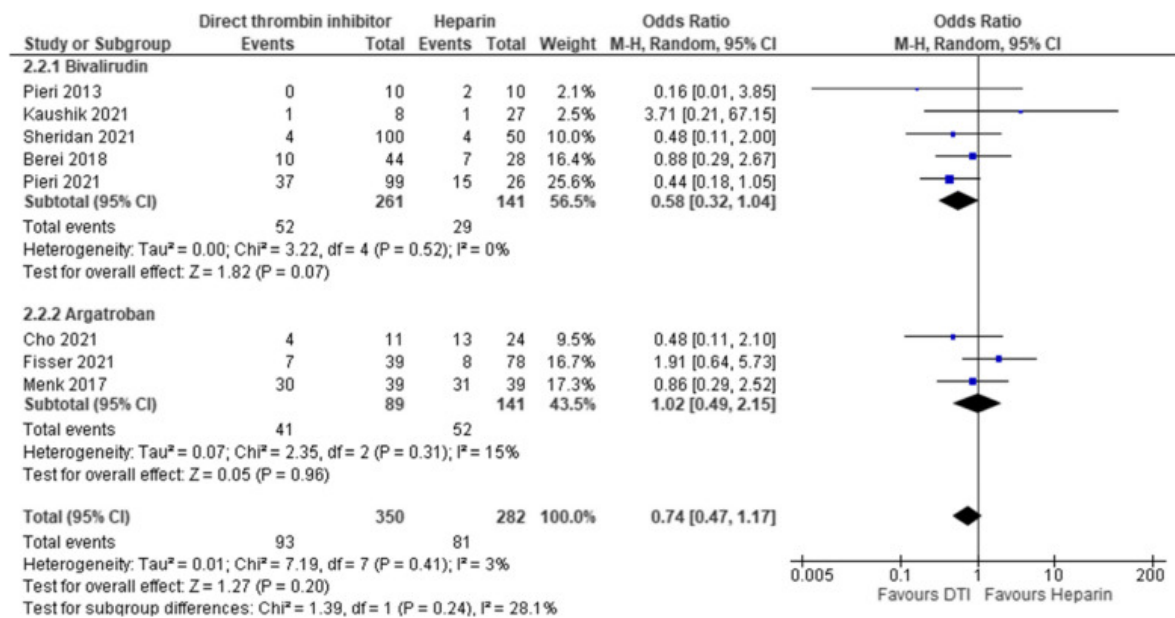


Abb. 8 leichte Blutungskomplikationen - Diese Abbildung zeigt ein Forest-Plot leichter Blutungskomplikationen der Meta-Analyse. Gepoolte Schätzungen werden als Odds Ratio für direkte Thrombininhibitoren versus Heparin sowie für Subgruppen Argatroban und Bivalirudin dargestellt. [1]

3.5.4 Patienten-assoziierte Thrombosen

Patienten-assoziierte Thrombosen wurden in 15 der untersuchten Studien berichtet. Von diesen Studien verglichen 12 Bivalirudin und 3 Argatroban mit Heparin. In gepoolten Schätzungen zeigte der Gebrauch von DTIs insgesamt einen Vorteil, dieser ist aber nicht statistisch relevant [gepoolte Schätzung OR 0.73, 95% CI 0.53-1.02; $Z=1.87$; $p=0.06$]. Die Subgruppen-Analyse der Antikoagulanzen konnte zeigen, dass die Nutzung von Bivalirudin die patienten-assoziierte Thrombosen reduziert, bei Argatroban sich jedoch ein Trend für einen Vorteil von Heparin abzeichnete [Bivalirudin – gepoolte Schätzung OR 0.55, 95% CI 0.38-0.81; $Z=3.09$, $p=0.002$, Argatroban – gepoolte Schätzung OR 1.79, 95% CI 0.92-3.50, $Z=1.70$; $p=0.09$]. Dies führte dazu, dass ein signifikanter Unterschied in den Subgruppen festgestellt wurde, [Subgruppen Unterschiede – $I^2=88.8\%$, $\text{Chi}^2=8.94$, $\text{df}=1$, $p=0.003$]. Gesamtheterogenität sowie Heterogenität der Subgruppen konnte nicht festgestellt werden [gesamt – $I^2=0\%$, $\text{Chi}^2=13.89$, $\text{df}=14$, $p=0.46$; Bivalirudin – $I^2=0\%$, $\text{Chi}^2=3.94$, $\text{df}=11$, $p=0.97$; Argatroban – $I^2=0\%$, $\text{Chi}^2=1.0$, $\text{df}=2$, $p=0.61$]. Der Gebrauch von RR veränderte die Resultate nicht. Der nicht-signifikante Trend konnte mit Nutzung von Sensitivitäts-Analyse mit festen Effektmodellen einen signifikanten Vorteil von DTIs bei patienten-assoziierten Thrombosen zeigen in dem die CI verringert wurde [gepoolte Schätzung OR 0.71, 95% CI 0.52-0.98; $Z=2.10$; $p=0.04$]. Analysen der Studien mit Subgruppen werden in Forest-Plots in Abbildung 9 dargestellt.

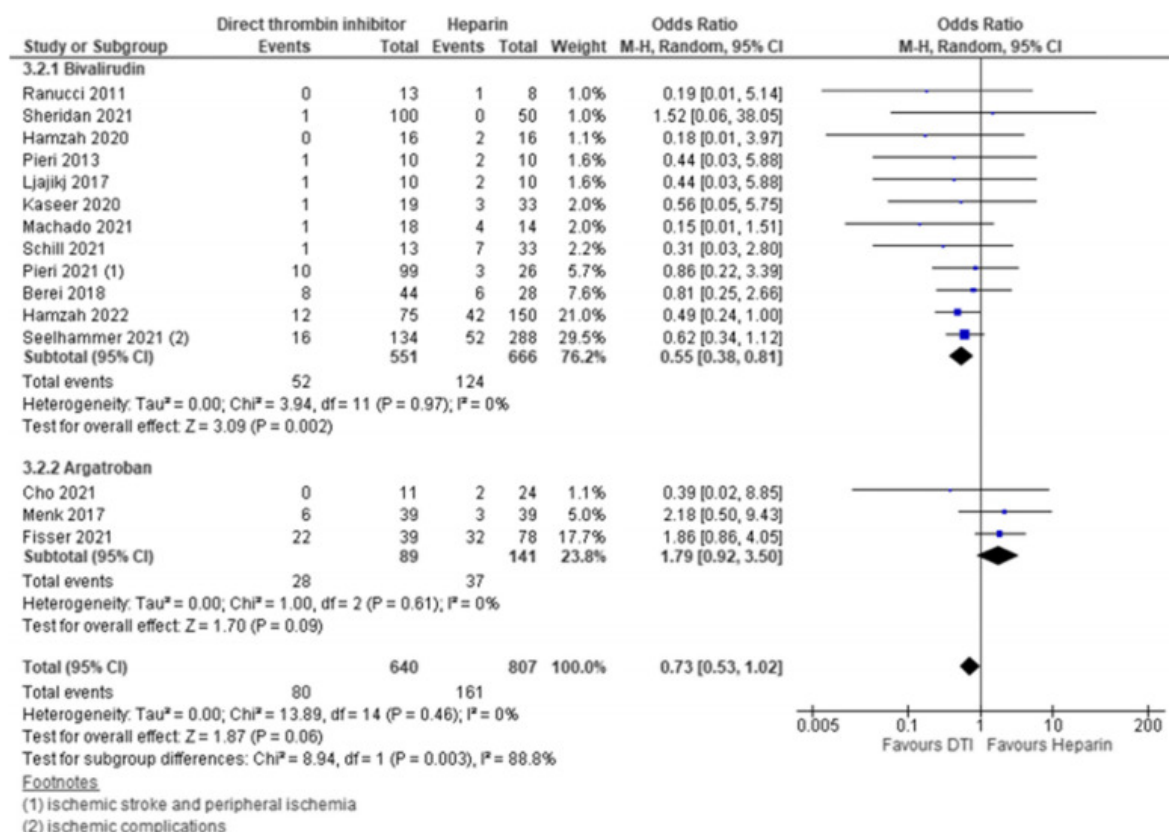


Abb. 9 patienten-assoziierten Thrombosen - Diese Abbildung zeigt ein Forest-Plot der patienten-assoziierten Thrombosen der Meta-Analyse. Gepoolte Schätzungen werden als Odds Ratio für direkte Thrombininhibitoren versus Heparin sowie für Subgruppen Argatroban und Bivalirudin dargestellt. [1]

3.5.5 Pumpen-assoziierte Thrombosen

Pumpen-assoziierte Thrombosen wurden in 13 der untersuchten Studien berichtet. Von diesen Studien verglichen 10 Bivalirudin und 3 Argatroban mit Heparin. Drei dieser Studien hatten ein niedriges Bias-Risiko, 2 Studien ein mittleres und 8 Studien ein hohes Bias-Risiko. Im Vergleich zu Heparin traten Pumpen-assoziierte Thrombosen seltener in der DTI-Gruppe auf [gepoolte Schätzung OR 0.55, 95% CI 0.40-0.76; $Z=3.62$; $p=0.0003$]. Dies Ergebnis wurde vor allem durch Bivalirudin unterstützt [Subgruppe Bivalirudin – gepoolte Schätzung OR 0.47, 95% CI 0.33-0.67; $Z=4.19$; $p<0.0001$]. Argatroban zeigte bei Pumpen-assoziierten Thrombosen im Vergleich zu Heparin keinen Vorteil [Subgruppe Argatroban – gepoolte Schätzung OR 1.09, 95% CI 0.52-2.30; $Z=0.23$; $p=0.82$]. Dies verdeutlicht, dass ein signifikanter Unterschied zwischen Subgruppen besteht [Test für Subgruppen

Unterschiede – $I^2=75.1\%$, $\text{Chi}^2=4.02$, $\text{df}=1$, $p=0.04$], jedoch führte dies insgesamt nicht zu Heterogenität [$I^2=1\%$, $\text{Chi}^2=12.07$, $\text{df}=12$, $p=0.44$]. Analysen der Studien mit Subgruppen werden in Forest-Plots in Abbildung 10 dargestellt.

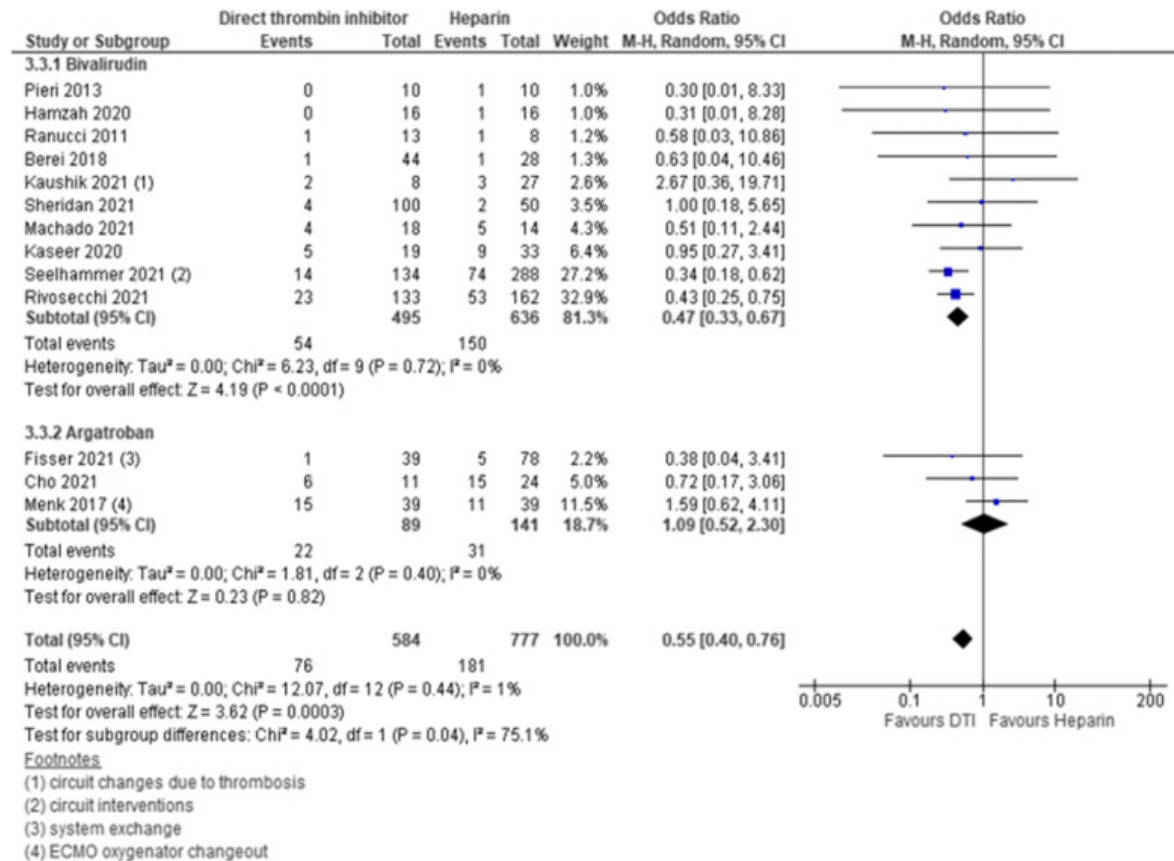


Abb. 10 pumpen-assoziierten Thrombosen - Diese Abbildung zeigt ein Forest-Plot der pumpen-assoziierten Thrombosen der Meta-Analyse. Gepoolte Schätzungen werden als Odds Ratio für direkte Thrombininhibitoren versus Heparin sowie für Subgruppen Argatroban und Bivalirudin dargestellt. [1]

3.5.6 ECMO – Therapie Dauer

Die Therapiedauer mittels ECMO wurde zwischen Heparin und DTI verglichen, wobei 12 der untersuchten Studien über die Therapiedauer berichteten. In 10 Studien wurde Bivalirudin und 2 Studien Argatroban mit Heparin verglichen. 4 dieser Studien hatten ein niedriges Bias-Risiko, eine Studie hatte ein mittleres Bias-Risiko und 7 Studien ein hohes Bias-Risiko. Insgesamt konnte kein Unterschied der ECMO-Therapiedauer zwischen DTI und Heparin festgestellt werden [gepoolte Schätzung SMD 0.12, 95% CI 0.03-0.27; Z=1.60; p=0.11] mit einer moderaten Heterogenität [$I^2=16\%$, $\text{Chi}^2=13.17$, $\text{df}=11$, $p=0.28$]. Die Bivalirudin Subgruppe wurde als eventuelle Ursache für Heterogenität identifiziert [$I^2=21\%$, $\text{Chi}^2=11.42$, $\text{df}=9$, $p=0.25$]. Bei Durchführen einer Sensitivitäts Analyse mit festem Effekt Modell und Mittelwertdifferenz blieb das Resultat gleich. Analysen der Studien und ihrer Subgruppen werden in einem Forest-Plot in Abbildung 11 dargestellt.

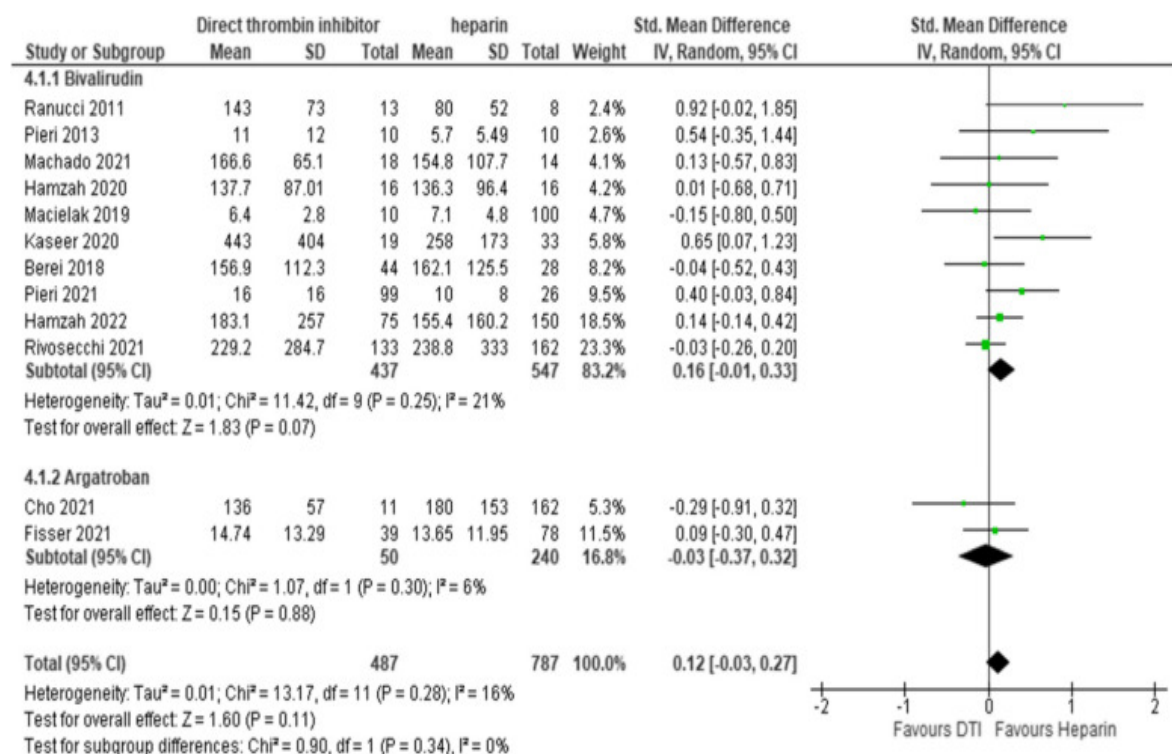


Abb. 11 ECMO-Therapie Dauer - Diese Abbildung zeigt ein Forest-Plot der ECMO-Therapie Dauer. Gepoolte Schätzungen werden als standardisierte Mittelwertdifferenz für direkte Thrombininhibitoren versus Heparin sowie für Subgruppen Argatroban und Bivalirudin dargestellt. [1]
ECMO – extrakorporale Membran Oxygenierung

3.5.7 Prozentsatz der Zeit im therapeutischen Bereich

Nur 5 der untersuchten Studien geben Daten wieder, die den Prozentsatz der Zeit im therapeutischen Bereich während der ECMO-Therapie angeben. Alle 5 der Studien verglichen Bivalirudin mit Heparin. 2 dieser Studien hatten ein niedriges Bias-Risiko, eine Studie hatte ein mittleres Bias-Risiko und 2 Studien ein hohes Bias-Risiko. Gesamt gepoolte Schätzungen zeigten, dass Patienten mit DTI, während der ECMO-Therapie einen höheren Prozentsatz der Zeit im therapeutischen Bereich verbrachten [gepoolte Schätzung SMD 0.54, 95% CI 0.14-0.94; $Z=2.65$; $p=0.008$]. Die Heterogenität der untersuchten Studien war hoch [$I^2=67\%$, $\text{Chi}^2=12.12$, $\text{df}=4$, $p=0.02$]. Subgruppen Analyse konnte zeigen, dass Studien mit niedrigen Bias-Risiko keine Heterogenität aufwiesen, [$I^2=0\%$, $\text{Chi}^2=0.07$, $\text{df}=1$, $p=0.79$], jedoch Studien mit mittleren und hohen Bias-Risiko Heterogenität aufwiesen [$I^2=57\%$, $\text{Chi}^2=4.63$, $\text{df}=2$, $p=0.1$]. Nach Durchführung einer Sensitivität Analyse mit festen Effekt Model änderten sich die Ergebnisse für erwachsene Patienten, das Gesamtergebnis jedoch blieb gleich [Erwachsene gepoolte Schätzung SMD 0.74, 95% CI 0.47-1.01; $Z=5.43$, $p<0.0001$]. Analysen der Studien werden in einem Forest-Plot in Abbildung 12 dargestellt.

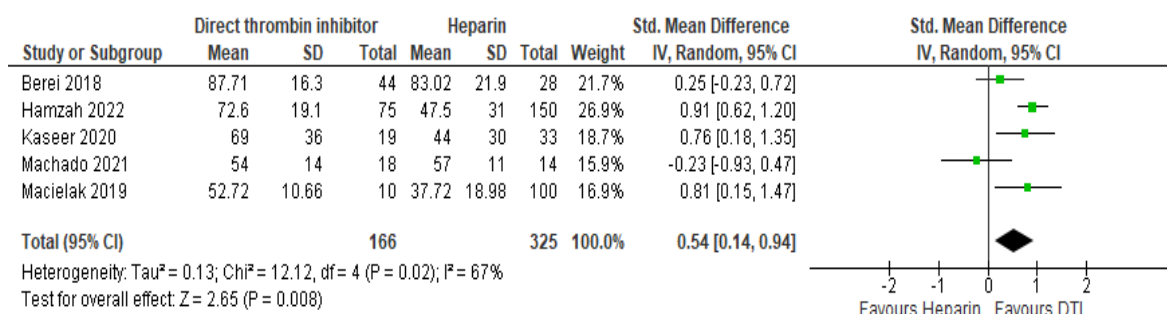


Abb. 12 Zeit im therapeutischen Bereich - Diese Abbildung zeigt ein Forest-Plot des Prozentsatzes der Zeit der im therapeutischen Bereich verbracht wurde. Gepoolte Schätzungen werden als standardisierte Mittelwertdifferenz für direkte Thrombininhibitoren versus Heparin dargestellt.[1]

3.5.8 Dauer des Krankenhausaufenthalts und Zeit bis therapeutisches Ziel erreicht

Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Zeit bis das therapeutische Ziel erreicht wurde, wurde in 4 der ausgewerteten Studien erwähnt. Ein Unterschied zwischen Heparin und DTIs konnte nicht festgestellt werden. Analysen der Studien zur Dauer des Krankenhausaufenthalts werden in einem Forrest-Plot in Abbildung 13 dargestellt. Analysen der Studien zu Zeit bis zum Erreichen des therapeutischen Ziels werden in einem Forest-Plot in Abbildung 14 dargestellt.

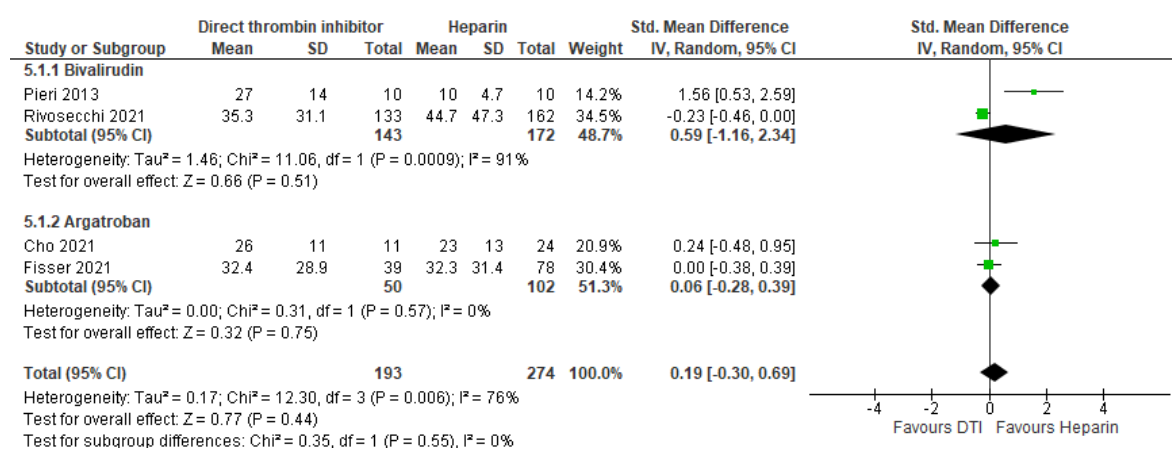


Abb. 13 Krankenhausverweildauer - Diese Abbildung zeigt ein Forest-Plot der Krankenhausverweildauer der Patienten. Gepoolte Schätzungen werden als Odds Ratio für direkte Thrombininhibitoren versus Heparin sowie für Subgruppen Argatroban und Bivalirudin dargestellt.[1]

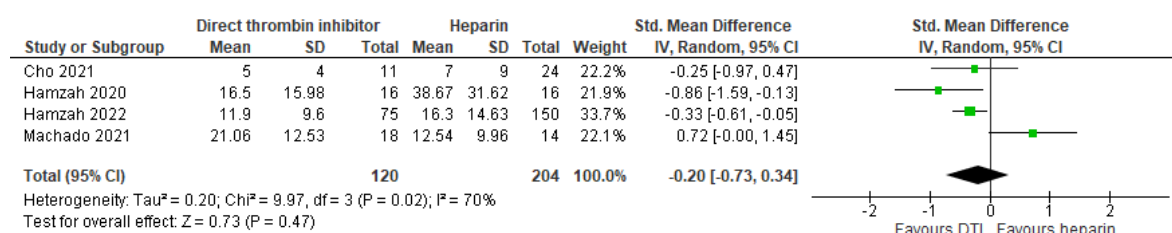


Abb. 14 - Zeit bis zum Erreichen therapeutischen Ziels - Diese Abbildung zeigt ein Forest-Plot der Zeit bis das therapeutische Ziel erreicht wird. Gepoolte Schätzungen werden als Odds Ratio für direkte Thrombininhibitoren versus Heparin sowie für Subgruppen Argatroban und Bivalirudin dargestellt. [1]

3.6 Prüfung des Publikationsbias

Zur Überprüfung des Publikationsbias wurden Trichterdiagramme erstellt und anschließend visuell evaluiert. Durch diese visuelle Evaluation konnte für alle Endpunkte relevante Asymmetrie der Trichterdiagramme, und damit Bias festgestellt werden. Nur beim Endpunkt der leichten Blutungskomplikationen schien kein oder kaum Bias vorhanden. Um Bias zu reduzieren, wurden Autoren der Studien kontaktiert um weitere Informationen ihrer Studien, die nicht publiziert wurden, mitzuteilen, da nicht alle Studien zu allen Endpunkten Angaben machten. Nur 4 der kontaktierten Autoren antworteten und teilten weitere Daten. Trichterdiagramme zum Publikationsbias werden in Abbildung 15 dargestellt.

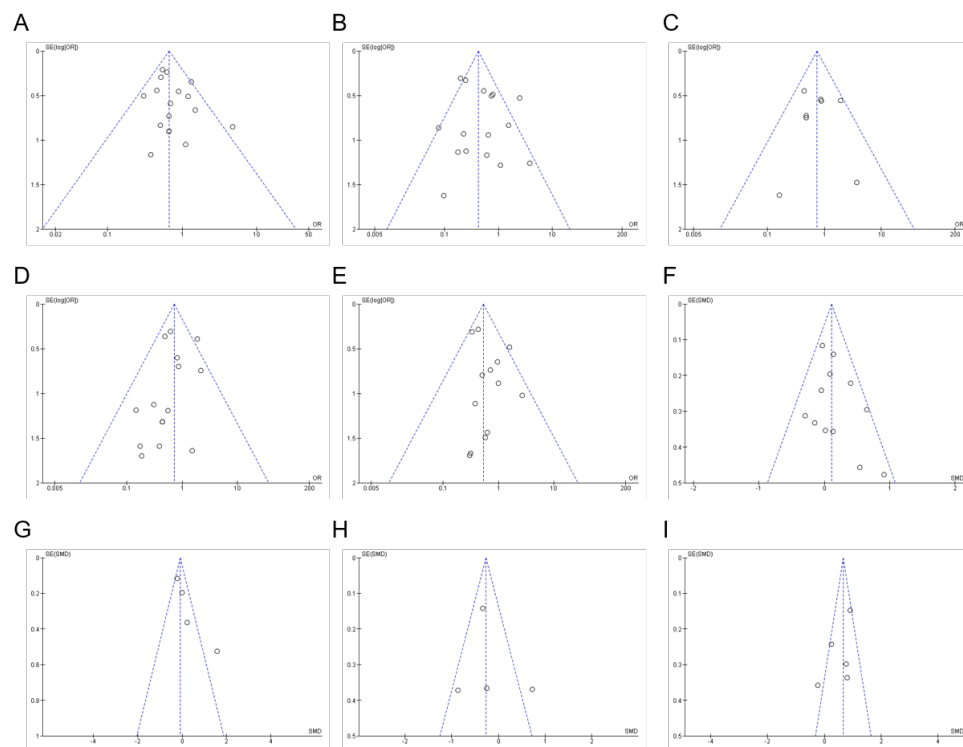


Abb. 15 Trichterdiagramme zum Publikationsbias

Diese Abbildung zeigt Trichterdiagramme zu folgenden Endpunkten: A – Krankenhausmortalität, B – Schwere Blutungskomplikationen, C – Leichte Blutungskomplikationen, D – Patienten-assoziierte Thrombosen, E – Pumpen-assoziierte Thrombosen, F – ECMO-Therapie Dauer, G – Dauer des Krankenhausaufenthalts, H – Zeit bis therapeutisches Ziel erreicht, I – Prozentsatz im therapeutischen Bereich. [1]

4. Diskussion

Diese systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse untersucht die Effekte und die Unterschiede von klinischen *Outcomes* in Patienten, die einer ECMO-Therapie unterzogen wurden und entweder mit DTI oder Heparin antikoaguliert wurden. Zusammenfassend ist das Hauptergebnis dieser Analyse, dass die Antikoagulation der Patienten mit DTI im Vergleich zu Heparin mit einer signifikanten Reduktion der Krankenhaus-Mortalität einhergeht. Dies ließ sich für pädiatrische sowie auch Erwachsene Patienten feststellen. Zusätzlich sind DTI und vor allem Bivalirudin im Vergleich zu Heparin bei schweren Blutungskomplikationen sowie pumpen-assoziierten Thrombosen vorteilhaft. Des Weiteren konnte anhand des Prozentsatzes der Zeit im therapeutischen Bereich gezeigt werden, dass die Antikoagulation mittels DTI häufiger stabil war.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es 7 weitere systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen, die sich mit diesem Thema befassen, alle 7 aber vergleichen ausschließlich Bivalirudin mit Heparin und schließen keine weiteren DTIs ein. [80, 82-87] Die erwähnten Studien wurden alle im Jahre 2022 und 2023 publiziert, was die Relevanz dieses Themas verdeutlicht. Derzeit ist unsere Meta-Analyse die einzige die Bivalirudin und Argatroban mit Heparin vergleicht.

Di-Huan Li und Kollegen haben 10 Studien und 997 Patienten in ihrer Meta-Analyse eingeschlossen. Den primären Endpunkt von Krankenhaus-Mortalität erfüllten 7 der 10 Studien mit 670 Patienten wovon 242 der Bivalirudingruppe angehörten. Bei einer Heterogenität von $I^2=15\%$ gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Heparin- und der Bivalirudin-Gruppen (OR=0.81, 95% CI 0.54-1.22, $p=0.32$). Eine Subgruppen-Analyse ergab jedoch einen möglichen Überlebensvorteil bei Erwachsenen, die mit Bivalirudin antikoaguliert wurden (OR=0.65, 95% CI 0.44-0.95, $p=0.03$). Bei pädiatrischen Patienten kam es zu keinem Überlebensvorteil in der Bivalirudingruppe (OR=1.30, 95% CI 0.47-3.56, $p=0.61$) [80]. Bei sekundären Endpunkten konnten Li, D.H. et al. feststellen, dass es zu einer signifikanten Reduktion der Thrombosen Inzidenz in der Bivalirudingruppe kam (OR=0.53, 95%

CI 0.36-0.79, $p=0.002$). Bei der ECMO-Therapiedauer und schweren Blutungskomplikationen gab es keinen signifikanten Unterschied [80]. Im Gegensatz zu Li, D.H. et al. konnten wir einen signifikanten Überlebensvorteil sowohl in der Erwachsenenengruppe als auch der pädiatrischen Gruppe zeigen. Auch bei den sekundären Endpunkten zeigten sich Vorteile für die DTI [1]. Der Unterschied zwischen den Ergebnissen von Li, D.H. et al. und denen dieser Studie können durch die geringere Zahl eingeschlossener Studien durch Li, D.H. et al. erklärt werden (9 Studien versus 15 Bivalirudin Studien in unserer Meta-Analyse). Die eingeschlossenen Studien von Li, D.H. et al. waren alle retrospektiv und monozentrisch und untersuchten alle relativ kleine Kohorten was dazu führen kann, dass selbst kleinste Unterschiede im Studiendesign, der Patientenpopulation, der Definition der Intervention oder der Endpunkte zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. In unserer Studie wurde eine multi-zentrische Studie eingeschlossen und zusätzlich auch die Studien zu Argatroban. Nur drei der eingeschlossenen Studien unternahmen eine Kostenanalyse zwischen Heparin und Bivalirudin welche zeigten, dass die Nutzung von Bivalirudin nicht in höheren Kosten resultierte.[80] Da Li, D.H. et al. alle Daten als Median ausgewiesen haben war es nicht möglich eine gepoolte Meta-Analyse durchzuführen. Zudem wurde eine Analyse mittels GRADE zur Studienqualität im Gegensatz zu unserer Studie nicht durchgeführt.

Im Jahre 2022 haben Mei-Juan Li und Kollegen eine Meta-Analyse durchgeführt in der Bivalirudin und Heparin in ECMO-Patienten miteinander verglichen wurden, Argatroban wurde nicht untersucht. Eingeschlossen in die systematische Übersichtsarbeit wurden 9 Studien mit 994 Patienten im Vergleich zu 1942 Patienten bei M'Pembele et al. [1, 85] Die Autoren um Li, M.J. et al. konnten einen Überlebensvorteil für die Bivalirudingruppe bei erwachsenen Patienten feststellen (RR: 0.82, 95% CI 0.69-0.99), es gab eine Verbindung zu weniger schweren Blutungskomplikationen (RR: 0.32, 95% CI 0.22-0.49), weniger Thrombosen des ECMO-Kreislaufs (RR: 0.57, 95% CI 0.43-0.74) und reduziertes Auftreten von Schlaganfällen (RR: 0.52, 95% CI 0.29-0.95). [85] Diese Resultate decken sich mit den Ergebnissen unserer Arbeit. Alle der Studien die Li, M.J. et al. eingeschlossen haben, wurden auch bei M'Pembele et al. eingeschlossen, was diese Übereinstimmung erklären kann. Die eingeschlossenen Studien von Li, M.J. et al. waren alle retrospektiv, monozentrisch und untersuchten alle relativ kleine Kohorten

was dazu führen kann, dass selbst kleinste Unterschiede in Studiendesign, Patientenpopulation, Definition der Intervention oder der Endpunkte zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. In unserer Studie wurde eine multi-zentrische Studie eingeschlossen und zusätzlich auch die Studien zu Argatroban. Eine Kostenanalyse als sekundärer Endpunkt wurde von Li, M.J. et al. nicht durchgeführt. Wie bei M'Pembele et al. fanden auch Li, M.J. et al. bei der Durchführung einer GRADE Analyse, dass die Studienqualität von niedriger Qualität war.

Die dritte Meta-Analyse die von Liyao Liu und Kollegen durchgeführt wurde, hat 14 Studien eingeschlossen mit insgesamt 1501 Patienten [86]. Es wurde die Antikoagulation mittels Heparin mit Bivalirudin verglichen, Argatroban wurde nicht untersucht. Die Endpunkte waren ähnlich zu unserer sowie den anderen Meta-Analysen, namentlich Krankenhausmortalität, ECMO-Überleben, thrombotische Ereignisse, schwere Blutungskomplikationen und ECMO-Kreislauf Thrombosen. Liu et al. konnten eine signifikant reduzierte Krankenhausmortalität in der Bivalirudingruppe nachweisen (OR=0.78, 95% CI 0.61-0.99, p=0.04).[86] Außerdem hatten Patienten in der Bivalirudingruppe auch in allen anderen Endpunkten vorteilhafte Resultate (ECMO Überleben: OR=1.50, 95% CI 1.04-2.16, p=0.032; thrombotische Ereignisse: OR=0.61, 95% CI 0.45-0.83, p=0.002; schwere Blutungskomplikationen: OR=0.36, 95% CI 0.14-0.91, p=0.031; ECMO-Kreislauf Thrombosen: OR=0.44, 95% CI 0.31-0.61, p=0.000) [86]. Somit sind diese Resultate ähnlich zu denen von M'Pembele et al.. Liayo et al. schlossen ausschließlich retrospektive, monozentrische Untersuchungen in ihre Meta-Analyse ein. Unter den 14 eingeschlossenen Studien von Liayo et al. waren 4 Konferenz-Abstracts, die wir aus diesem Grunde ausgeschlossen haben. Im Gegensatz zu M'Pembele et al. untersuchte diese Studie nicht die Zeit bis zum Erreichen des therapeutischen Ziels und die Zeit im therapeutischen Zielbereich. Eine Kosten-Analyse wurde nicht durchgeführt und Krankenhausverweildauer wurde nicht untersucht. Im Gegensatz zu M'Pembele et al. haben die Kollegen um Liayo et al. keine GRADE Analyse durchgeführt.

Kazuhiko Kido und Kollegen führten 2022 auch eine Meta-Analyse durch in der Bivalirudin mit Heparin in ECMO-Patienten verglichen wurde, eingeschlossen

wurden 6 Studien mit 1013 Probanden [84]. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden ausschließlich Erwachsene Patienten ab einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen. Die Studie von M'Pembele et al. enthält 7 Studien die pädiatrische Patienten in das Patientenkollektiv eingeschlossen haben [29, 56, 70, 72, 76, 78, 79]. Des Weiteren schlossen Kido et al. eine retrospektive monozentrische Studie von Uricchio et al. ein die zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung noch nicht publiziert war [88]. Die Nutzung von Bivalirudin zur Antikoagulation führte zu einer signifikanten Reduktion von thromboembolischen Ereignissen (OR=0.61, 95% CI 0.38-0.99, p=0.05, I²=0%) und auch ECMO-Kreislauf Thrombosen (OR=0.51, 95% CI 0.32-0.80, p=0.004, I²=0%). Bei Mortalität (OR=0.75, 95% CI 0.52-1.09, p=0.13, I²=30%) und schweren Blutungskomplikationen (OR=0.67, 95% CI 0.25-1.81, p=0.43, I²=80%) konnte im Gegenteil zu M'Pembele et al. kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. [84] Kido et al. schlossen ausschließlich retrospektive, monozentrische Kohorten Untersuchungen in ihre Meta-Analyse ein wobei wir eine multizentrische Untersuchung einschließen konnten. Im Gegensatz zu M'Pembele et al. untersuchte diese Studie nicht die Zeit bis zum Erreichen des therapeutischen Zielbereichs und Zeit im therapeutischen Ziel. Zudem wurde keine Kosten-Analyse durchgeführt und Krankenhausverweildauer nicht untersucht. Eine GRADE Analyse wurde von Kido et. al. nicht durchgeführt.

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Daochao Huang und Kollegen untersuchte ebenfalls Bivalirudin im Vergleich zu Heparin als Antikoagulans, Argatroban wurde nicht untersucht. Es wurden 12 retrospektive Kohorten Studien mit 1232 Patienten eingeschlossen. [83] In dieser Meta-Analyse wurden nur 3 Endpunkte untersucht, primärer Endpunkt war Mortalität und sekundäre Endpunkte thrombotische Ereignisse und Blutungsereignisse. Eine weitere Differenzierung der Endpunkte gab es nicht. Alle weiteren Endpunkte die wir in unserer Studie untersuchten, wurden von Huang et al. nicht erwähnt. In dieser Studie konnte weder ein Überlebensnachteil noch ein Überlebensvorteil für Bivalirudin nachgewiesen werden (RR=0.95, 95% CI 0.79-1.13, p=0.546, I²=29%). Auch eine Subgruppenanalyse für Erwachsene und Kinder konnte keinen Vorteil für Bivalirudin zeigen. Auch bei thrombotischen Ereignissen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Bivalirudin und Heparin festgestellt werden (RR=0.78, 95% CI 0.45-1.35, p=0.378, I²=58%). Bei Blutungsereignissen (keine Angaben zu

schwere der Blutung) kam es zu einer signifikanten Reduktion bei der Bivalirudingruppe (RR=0.48, 95% CI 0.25-0.95, p=0.035) aber auch hier gab es hohe Heterogenität ($I^2=65\%$) [83]. Diese Ergebnisse unterscheiden sich deutlich von unserer Studie und das obwohl aus den 12 eingeschlossene Studien von Huang et al. nur eine Studie in der Meta-Analyse von M'Pembele et al. nicht eingeschlossen wurde. Diese Studie wurde von M'Pembele et al. ausgeschlossen, da Patienten von Heparin auf Bivalirudin gewechselt wurden [60]. Auch Huang et al. führten keine GRADE Analyse durch.

2023 wurde von Daisuke Hasegawa und Kollegen eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse publiziert in der 13 Studien und 1282 Probanden eingeschlossen wurden [82]. Auch in dieser Meta-Analyse wurde ausschließlich Heparin mit Bivalirudin verglichen, Argatroban wurde nicht untersucht. Primärer Endpunkt war Kurzzeit-Mortalität, welche in der Bivalirudingruppe signifikant reduziert werden konnte (OR=0.71, 95% CI 0.55-0.92, p=0.01, $I^2=7\%$). In den sekundären Endpunkten gab es in der Bivalirudingruppe keine signifikante Reduzierung von thrombotischen oder ischämischen Ereignissen (OR=0.65, 95% CI 0.42-1.01, p=0.06, $I^2=0\%$) und keine signifikante Reduktion der schweren Blutungskomplikationen (OR=0.55, 95% CI 0.19-1.61, p=0.27, $I^2=0\%$), auch wenn ein leichter Vorteil für Bivalirudin zu erkennen war [82]. Eine Subgruppen Analyse zu ECMO-Kreislauf Thrombosen gab es nicht. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) der Zeit, bis eine therapeutische Antikoagulation erreicht wurde im Vergleich von Bivalirudin zu Heparin betrug -0.75 (95% CI -1.62-0.13, p=0.09, $I^2=91\%$). Der Prozentsatz der Zeit, der im therapeutischen Bereich verbracht wurde, hatte einen SMD von 0.90 (95% CI -0.51-2.31, p=0.21, $I^2=96\%$). Ein weiterer sekundärer Endpunkt dieser Studie war der Erythrozytenkonzentrat Bedarf im Vergleich von Bivalirudin mit Heparin, welcher mit einer SMD von -0.33 (95% CI -0.68-0.03, p=0.07, $I^2=0\%$) angegeben wurde [82]. Das heißt, dass Bivalirudin schneller eine therapeutische Antikoagulation erreichte, häufiger eine Antikoagulation im therapeutischen Bereich erzielte und der Bedarf zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten niedriger war [82]. Eine GRADE Analyse wurde durch Hasegawa et al. nicht durchgeführt.

Die letzte systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse, die derzeit zu diesem Thema berichtet ist von Patrick Wieruszewski und Kollegen 2023 veröffentlicht worden. Untersucht wurden ausschließlich Studien mit erwachsenen Probanden und daher konnten nur 6 Studien mit 882 Patienten (326 Bivalirudin) eingeschlossen werden [87]. In unserer Meta-Analyse konnten jedoch 11 Studien mit ausschließlich erwachsenen Probanden eingeschlossen werden. Auch in dieser Studie wurden ausschließlich Bivalirudin mit Heparin verglichen, Argatroban wurde nicht untersucht. Mortalität war ähnlich wie bei anderen Studien für die Bivalirudingruppe signifikant verringert (OR=1.62, 95% CI 1.19-2.21, $p=0.002$, $I^2=0\%$) [87]. Das Risiko für ein thrombotisches Ereignis war hier signifikant geringer in der Bivalirudingruppe (OR=1.81, 95% CI 1.26-2.61, $p=0.001$, $I^2=0\%$), in der Subgruppenanalyse zeigte sich dieser Effekt vor allem in den Pumpen-assoziierten Thrombosen (OR=2.02, 95% CI 1.25-3.37, $p=0.005$, $I^2=0\%$) aber in systemischen Thrombosen war ein Unterschied nicht mehr zu erkennen (OR=1.57, 95% CI 0.91-2.70, $p=0.10$, $I^2=0\%$) [87]. Bei Blutungskomplikationen gab es in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Bivalirudin und Heparin (OR=1.83, 95% CI 0.55-6.09, $p=0.33$) bei starker Heterogenität ($I^2=83\%$) [87]. In unserer Studie konnte ein signifikanter Vorteil von Bivalirudin bei schweren Blutungskomplikationen gezeigt werden, bei Argatroban jedoch nicht. Bei leichten Blutungskomplikationen zeigte sich dieser Unterschied nicht [1]. Auch in dieser Übersichtsarbeit wurde eine GRADE Analyse nicht durchgeführt.

Das Bias Risiko ist in allen erwähnten systematischen Übersichtsarbeiten vergleichbar mit meistens mittleren bis hohen Bias. Auch die eingeschlossenen Studien der systematischen Übersichtsarbeiten überschneiden sich überwiegend, was dafürspricht, dass auch in unserer Studie die Suchkriterien vergleichbar und passend waren. Im Vergleich zu den 7 erwähnten Studien ist die Meta-Analyse von M'Pembele et al. die einzige die Bivalirudin und Argatroban mit Heparin als auch Erwachsene mit pädiatrischen Patienten vergleicht. Alle anderen der hier berichteten Meta-Analysen vergleichen ausschließlich Bivalirudin mit Heparin und vergleichen nicht Erwachsene mit pädiatrischen Patienten.

Geli et al. führten eine systematische Übersichtsarbeit durch in der Argatroban als Antikoagulans in ECMO-Therapien eingesetzt wurde. Insgesamt wurden 13 Studien

mit 1174 Patienten identifiziert die Argatroban als Antikoagulation in ECMO-Therapien einsetzen. Erwähnenswert ist, dass aus den 13 eingeschlossenen Studien 9 Studien lediglich Fallserien waren und nur 4 Studien Retrospektive Kohorten Studien. Endpunkte waren ähnlich zu denen in unserer Meta-Analyse. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass das Risiko für Blutungskomplikationen und Thrombosen und die Mortalität bei Antikoagulation mittels Argatroban vergleichbar zu Heparin ist. Im Gegensatz zu unserer Übersichtsarbeit wurde eine formale Analyse jedoch nicht durchgeführt. [89]

Zum heutigen Zeitpunkt ist ein Hauptmerkmal der Meta-Analyse von M'Pembale et al., dass die vorhandene Literatur auf Direkte Thrombin Inhibitoren im Ganzen analysiert (Bivalirudin und Argatroban) wird, womit sich diese Studie deutlich von den anderen Meta-Analysen unterscheidet. In anderen Meta-Analysen wird Heparin immer nur mit einer einzigen Substanz verglichen. Da Argatroban und Bivalirudin pharmakologisch vom Wirkmechanismus gleich sind, wurden die beiden Mittel in der Analyse kombiniert, um eine größere Aussagekraft zu generieren. Des Weiteren ist die Übersichtsarbeit mit 18 eingeschlossenen Studien und 1942 Probanden die mit den verglichenen 7 Studien die bisher größte Meta-Analyse zu diesem Thema [1]. Zudem konnten wir bisher als einzige systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema eine multizentrische Studie einschließen [79]. Alle der 7 erwähnten Studien haben Mortalität als Endpunkt eingeschlossen und alle Übersichtsarbeiten haben Blutung und Thrombosen als Endpunkt, es wird aber nicht immer zwischen schweren und leichten Blutungskomplikationen unterschieden. Wie M'Pembale et al. auch unterscheiden nur 3 der anderen Untersuchungen zwischen Patienten assoziierten und Pumpen assoziierten Thrombosen [85-87]. Als dritter Punkt ist hervorzuheben, dass wir unsere sekundären Endpunkte deutlich erweitert haben, da behandelnde Ärzte ihre Therapieentscheidung zur Art der Antikoagulation nicht allein an Mortalitätsdaten festmachen werden. Daher wurden als weitere Endpunkte ECMO-Therapiedauer, Krankenhausverweildauer, Prozentsatz der Zeit im therapeutischen Bereich und Zeit bis therapeutischer Zielbereich erreicht eingeschlossen. Hasegawa et al. untersuchten auch die letzten beiden Endpunkte und fanden keinen signifikanten Unterschied. Erwähnenswert ist das jedoch nicht alle der von uns eingeschlossenen Studien zu diesen erweiterten Endpunkten Daten liefern und durch selektives Berichten es somit zu Verzerrungen der

Ergebnisse führen kann. Trotzdem erachteten wir es aus Vollständigkeitsgründen als sinnvoll diese Daten zu erheben und zu berichten. In unserer Studie kamen wir zu dem Ergebnis, dass Patienten, die mit Bivalirudin antikoaguliert wurden, signifikant häufiger im therapeutischen Zielbereich waren (SMD = 0.54, 95% CI 0.14-0.94, $p=0.008$). Dies kann eine Erklärung dafür sein, dass diese Patienten auch ein signifikant reduziertes Risiko für Thrombosen und Blutungskomplikationen hatten. Für diese Analyse waren jedoch nur 5 Studien vorhanden, daher sollten die Daten vorsichtig interpretiert werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei der Krankenhausverweildauer und ECMO-Therapiedauer. Es gab einen nicht-signifikanten Trend zu längerer ECMO-Therapiedauer bei der Bivalirudingruppe. Dies kann eventuell damit erklärt werden, dass die ECMO-Therapie von längerer Dauer war, da Patienten in der Bivalirudingruppe eine geringere Mortalität hatten. Im Gegensatz zu den 7 hier verglichenen Übersichtsarbeiten differenzierten wir in unseren sekundären Endpunkten zwischen schweren und leichten Blutungskomplikationen. Die Bivalirudingruppe hatte im Vergleich zu Heparin ein signifikant reduziertes Risiko für schwere Blutungskomplikationen (OR 0.48, 95% CI 0.29-0.81, $p=0.006$), für Argatroban konnte dies jedoch nicht gezeigt werden. Huang et al., Liu et al. und Li et al. konnten ebenfalls eine Reduktion der Blutungskomplikationen feststellen. Diese Resultate könnten ein Hinweis darauf sein, dass Bivalirudin wahrscheinlich eine sichere Alternative zu Heparin darstellt, die im Vergleich zu Heparin mindestens gleichwertig ist. Eventuell ist die Therapie mit Bivalirudin sogar überlegen, bisher fehlen hierzu jedoch entsprechende prospektive Studien die dies beweisen.

Wie bereits erwähnt, gibt es nur sehr limitierte Daten zu Argatroban. Es gibt eine systematische Übersichtsarbeit die Argatroban untersucht, aber nicht im Vergleich zu Heparin. Daher ist diese Studie, die erste Studie, die eine Meta-Analyse zu Argatroban im Vergleich zu Heparin durchführt. Es konnten jedoch nur 3 Studien zur Review eingeschlossen werden die Heparin und Argatroban verglichen. Daher sind die hieraus resultierenden Daten ein erster Einblick in das eventuelle Potential von Argatroban, Schlüsse und Therapieempfehlungen lassen sich hieraus nicht ableiten. [1]

Der sekundäre Endpunkt der Kosten der jeweiligen Therapie ist ein wichtiger, der aber in kaum einer der Studien adäquat untersucht und analysiert wird. Die ECMO-Therapie geht immer mit einem hohen Ressourcenaufwand einher, daher ist es durchaus von Relevanz, wenn eine der unterschiedlichen Formen der Antikoagulation (DTI versus Heparin) einen Kosten Vorteil hat. Bivalirudin und Argatroban sind im Vergleich zu Heparin in der Anschaffung die deutlich teureren Medikamente. Es gibt Studien, in denen nur die Kosten als Endpunkt untersucht wurden. Hier konnte in einer retrospektiven Kohortenstudie gezeigt werden, dass eine Therapie mit Argatroban durchschnittlich U\$7092,- kostete und eine Therapie mit Heparin durchschnittlich U\$15 324,- [68]. Der Grund hierfür liegt vor allem im selteneren Transfusionsbedarf und keiner AT3-Substitution der Argatrobangruppe [68]. Zu Bivalirudin gibt es bisher keine genaueren Kostendaten, es lässt sich aber denken, dass der Effekt ähnlich wie bei Argatroban ist, mit einem vorteilhafteren Kostenprofil im Vergleich zu Heparin. Seelhammer et. al. kamen bei einer Analyse der isolierten Kosten für die Medikamente zu einer ähnlichen Schlussfolgerung [90].

4.1 Limitationen der Arbeit

Trotz dieser vielversprechenden Daten hat diese Meta-Analyse auch Limitationen. Da die Daten nicht auf prospektiven randomisierten kontrollierten Studien basieren, ist ein hohes Maß an Bias vorhanden, was wiederum ein gewisses Maß an Zweifel an den Resultaten entstehen lässt. Diese Verzerrungen der Daten entstanden vor allem durch selektives Berichten (Reporting Bias) der Autoren wobei selbst auf Nachfrage nur wenige der Autoren weitere Daten zu Endpunkten lieferten. Wenn nicht zu allen eingeschlossenen Studien Daten zu Endpunkten geliefert werden, ist es schwierig statistisch valide Schlüsse aus diesen Daten zu ziehen. Bias wurde nach der Newcastle-Ottawa-Skala bei 10 der Studien als hoch eingeschätzt, bei 3 Studien als mittleres Risiko und bei lediglich 5 Studien als niedriges Risiko eingeschätzt. Um diese Form des Bias zu minimieren und validere Daten zu generieren wären prospektive randomisierte Studien (Goldstandard bei Evaluation von Wirksamkeit einer Intervention) von Vorteil [91]. Die Randomisierung der Probanden in Kontroll- und Interventionsgruppe führt zu einer Minimierung der Verzerrung der Daten und somit zu einer besseren Vergleichbarkeit zwischen

Probanden und somit zu einer eventuellen Therapieempfehlung [91]. Ob die Resultate in der klinischen Behandlung übertragbar sind, bleibt daher unklar.

Ein weiteres Problem aller Studien zu diesem Thema ist die hohe Heterogenität. Dies ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen, unter anderem die Altersunterschiede der einzelnen Patientengruppen, variierende Indikationen zur ECMO-Therapie, verschiedene Grunderkrankungen der Patienten, erwachsene und pädiatrische Probanden wurden teilweise zusammen eingeschlossen, es wurden ausschließlich retrospektive Untersuchungen eingeschlossen und wahrscheinlich gab es Artefakte und weitere unbekannte Faktoren die die Resultate beeinflussen. Patienten die einer ECMO-Therapie bedürfen sind oftmals multimorbide Patienten mit verschiedensten Organdysfunktionen und komplexen medikamentösen Behandlungen was zu unterschiedlicher Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei den Probanden führen kann, was wiederum eine Verallgemeinerung und Übertragbarkeit einer Behandlung schwierig macht.

Ein großes Problem der analysierten Daten ist, dass es ausschließlich Retrospektive Daten gibt. Daher würden gute prospektive Studien deutlich zu einem besseren Verständnis von DTI im Vergleich zu Heparin beitragen. Zudem sollte erwogen werden, Studien von Erwachsenen und pädiatrischen Probanden zu trennen, um Heterogenität zu reduzieren. Um Bias bei der Berichterstattung zu minimieren, wurden die Autoren der Studien kontaktiert, um weitere Daten zu akquirieren und zu analysieren da nicht alle Studien zu jedem Endpunkt berichteten. Nur 4 der kontaktierten Autoren antworteten, was wiederum dazu führte, dass gewissen Endpunkte nur unzureichend analysiert werden konnten. Erwähnenswert ist, dass wir zum Zeitpunkt der Analyse bisher nicht publizierte Daten einer Multizentrischen Studie von Hamzah et al. einschließen konnten, welche die Aussagekraft unserer Daten erweitert hat [92]. Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist das Vorhandensein von unterschiedlichen Definitionen von einigen der sekundären Endpunkte in den eingeschlossenen Studien, Beispiele sind die Definition von leichter oder schwerer Blutungskomplikation oder von Pumpen-assoziierten Thrombosen. Eine Übersichtstabelle (Zusatz Tabelle 1 im Anhang) stellt die angewendeten Definitionen der verschiedenen Studien zu den einzelnen sekundären Endpunkten dar. Auch wenn die Mortalitätsdaten deutlich für einen

Überlebensvorteil bei Bivalirudin sprechen, kann es sein, dass in der klinischen Anwendung allein durch größere Erfahrungswerte mit Heparin auch eher Heparin zum Einsatz kommt. Hinzu kommt die bereits erwähnte Antagonisierbarkeit von Heparin durch Protamin die bei DTI nicht vorhanden ist. Möglich ist aber, dass wenn DTI weniger Blutungskomplikationen aufweisen, dieser Nachteil weniger signifikant ist. Zudem sind in allen Studien bisher gewissen Endpunkte nicht untersucht worden, die durchaus von Relevanz sind, zum Beispiel Lebensqualität der Patienten nach extrakorporalen Organersatzverfahren. Demnach konnten jene Endpunkte auch nicht in dieser Übersichtsarbeit analysiert werden. Solch patientenorientierte Outcomes gewinnen zunehmend an Bedeutung und sollten daher auch in den Fokus von zukünftiger Forschung rücken.

4.2 Schlussfolgerung

Diese Meta-Analyse hat deutlich gemacht, wie relevant die Art der Antikoagulation für die zunehmende Behandlung von Patienten mit extrakorporalen Organersatzverfahren ist. Es gibt Alternativen zu Heparin in der Form von DTI und diese haben das Potential eventuell sogar überlegen zu sein. Dieses Thema ist von höchster Relevanz da die Behandlungen mit und Indikationsstellungen zur ECMO-Therapie in den nächsten Jahren weiter drastisch zunehmen werden. Laut ELSO wurden bereits 2020 über 18 000 ECMO-Behandlungen durchgeführt, was eine Zunahme von über 230% im Vergleich zum Jahr 2014 ist [14]. Außerdem ist die ECMO-Therapie eine äußerst ressourcen-intensive Behandlung mit zum Teil schwerwiegenden Komplikationen. In einer Zeit, in der zunehmend auch die Gesundheitssysteme der Industrienationen einen Ressourcenmangel verwalten müssen, ist es essenziell, dass die optimalste, effizienteste und sicherste Therapie erforscht und genutzt wird. Es konnte gezeigt werden, dass die Nutzung von DTI zur Antikoagulation bei Patienten mit ECMO-Therapie im Vergleich zu Heparin Vorteile aufweisen könnten. Die Krankenhaus-Mortalität könnte positiv beeinflusst werden, sowie auch die Inzidenz von schweren Blutungskomplikationen und thrombotischen Ereignissen. Für Bivalirudin waren deutlich mehr Daten vorhanden im Gegensatz zu der limitierten Datenlage für Argatroban. Diese Daten sind jedoch nicht ausreichender Qualität, um aus ihnen klinische Therapieentscheidungen

abzuleiten. Daher ist es von Wichtigkeit qualitativ hochwertige prospektive Studien durchzuführen, die DTI als alternative Antikoagulanzen zu Heparin untersuchen. Bis diese Daten zur Verfügung stehen, kann man jedoch davon ausgehen, dass DTI eine sichere und zumindest gleichwertige Alternative zu Heparin in der Antikoagulation in Patienten mit ECMO-Therapie darstellen können.

5. Literaturverzeichnis

1. M'Pembele, R., et al., *Evaluation of clinical outcomes in patients treated with heparin or direct thrombin inhibitors during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis*. Thromb J, 2022. **20**(1): p. 42.
2. Tonna, J.E., et al., *Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)*. Asaio j, 2021. **67**(6): p. 601-610.
3. ELSO. *Covid-19 ECMO Numbers*. [Website] 2023 [cited 2023 12.12.2023]; Available from: <https://www.else.org/covid-19.aspx>.
4. Chandler, W.L., *Coagulation activation during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)*. Thromb Res, 2022. **211**: p. 154-160.
5. Rajsic, S., et al., *Anticoagulation Strategies during Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Narrative Review*. J Clin Med, 2022. **11**(17).
6. Harter, K., M. Levine, and S.O. Henderson, *Anticoagulation drug therapy: a review*. West J Emerg Med, 2015. **16**(1): p. 11-7.
7. Gilbert, B.W., et al., *Anticoagulation Monitoring in the Intensive Care Unit*. Crit Care Nurs Q, 2022. **45**(2): p. 108-118.
8. Cohn, L.H., *Fifty Years of Open-Heart Surgery*. Circulation, 2003. **107**(17): p. 2168-2170.
9. Bartlett, R.H., *Extracorporeal Life Support: History and New Directions*. ASAIO Journal, 2005. **51**(5): p. 487-489.
10. Sidebotham, D., et al., *Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in adults: practical aspects of circuits, cannulae, and procedures*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2012. **26**(5): p. 893-909.
11. Hill, J.D., et al., *Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome)*. New England Journal of Medicine, 1972. **286**(12): p. 629-634.
12. Makdisi, G. and I.-w. Wang, *Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology*. Journal of Thoracic Disease, 2015. **7**(7): p. E166-E176.
13. Peek, G.J., et al., *Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **374**(9698): p. 1351-63.
14. Organization, E.L.S. *ECLS International Summary of Statistics*. 2021 [cited 2022 19.01.2022]; Available from: <https://www.else.org/Registry/InternationalSummaryandReports/InternationalSummary.aspx>.
15. Oude Lansink-Hartgring, A., et al., *Hospital Costs of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults: A Systematic Review*. Pharmacoeconomics - Open, 2021. **5**(4): p. 613-623.
16. Upchurch, C., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation use in poisoning: a narrative review with clinical recommendations*. Clinical Toxicology, 2021. **59**(10): p. 877-887.
17. Schmidt, M., et al., *Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure*. The Respiratory Extracorporeal Membrane

- Oxygenation Survival Prediction (RESP) score*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(11): p. 1374-82.
18. Schmidt, M., et al., *Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score*. Eur Heart J, 2015. **36**(33): p. 2246-56.
 19. Eckman, P.M., et al., *Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock*. Circulation, 2019. **140**(24): p. 2019-2037.
 20. Tsangaris, A., et al., *Overview of Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) Support for the Management of Cardiogenic Shock*. Front Cardiovasc Med, 2021. **8**: p. 686558.
 21. Amboss. *Aufbau und Funktion der Blutgefäße*. [Medical Library] 2023 07.12.2023 [cited 2024 11.02.2024]; Available from: <https://next.amboss.com/de/article/go0FY5>.
 22. Yau, J.W., H. Teoh, and S. Verma, *Endothelial cell control of thrombosis*. BMC Cardiovasc Disord, 2015. **15**: p. 130.
 23. Kumar, G. and A. Maskey, *Anticoagulation in ECMO patients: an overview*. Indian J Thorac Cardiovasc Surg, 2021. **37**(Suppl 2): p. 241-247.
 24. LaPelusa, A. and H.D. Dave, *Physiology, Hemostasis*, in StatPearls. 2024, StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
25. Hirsh, J., et al., *Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2001. **21**(7): p. 1094-1096.
 26. Levy, J.H. and J.M. Connors, *Heparin Resistance - Clinical Perspectives and Management Strategies*. N Engl J Med, 2021. **385**(9): p. 826-832.
 27. Zhou, P., et al., *Pathogenesis and management of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis*. Clinica Chimica Acta, 2020. **504**: p. 73-80.
 28. Hvas, A.M., E.J. Favaloro, and M. Hellfritsch, *Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, diagnosis and treatment*. Expert Rev Hematol, 2021. **14**(4): p. 335-346.
 29. Hamzah, M., et al., *Evaluation of Bivalirudin As an Alternative to Heparin for Systemic Anticoagulation in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Pediatric critical care medicine, 2020.
 30. Lee, C.J. and J.E. Ansell, *Direct thrombin inhibitors*. Br J Clin Pharmacol, 2011. **72**(4): p. 581-92.
 31. Herrmann, J., et al., *Key characteristics impacting survival of COVID-19 extracorporeal membrane oxygenation*. Crit Care, 2022. **26**(1): p. 190.
 32. Page, M.J., et al., *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. BMJ, 2021. **372**: p. n71.
 33. Wells, G.A.S., B.; O'Connell, D.; Peterson, J.; Welch, V.; Losos, M.; Tugwell, P. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. [cited 2022; Newcastle-Ottawa Scale]. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
 34. Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011 [cited 2023 24.04.2023]; Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>.
 35. Ryerson, L.M., et al., *Prospective Exploratory Experience With Bivalirudin Anticoagulation in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Pediatr Crit Care Med, 2020. **21**(11): p. 975-985.

36. Bauman, M., et al. *Bivalirudin use in children on ecmo following Heparin failure*. in *JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS*. 2015. WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
37. Berei, T.J., et al., *Evaluation of Systemic Heparin Versus Bivalirudin in Adult Patients Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation*. *Asaio j*, 2018. **64**(5): p. 623-629.
38. Aronoff, S.C., A. Hall, and M.T. Del Vecchio, *The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review*. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020. **9**(6): p. 746-751.
39. Bohman, J.K., L. Yi, and T. Seelhammer, *Observational case-control comparison of bivalirudin versus heparin anticoagulation for adult extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2018. **197**(MeetingAbstracts).
40. Brown, M., et al., *Time to switch to bivalirudin for routine anticoagulation on ECMO*. *Critical care medicine*, 2019. **47**(1).
41. Demerdash, A., et al., *Ecmo bleeding complications: a single center's experience with different anti-coagulation methods*. *Crit Care Med.*, 2019. **47**:406.
42. Brown, C.S., S.; Escobar, M.; Patel, R.; Holloway, A.; Foster, C., *Heparin vs. Bivalirudin for systemic anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: A single center retrospective analysis*. *ASAIO Journal* 2019. **65**:28.
43. Gajkowski, E.D., A.; Snell, K.; Patterson, J.; Korzick, K., *ECMO bleeding complications: A single center's experience with different anticoagulation methods*. *ASAIO Journal*, 2019. **65**:36.
44. Giuliano, K.E., E.; Choi, C.W.; Cho, S.M.; Whitman, G., *Is bivalirudin safer than heparin for ECMO patients?* *Perfusion*, 2020. **35** (1 SUPPL):221.
45. Hamzah, M.E., C.; Jarden, A., *A retrospective evaluation of bivalirudin as an alternative to heparin in pediatric ecls*. *Critica Care Medicine*, 2018. **46**:99.
46. Havlin, K.F., Y.; Calhoun, A.; Sparks, J.; Tzanetos, D., *ECMO anticoagulation: Heparin vs. Bivalirudin; A single center experience*. *ASAIO Journal*, 2020. **66**:39.
47. Kamekar A, Kyle K, and N. L, *A Comparison of Bivalirudin and Heparin for Children on ECMO*. *ASAIO Journal*, 2020. **66** (SUPPL 3):44.
48. Khouli C, C.M., Wang IW, *Incidence of venous thromboembolism in ECMO patients receiving bivalirudin compare with heparin*. *Critical Care Medicine* 2016. **44**(12):115.
49. McMichael, A., et al., *Prospective randomized pilot study comparing bivalirudin versus heparin in neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation*. *Perfusion (germany)*, 2019. **34**(1): p. 246-.
50. Menk, M., et al., *Efficacy and safety of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome and extracorporeal lung support*. *Ann Intensive Care*, 2017. **7**(1): p. 82.
51. Meyer, K.D., K.; Thompson, M.; Daniel, J., *The use of bivalirudin in comparison to heparin for anticoagulation in neonatal ECMO patients*. *ASAIO Journal*, 2021. **67** (SUPPL 1): 25.
52. Muller Moran, H.E., R.; Ariano, R.; Manji, R., *Should direkt thrombin inhibitors be the anticoagulant of choice for patients on extracorporeal membrane oxygenation?* *Can J Cardiol*, 2020. **36**(10): S105-6.
53. Patel, K.S., P.; Shiu, D.; Patel, C.; Ali, N.; Lee, J.; Junaid, N.; Patel, P.; Anandaragam, T.; Seethamraju, H., *Safety profile of argatroban vs heparin for anticoagulation in*

- patients requiring Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) therapy. *Chest*, 2015. **148**(4).
54. Phan, F., et al., *Safety and efficacy of bivalirudin for systemic anticoagulation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation*. *ASAIO journal* (American Society for Artificial Internal Organs : 1992), 2019. **65**: p. 50-.
 55. Rivosecchi, R.M.G., M.; Sappington, P.L., *Comparison of bivalirudin versus heparin-based anticoagulation for extracorporeal membrane oxygenation*. *ASAIO Journal*, 2018. **64**:22.
 56. Schill, M.R., et al., *Is anticoagulation with bivalirudin comparable to heparin for pediatric extracorporeal life support? Results from a high-volume center*. *Artif Organs*, 2021. **45**(1): p. 15-21.
 57. Seelhammer, T.F., T.; Aganga, D.; Bohman, K., *Reduced mortality with bivalirudin-based versus conventional heparinbased anticoagulation for adult and pediatric patients supported on extracorporeal membrane oxygenation*. *ASAIO Journal*, 2019. **65**:89.
 58. Varnado, S.P., S.; Oldham, C.; Henry, K.; Gutteridge, D., *Bivalirudin as an Alternative to Heparin in COVID-19 Patients Managed on VV ECMO*. *ASAIO Journal*, 2020. **66**(SUPPL 3):23.
 59. Welp, H.S., J.; Martens, S.; Gottschalk, A.; Scherer, M., *Anticoagulation with argatroban in patients undergoing extracorporeal life support system therapy*. *Thoracic and cardiovascular surgeon*, 2018. **66**.
 60. Giuliano, K.B., B.F.; Etchill, E.W.; Velez, A.K.; Ong, C.S.; Choi, C.W.; Bush, E.; Cho, S.M.; Whitman, G.J.R., *Extracorporeal Membrane Oxygenation Complications in Heparin- and Bivalirudin-Treated Patients*. *Crit Care Explor.*, 2021. **3**(7):e0485.
 61. Sattler, L.A.B., J.M.; Ivins-O'Keefe, K.M.; Sobieszczyk, M.J.; Reel, B.A.; Mason, P.E.; Walter, R.J.; Sams, V.G., *Argatroban for Anticoagulation in Patients Requiring Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Coronavirus Disease 2019*. *Crit Care Explor*, 2021. **3**(9):e0530.
 62. Han, S.J., et al., *Validation of Nafamostat Mesilate as an Anticoagulant in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Large-Animal Experiment*. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018. **51**(2): p. 114-121.
 63. Han, S.J., et al., *Use of nafamostat mesilate as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation*. *J Korean Med Sci*, 2011. **26**(7): p. 945-50.
 64. Han, W., et al., *Single-center experience of extracorporeal membrane oxygenation mainly anticoagulated with nafamostat mesilate*. *J Thorac Dis*, 2019. **11**(7): p. 2861-2867.
 65. Lim, J.Y., et al., *Anticoagulation During Extracorporeal Membrane Oxygenation; Nafamostat Mesilate Versus Heparin*. *Ann Thorac Surg*, 2016. **102**(2): p. 534-9.
 66. Fisser, C., et al., *Argatroban versus heparin in patients without heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a propensity-score matched study*. *Crit Care*, 2021. **25**(1): p. 160.
 67. Berei, T., et al., *Evaluation of systemic heparin vs. Bivalrudin anticoagulation in patients supported by extracorporeal membrane oxygenation*. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2016. **35**(4): p. S396.
 68. Cho, A.E., et al., *Cost-effectiveness of Argatroban Versus Heparin Anticoagulation in Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients*. *Hosp Pharm*, 2021. **56**(4): p. 276-281.

69. Kaseer, H., et al., *Heparin vs bivalirudin anticoagulation for extracorporeal membrane oxygenation*. J Card Surg, 2020. **35**(4): p. 779-786.
70. Kaushik, S., et al., *Use of bivalirudin for anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)*. Perfusion, 2023. **38**(1): p. 58-65.
71. Ljajikj, E., et al., *Bivalirudin anticoagulation for left ventricular assist device implantation on an extracorporeal life support system in patients with heparin-induced thrombocytopenia antibodies*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017. **25**(6): p. 898-904.
72. Machado, D.S., et al., *Bivalirudin May Reduce the Need for Red Blood Cell Transfusion in Pediatric Cardiac Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Asaio j, 2021. **67**(6): p. 688-696.
73. Macielak, S., et al., *Impact of anticoagulation strategy and agents on extracorporeal membrane oxygenation therapy*. Perfusion, 2019. **34**(8): p. 671-678.
74. Pieri, M., et al., *Bivalirudin versus heparin as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation: a case-control study*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2013. **27**(1): p. 30-4.
75. Pieri, M., et al., *Eleven Years of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome: From H1N1 to SARS-CoV-2. Experience and Perspectives of a National Referral Center*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2022. **36**(6): p. 1703-1708.
76. Ranucci, M., et al., *Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation*. Crit Care, 2011. **15**(6): p. R275.
77. Rivosecchi, R.M., et al., *Comparison of Anticoagulation Strategies in Patients Requiring Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Heparin Versus Bivalirudin*. Crit Care Med, 2021.
78. Seelhammer, T.G., et al., *Comparison of Bivalirudin Versus Heparin for Maintenance Systemic Anticoagulation During Adult and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Crit Care Med, 2021. **49**(9): p. 1481-1492.
79. Hamzah, M.S., T.; Beshish, A.; Byrnes, J.; Yabroudi, M.; Szadkowski, A.; Lutfi, R.; Andrijasevic, N.; Hock, K.; Worley, S., *Bivalirudin versus Heparin for Systemic Anticoagulation during Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Contemporary Multicenter Comparative Analysis*. unpublished, 2022.
80. Li, D.H., et al., *Is bivalirudin an alternative anticoagulant for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients? A systematic review and meta-analysis*. Thromb Res, 2022. **210**: p. 53-62.
81. Schwingshackl, L., G. Rüschemeyer, and J.J. Meerpohl, *[How to interpret the certainty of evidence based on GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)]*. Urologe A, 2021. **60**(4): p. 444-454.
82. Hasegawa, D., et al., *Comparison of Bivalirudin Versus Heparin for Anticoagulation During Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Asaio j, 2023. **69**(4): p. 396-401.
83. Huang, D., et al., *Bivalirudin versus heparin anticoagulation in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation*. Perfusion, 2023. **38**(6): p. 1133-1141.
84. Kido, K., et al., *Meta-Analysis Comparing Bivalirudin Versus. Unfractionated Heparin in Adult Patients With Extracorporeal Membrane Oxygenation*. J Pharm Pract, 2022: p. 8971900221143406.

85. Li, M.J., J.Y. Shi, and J.H. Zhang, *Bivalirudin vs. heparin in paediatric and adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: A meta-analysis*. Br J Clin Pharmacol, 2022. **88**(6): p. 2605-2616.
86. Liu, L., et al., *Bivalirudin versus heparin in adult and pediatric patients with extracorporeal membrane oxygenation therapy: A systematic review and meta-analysis*. Pharmacol Res, 2022. **177**: p. 106089.
87. Wieruszewski, P.M., et al., *Heparin Versus Bivalirudin for Anticoagulation in Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Asaio j, 2023. **69**(2): p. 137-144.
88. Uricchio, M.N., et al., *Bivalirudin Versus Unfractionated Heparin in Patients With Cardiogenic Shock Requiring Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*. ASAIO Journal, 2023. **69**(1): p. 107-113.
89. Geli, J., et al., *Argatroban Anticoagulation for Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review*. J Intensive Care Med, 2022. **37**(4): p. 459-471.
90. Seelhammer, T.G., et al., *Analysis of Wholesale Drug Acquisition and Laboratory Assessment Costs Between Heparin Compared With Bivalirudin-Based Systemic Anticoagulation Strategies in Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Critical Care Medicine, 2023. **51**(5): p. e115-e121.
91. Stang, A., *Randomized controlled trials-an indispensable part of clinical research*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(39): p. 661-2.
92. Hamzah, M., et al., *Bivalirudin or heparin for systemic anticoagulation during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: Multicenter retrospective study*. Thromb Res, 2023. **229**: p. 178-186.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Schematische Darstellung VV- und VA-ECMO

Abbildung 2 – Schematische Darstellung Wirkmechanismus von Heparin

Abbildung 3 – Schematische Darstellung Wirkmechanismus von DTI

Abbildung 4 - Studienauswahlverfahren

Abbildung 5 – Bias Risiko Bewertung

Abbildung 6 – Krankenhausmortalität

Abbildung 7 – schwere Blutungskomplikationen Forrest Plot

Abbildung 8 – leichte Blutungskomplikationen Forrest Plot

Abbildung 9 – patienten-assoziierte Thrombosen Forrest Plot

Abbildung 10 – pumpen-assoziierte Thrombosen Forrest Plot

Abbildung 11 – ECMO-Therapie Dauer

Abbildung 12 – Prozentsatz der Zeit im therapeutischen Bereich

Abbildung 13 – Dauer des Krankenhausaufenthalts

Abbildung 14 – Zeit bis Erreichen des therapeutischen Bereichs

Abbildung 15 – Trichterdiagramme zum Publikationsbias

Tabelle 1 – Qualität der Evidenz nach GRADE, die Tabelle ist modifiziert aus der Arbeit von M'Pembele et al. [1] entnommen worden mit ausdrücklichem Einverständnis vom Verlag Springer Nature, dass diese Abbildungen uneingeschränkt im Original publiziert werden dürfen, da die Publikation eine Open Access Publikation ist. Die Creative Commons Lizenz ist unter folgendem Link einsehbar: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Abbildung 1 ist aus dem Artikel von Upchurch et al. [16] entnommen worden, mit ausdrücklichen Einverständnis vom Verlag Taylor & Francis. Die Abbildung wurde vom Original geändert.

Abbildungen 2 und 3 sowie **Tabelle 1** sind eigenständig für diese Dissertation erstellt worden.

Abbildungen 4 bis **15** sind aus der Arbeit von M'Pembele et al. [1] entnommen worden mit ausdrücklichem Einverständnis vom Verlag Springer Nature, dass diese Abbildungen uneingeschränkt im Original publiziert werden dürfen, da die Publikation eine Open Access Publikation ist. Die Creative Commons Lizenz ist unter folgendem Link einsehbar: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

7. Anhang

7.1. Suchbegriffe

Suchbegriffe für Pubmed:

("Extracorporeal Membrane Oxygenation"[Mesh] OR "Extracorporeal membrane oxygenation"[tw] OR "extracorporeal life support"[tw] OR ECMO[tw] OR ECLS[tw] OR "veno-arterial ECMO"[tw] OR "veno-venous-ECMO"[tw] OR "VA-ECMO"[tw] OR "VV-ECMO"[tw] OR "venoarterial ECMO"[tw] OR "venovenous ECMO"[tw] OR "veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation"[tw] OR "veno-venous extracorporeal membrane oxygenation"[tw] OR "venoarterial extracorporeal membrane oxygenation"[tw] OR "venovenous extracorporeal membrane oxygenation"[tw]) AND ("Heparin"[Mesh] OR "Antithrombins"[Mesh] OR "Anticoagulants"[Mesh] OR "Hirudins"[Mesh] OR "Peptide Fragments"[Mesh] OR "Recombinant Proteins"[Mesh] OR "Guanidines"[Mesh] OR "Bivalirudin*" [tw] OR Argatroban[tw] OR Lepirudin[tw] OR Nafamostat[tw] OR "Nafamostat mesylate"[tw] OR anticoagulation[tw] OR anticoagulant[tw] OR "Direct thrombin inhibitor*" [tw] OR DTI[tw] OR Heparin[tw]) AND ("Blood Coagulation"[Mesh] OR "Embolism and Thrombosis"[Mesh] OR "Hemorrhage"[Mesh] OR "Death"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Survival"[Mesh] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "adverse drug event"[tw] OR "thromboembol*" [tw] OR complication[tw] OR "adverse events"[tw] OR bleeding[tw] OR "bleeding events"[tw] OR "bleeding complications"[tw] OR hemorrhage[tw] OR death[tw] OR mortality[tw] OR survival[tw])

Suchbegriffe für Embase:

Term Concept #1: ('extracorporeal therapy device'/exp OR 'extracorporeal membrane oxygenation device'/exp OR 'Extracorporeal membrane oxygenation':ti,ab,kw,de OR 'extracorporeal life support':ti,ab,kw,de OR 'ECMO':ti,ab,kw,de OR 'ECLS':ti,ab,kw,de OR 'veno-arterial ECMO':ti,ab,kw,de OR 'veno-venous-ECMO':ti,ab,kw,de OR 'VA-ECMO':ti,ab,kw,de OR 'VV-ECMO':ti,ab,kw,de OR 'venoarterial ECMO':ti,ab,kw,de OR 'venovenous

ECMO':ti,ab,kw,de OR 'veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation':ti,ab,kw,de OR 'veno-venous extracorporeal membrane oxygenation':ti,ab,kw,de OR 'venoarterial extracorporeal membrane oxygenation':ti,ab,kw,de OR 'venovenous extracorporeal membrane oxygenation':ti,ab,kw,de)

Term concept #2: ('heparin'/exp OR 'thrombin inhibitor'/exp OR 'anticoagulant agent'/exp OR 'hirudin'/exp OR 'bivalirudin'/exp OR 'nafamstat mesilate'/exp OR 'Bivalirudin*':ti,ab,kw,de OR 'Argatroban':ti,ab,kw,de OR 'Lepirudin':ti,ab,kw,de OR 'Nafamostat':ti,ab,kw,de OR 'Nafamostat mes?late':ti,ab,kw,de OR 'anticoagulation':ti,ab,kw,de OR 'anticoagulant':ti,ab,kw,de OR 'Direct thrombin inhibitor*':ti,ab,kw,de OR 'DTI':ti,ab,kw,de OR 'Heparin':ti,ab,kw,de)

Term concept #3: ('cerebrovascular accident'/exp OR 'thromboembolism'/exp OR 'bleeding'/exp OR 'treatment outcome'/exp OR 'mortality'/exp OR 'survival'/exp OR 'adverse event'/exp OR 'adverse drug event':ti,ab,kw,de OR 'thromboembol*':ti,ab,kw,de OR 'complication':ti,ab,kw,de OR 'adverse events':ti,ab,kw,de OR 'bleeding':ti,ab,kw,de OR 'bleeding events':ti,ab,kw,de OR 'bleeding complications':ti,ab,kw,de OR 'hemorrhage':ti,ab,kw,de OR 'death':ti,ab,kw,de OR 'mortality':ti,ab,kw,de OR 'survival':ti,ab,kw,de)

Suchbegriffe für CINAHL:

Term Concept #1: (MH "Extracorporeal Membrane Oxygenation") OR "Extracorporeal membrane oxygenation" OR "extracorporeal life support" OR ECMO OR ECLS OR "veno-arterial ECMO" OR "veno-venous-ECMO" OR "VA-ECMO" OR "VV-ECMO" OR "venoarterial ECMO" OR "venovenous ECMO" OR "veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation" OR "veno-venous extracorporeal membrane oxygenation" OR "venoarterial extracorporeal membrane oxygenation" OR "venovenous extracorporeal membrane oxygenation"

Term concept #2: (MH "Heparin+") OR (MH "Anticoagulants+") OR "Bivalirudin*" OR Argatroban OR Lepirudin OR Nafamostat OR "Nafamostat mes?late" OR anticoagulation OR anticoagulant OR "Direct thrombin inhibitor*" OR DTI OR Heparin

Term concept #3: (MH "Adverse Health Care Event+") OR (MH "Embolism and Thrombosis+") OR (MH "Hemorrhage+") OR (MH "Treatment Outcomes+") OR (MH "Mortality+") OR (MH "Survival") OR "adverse drug event" OR "thromboembol*" OR complication OR "adverse events" OR bleeding OR "bleeding events" OR "bleeding complications" OR hemorrhage OR death OR mortality OR survival

Suche für Cochrane Library:

- #1 MeSH descriptor: [Extracorporeal Membrane Oxygenation] explode all trees
- #2 "Extracorporeal membrane oxygenation"
- #3 "extracorporeal life support"
- #4 "ECLS"
- #5 "ECMO"
- #6 "veno-arterial ECMO"
- #7 "veno-venous ECMO"
- #8 "VA-ECMO"
- #9 "VV-ECMO"
- #10 "venoarterial ECMO"
- #11 "venovenous ECMO"
- #12 "veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation"
- #13 "veno-venous extracorporeal membrane oxygenation"
- #14 "venoarterial extracorporeal membrane oxygenation"
- #15 "venovenous extracorporeal membrane oxygenation"
- #16 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
- #17 MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees
- #18 "heparin"
- #19 "unfractionated heparin"
- #20 "low-molecular-weight heparin"
- #21 MeSH descriptor: [Heparin, Low-Molecular-Weight] explode all trees
- #22 MeSH descriptor: [Antithrombins] explode all trees

#23 "antithrombins"
 #24 "direct antithrombins"
 #25 "direct thrombin inhibitors"
 #26 "dti"
 #27 MeSH descriptor: [Hirudins] explode all trees
 #28 "hirudin"
 #29 "argatroban"
 #30 "bivalirudin"
 #31 "bivalirudin*"
 #32 "lepirudin"
 #33 "desirudin"
 #34 "inogatran"
 #35 "melagatran"
 #36 "dabigatran"
 #37 "ximelagatran"
 #38 "nafamostat"
 #39 "nafamostat mesylate"
 #40 MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees
 #41 "anticoagulation"
 #42 "anticoagulant"
 #43 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR
 #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR
 #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42
 #44 MeSH descriptor: [Blood Coagulation] explode all trees
 #45 "blood coagulation"
 #46 "coagulopathy"
 #47 MeSH descriptor: [Thrombosis] explode all trees
 #48 "thrombosis"
 #49 MeSH descriptor: [Embolism and Thrombosis] explode all trees
 #50 "embolism and thrombosis"
 #51 "thromboembolism"
 #52 "thromboemb*"
 #53 "thromboembolic events"
 #54 "thromboembolic event"

#55 "thrombo-embolism"
 #56 "complication"
 #57 MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees
 #58 "hemorrhage"
 #59 "bleeding"
 #60 "bleeding event"
 #61 "bleeding complication"
 #62 MeSH descriptor: [Mortality] explode all trees
 #63 "mortality" 106744
 #64 MeSH descriptor: [Death] explode all trees
 #65 "death"
 #66 "dying"
 #67 MeSH descriptor: [Survival] explode all trees
 #68 "survival"
 #69 "survive"
 #70 MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions]
 explode all trees
 #71 "drug-related side effects and adverse reactions"
 #72 "drug-related side effects"
 #73 "side effects"
 #74 "adverse reactions"
 #75 "drug-related adverse reactions"
 #76 "adverse drug event"
 #77 "adverse events"
 #78 #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR
 #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR
 #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR
 #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77
 #79 #16 AND #43 AND #78

7.2 Zusatz-Tabelle 1: Definition der sekundären Endpunkte

Author	Year of publication	Major bleeding	Minor bleeding	Pump related thrombosis	Patient related thrombosis
Hamzah	2022 (under review)	decrease of hemoglobin by 2 g/dl, transfusion of PRBCs >20 mL/kg over 24 hours. Central nervous system bleeding or bleeding requiring surgical intervention.	Not reported	exchange of any component of the circuit due to thrombosis	thromboembolic events to the brain, visceral organs, or extremities.
Pieri	2021	decrease of hemoglobin by 2 g/dl, transfusion of PRBCs >10 mL/kg over 24 hours. Central nervous system, retroperitoneal or pulmonary bleeding or bleeding requiring surgical intervention.	Not defined	Not reported	Peripheral ischemia and ischemic stroke
Sheridan	2021	Bleeding academic research consortium (BARC) criteria III	Bleeding academic research consortium (BARC) criteria I-II	Circuit failure requiring exchange	New venous or arterial thromboembolism stroke or intracardiac thrombus.
Machado	2021	Bleeding requiring surgical intervention, end-organ hemorrhage, fatal bleeding	Not reported	Thrombosis that leads to circuit exchange	Left ventricular clot or limb ischemia
Seelhammer	2021	Not defined	Not defined	Thrombosis leading to circuit interventions	Stroke, seep vein thrombosis, pulmonary embolism myocardial infarction or mesenteric ischemia
Schill	2021	Hemorrhagic stroke	Not reported	Not reported	Ischemic stroke
Kaushik	2021	Surgical mediastinal or cannula site intervention. Bleeding requiring Vlla administration, gastrointestinal, pulmonary or intracranial hemorrhage or bleeding requiring transfusion.	Not defined	Thrombosis that leads to circuit exchange	Not reported
Rivosecchi	2021	Major bleeding according to ELSO criteria	Minor bleeding according to ELSO criteria	In circuit thrombosis with visible thrombosis on any portion of ECMO requiring change in Cannula, pump or oxygenator	Non-circuit related thrombotic complications retrieved from clinical progress notes, imaging, or diagnostic tests documented in the medical records.
Fisser	2021	Major bleeding according to ELSO criteria (drop of hemoglobin >2g/dl/d, transfusion >2 PRBC/24h, retroperitoneal, cerebral or pulmonary bleeding)	Transfusion of <2 PRBC/24h	Thrombosis that leads to circuit exchange	Major (>50% obstruction of the vessel) and minor (<50% obstruction of the vessel) deep vein thrombosis in area of cannulation (incompressibility of the vein and absence or reduction of flow)
Cho	2021	Not defined	Not defined	In circuit clotting	Deep vein thrombosis and ischemic events
Hamzah	2020	decrease of hemoglobin by 2 g/dl, transfusion of PRBCs >20 mL/kg over 24 hours. Central nervous system bleeding or bleeding requiring surgical intervention.	Not reported	Thrombosis that leads to circuit exchange	Thromboembolic events to brain, visceral organs or extremities.
Kaseer	2020	decrease of hemoglobin by 3 g/dl within 24h, inappropriate response to transfusions.	Not reported	ECMO in-circuit thrombosis	Arterial or venous thromboembolism
Macielak	2019	Major bleeding according to ELSO criteria (drop of hemoglobin >2g/dl/d, transfusion 1 or more 10/ml/kg PRBC/24h, retroperitoneal, cerebral or pulmonary bleeding, bleeding requiring surgical intervention cannula site bleeding)	Not reported	Requirement of oxygenator or circuit exchange	Venous thromboembolism, intracardiac thrombus, ischemic stroke
Berei	2018	Drop in hemoglobin of >3mg/dL within 24h.	Drop in hemoglobin of <3mg/dL within 24h.	Thrombus within ECMO circuit	Venous or arterial thromboembolism
Menk	2017	Intracranial, pulmonary, retroperitoneal or gastrointestinal bleeding found clinically or with imaging techniques	Bleeding from site of puncture for central venous lines, the nasopharyngeal zone or skin lesions	Clotting of ECMO oxygenator	Deep vein thrombosis, pulmonary embolism, limb ischemia, ischemic stroke

Ljajikj	2017	Chest washout and hemorrhagic stroke	Not reported	Not reported	Ischemic stroke
Pieri	2013	Not defined	Overt bleeding not meeting criteria for major bleeding	ECMO oxygenator related thrombosis	Venous or arterial occlusion with clinical signs and symptoms or evident at the radiologic examination
Ranucci	2011	Not reported	Not reported	Pump head thrombosis	Ischemic stroke

Definition von:

1. leichter Blutungskomplikation
2. schwerer Blutungskomplikation
3. Pumpen-assoziierte Thrombose
4. Patienten-assoziierte Thrombose

(Not reported = Studie hat den Endpunkt nicht berichtet; Not defined = Studie hat keine Definition für den Endpunkt gegeben) [1]

Danksagung

Ich möchte mich außerordentlich bei Dr. med. René M'Pembele bedanken, der mit seinen Ratschlägen und seiner Unterstützung und den unermüdlichen und effizienten Korrekturen immer an meiner Seite stand, ohne dich wäre dieses Projekt nie zu Stande gekommen. Ein Dank gilt auch Prof. Ragnar Huhn-Wientgen, der früh meine Karriere geprägt hat, mich in meiner Weiterentwicklung als Mediziner immer unterstützt hat und bis heute ein Mentor ist und immer daran geglaubt hat, dass diese Promotion zu realisieren ist. Auch Dr. med. Sebastian Roth möchte ich danken, der mich immer motiviert hat und mich angespornt hat mich mit Wissenschaft zu befassen.