

**Management der Antikoagulation während des
kardiopulmonalen Bypasses bei Patienten mit einer
Heparin-induzierten Thrombozytopenie**

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Francesca Freifrau Schenck zu Schweinsberg,
geb. Burggräfin und Gräfin zu Dohna-Schlodien
geboren in Bonn

Gießen 2004

Aus der Abteilung für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Direktor: Prof. Dr. Gert Müller-Berghaus

Gutachter: Herr Prof. Dr. Müller-Berghaus

Gutachter: Frau Prof. Dr. Kemkes-Matthes

Tag der Disputation: 24. Mai 2005

Meinen Eltern und Moritz

1	Einleitung	15
1.1	Extrakorporale Zirkulation	15
1.2	Heparin	15
1.2.1	Wirkmechanismus	16
1.2.2	Pharmakokinetik und Monitoring von Heparin	16
1.2.3	Unfraktionierte (UFH)- und Niedermolekulare Heparine (LMWH)	17
1.2.4	Neutralisierung von Heparinen mit Protamin	18
1.3	Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	19
1.3.1	Geschichte und Klinik der HIT	19
1.3.2	Immunologie	20
1.4	Alternative Antikoagulantien	21
1.4.1	Hirudin	21
1.4.2	Danaparoid-Natrium	23
1.4.3	Ancrod	24
1.4.4	Argatroban	24
1.5	Ziele der Arbeit	25
2	Material und Methoden	27
2.1	Reagenzien	27
2.2	Geräte	28
2.3	Puffer und Lösungen	29
2.4	Patientenauswahl	30
2.5	Definition der Zielkriterien	33
2.6	Testverfahren zum Nachweis einer HIT II	34
2.6.1	Heparin/Plättchenfaktor 4-Enzymimmunoassay HPIA–ELISA (modifiziert nach Arbeitsanweisungen des Herstellers)	35
2.6.2	Heparin-induced Platelet Activation-Test (HIPA)–Test (modifiziert nach Arbeitsanweisungen des Herstellers)	37
2.6.3	Diagnostischer Algorithmus	39
2.7	Therapieplan	40
2.7.1	Antikoagulation mit Hirudin	40
2.8	Untersuchte Parameter	42
3	Ergebnisse	45
3.1	Präoperative Daten	45

3.1.1	Geschlecht	45
3.1.2	Alter	45
3.1.3	Operationsindikation.....	46
3.1.4	Art des Eingriffes	47
3.1.5	Risikofaktoren.....	49
3.2	Hämostaseologische Medikation	50
3.2.1	Antikoagulationsregime der Hirudin-Gruppe.....	50
3.2.2	Antikoagulationsregime der Heparin-Gruppe	51
3.3	Herzchirurgischer Eingriff.....	53
3.3.1	Kardiopulmonaler Bypass.....	53
3.3.2	Intra- und postoperativer Verlauf der Hirudin-Gruppe	53
3.3.3	Intra- und postoperativer Verlauf der Heparin-Gruppe	57
3.4	Zielkriterium: intra- und postoperative Blutungen.....	59
3.5	Zielkriterium: Thrombose/Thrombozytenzahl	62
3.6	Laborwerte	65
3.6.1	Aktiviert Partielle Thromboplastinzeit (APTT).....	65
3.6.2	Hämoglobinwerte	67
3.6.3	Nierenfunktion	69
3.6.4	Leberfunktion.....	71
3.7	Zielkriterium: Sonstige Komplikationen	73
3.8	Todesfälle	74
3.9	Zusatz-Gruppe	75
3.9.1	Präoperative Daten (postoperativ diagnostizierte HIT).....	75
3.9.2	Hämostaseologische Medikation (postoperativ diagnostizierte HIT) ..	76
3.9.3	Herzchirurgischer Eingriff (postoperativ diagnostizierte HIT).....	78
3.9.4	Intra- und postoperativer Verlauf (postoperativ diagnostizierte HIT) ..	79
3.9.5	Zielkriterium: Intra- und postoperative Blutungen (postoperativ diagnostizierte HIT)	81
3.9.6	Zielkriterium: thromboembolische Komplikationen (postoperativ diagnostizierte HIT)	83
3.9.7	Labor (postoperativ diagnostizierte HIT)	84
3.9.8	Zielkriterium: Sonstige Komplikationen (postoperativ diagnostizierte HIT)	86
4	Diskussion	89

5	Zusammenfassung.....	103
6	Conclusion.....	105
7	Literaturverzeichnis:	107
8	Anhang.....	123
8.1	Klinische Daten	123
8.2	Labordaten.....	132
8.3	Fragebogen Hirudin/Heparin/Zusatz-Gruppe:	145
	Erklärung.....	147
	Danksagung.....	149
	Lebenslauf	151

Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
ACI	Arteria carotis interna
ACT	Activated Clotting Time
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
AH	Arterielle Hypertension
AI	Aorteninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKS	Aortenklappenstenose
AKV	Aortenklappenvitium
AKW	Aortenklappenwechsel
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMB	Arteria-mammaria-Bypass
AS	Aortenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	Antithrombin
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
aXa	anti-Faktor Xa
BP	Bypass
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
COLD	Chronic Obstructive Lung Disease
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CT	Computertomographie
ECT	Ecarin-Clotting-Time
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FFP	Fresh Frozen Plasma

FXa	Faktor Xa
GF	Gerinnungsfaktoren
GIT	Gastrointestinal Trakt
γ GT	γ -Glutamyl-Transpeptidase
Hb	Hämoglobin
HI	Herzinsuffizienz
HIPA	Heparin-induced Platelet Activation
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HMWH	High Molecular Weight Heparin
HPIA	Heparin/Plättchenfaktor 4-Enzymimmunoassay
HTX	Orthotope Herztransplantation
HWI	Hinterwandinfarkt
I.E.	Internationale Einheit
Ig	Immunglobulin
INR	International Normalized Ratio
KE	Klappenersatz
KHK	Koronare Herzerkrankung
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
MRT	Magnetresonanztomographie
PF4	Plättchenfaktor 4
p.o.	postoperativ
PPSB	Prothrombin, Proconvertin, Stuart-Faktor, antihämoph. Faktor B
r-Hirudin	rekombinantes Hirudin
TF	Tissue Factor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor

TK	Thrombozytenkonzentrat
t-PA	tissue-Plasminogenaktivator
TPZ	Thromboplastinzeit
TZ	Thrombinzeit
UFH	Unfraktioniertes Heparin
USP-E	United States Pharmacopoeia-Standard
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Extrakorporale Zirkulation

Das Prinzip der extrakorporalen Zirkulation stellt eine wichtige Voraussetzung dar, um Operationen am offenen Herzen wie Bypassanlagen an Herzkranzgefäßen, Herzklappenoperationen oder Herztransplantationen durchführen zu können. Die Ursprünge des kardiopulmonalen Bypasses gehen bis in das 19. Jahrhundert zurück. Bereits 1813 schrieb LeGallois, daß eine künstliche Perfusion von Körperteilen - unabhängig vom Herzen- ihre Funktion aufrecht erhalten kann (LeGallois et al., 1813). Im Jahr 1953 wurde erstmals eine Operation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt (Gibbon, 1954).

Eine Hauptursache für Störungen der Hämostase während oder nach herzchirurgischen Eingriffen ist der Herz-Lungen-Maschine zuzuschreiben (Woodman et al., 1990; Tschaut, 1999). Der Kontakt des Blutes mit der unphysiologischen Oberfläche der Herz-Lungen-Maschine führt zur Aktivierung sowohl des Koagulations-, Komplement- und Fibrinolysesystems als auch zellulärer Blutbestandteile (Kirklin et al., 1983; Kluft et al., 1987). Um einer Thrombenbildung an den synthetischen Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine vorzubeugen, muß eine hochwirksame Antikoagulation erfolgen, die bisher routinemäßig mit Heparin durchgeführt wird (Gouault-Heilmann et al., 1983; Dreyfus et al., 1986).

1.2 Heparin

Unfraktioniertes Heparin ist ein Molekülgemisch aus Mucopolysaccharid- Polyschwefelsäureestern mit einem Molekulargewicht zwischen 3.000 und 30.000 Dalton (Choy et al., 1981). 1916 entdeckte Mc Lean die gerinnungshemmende Substanz in der Hundeleber (Mc Lean, 1916), die nach seinem Ursprungsort Heparin benannt wurde (Howell und Holt 1918). In den 30er Jahren wurde es erstmalig am Menschen zur regionalen Heparinisierung eingesetzt (Murray et al., 1937). Den Erfolg der Heparintherapie beweist eine Meta-Analyse aus dem Jahre 1988, bei der 16.000 Patienten aus der Allgemeinchirurgie, Orthopädie, Unfallchirurgie und Urologie teilnahmen. Diese zeigte, daß unter low-dose Heparin-Prophylaxe die Anzahl der tiefen Venenthrombosen um zwei Drittel und die Emboliehäufigkeit um 50% abnahm (Collins et

al., 1988). Zur Prophylaxe der tiefen Venenthrombose wurde schließlich 1986 unfraktioniertes Heparin in niedriger Dosierung für diese Indikation weltweit anerkannt (Consensus Conference, 1986). Im Jahr 1991 erfolgte die Anerkennung von niedermolekularem Heparin als wirkungsvolle Prophylaxe im Hochrisikobereich durch die europäische Konsensus-Erklärung (European Consensus Statement, 1992).

1.2.1 Wirkmechanismus

Heparin kommt in den basophilen Mastzellen in einer Verbindung mit Histamin vor. Besonders reich an Mastzellen sind Leber und Lunge (Forth et al., 1980).

Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin wird indirekt entfaltet, indem es die Komplexbildung von Antithrombin (AT) mit verschiedenen Serinproteasen des Gerinnungssystems vermittelt. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Komplexbildung von Thrombin mit Antithrombin wird durch Anwesenheit von Heparin auf das 1.000fache gesteigert (Rosenberg und Damus, 1973). Neben Thrombin werden in Gegenwart von Antithrombin auch die Faktoren Xa, VIIa, IXa, XIa, XIIa, Plasmin, Kallikrein und Trypsin inhibiert (Holmer, 1980). Eine zusätzliche Wirkung des Heparins ist die Freisetzung des in den Endothelzellen enthaltenen Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI), der bei intravenöser Gabe von 7.500 Internationalen Einheiten (I.E.) Heparin eine Steigerung der Aktivität um das Dreifache im Vergleich zum Vorwert bewirkt (Sandset et al., 1988; Warn-Cramer et al., 1989). Rapaport und Broze zeigten, dass dieser Hemmkörper (TFPI) - genannt „extrinsic pathway inhibitor“ (EPI) bzw. „lipoprotein associated coagulation inhibitor“ (LACI) - den Komplex aus FVIIa und Thromboplastin unter Anwesenheit von FXa hemmt (Broze et al., 1988; Rapaport, 1989). Neben der gerinnungshemmenden Wirkung wird über eine fibrinolytische Aktivität von Heparinen berichtet (von Kaulla et al., 1956). Nach Verabreichung von Heparin kommt es zu einer Heparin-induzierten Steigerung der fibrinolytischen Aktivität durch Freisetzung des Plasminogen-Aktivators (t-PA) aus dem Endothel (Markwardt und Klöcking, 1977).

1.2.2 Pharmakokinetik und Monitoring von Heparin

Nach intravenöser Bolusgabe von Heparin erfolgt zunächst ein schneller Abfall der Heparinkonzentration im Blut, hervorgerufen durch die Verteilung im extrazellulären Raum, gefolgt von einem langsamen, konstanten Absinken durch Sättigung der Eli-

minationsmechanismen. Die Halbwertszeit des gerinnungshemmenden Effektes von Heparin nach intravenöser Gabe beträgt zwischen 56 bis 152 Minuten (Olsson et al., 1963; DeSwart et al., 1982). Der maximale gerinnungshemmende Effekt wird innerhalb von fünf bis fünfzehn Minuten beim Menschen erreicht. Diese Effekte kann man mit der Vollblut-Gerinnungszeit, der Aktivierten Partiellen Thromboplastin Zeit (APTT), der Thrombin-Zeit (TZ) und der Inhibierung von Faktor Xa nachweisen (Estes et al., 1969). Die Dosisangabe für unfraktioniertes Heparin erfolgt überwiegend in der Internationalen Einheit (I.E.), die nach internationalem Standard geeicht ist (Thomas et al., 1984).

Zur Überwachung einer intravenösen Heparintherapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) im mittleren Dosisbereich wird die Aktivierte Partielle Thromboplastin Zeit (APTT) bestimmt. Im Hochdosisbereich, wie es beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine der Fall ist, ist die Activated Clotting Time (ACT) Methode der Wahl, die 1966 eingeführt wurde (Hattersley, 1966).

1.2.3 Unfraktionierte (UFH)- und Niedermolekulare Heparine (LMWH)

Heparine werden nach ihrer Molekülgröße in unfraktionierte und niedermolekulare Heparine eingeteilt. Bei den unfraktionierten Heparinen (UFH) handelt es sich um Moleküle mit einem Molekulargewicht zwischen 4.000 und 30.000 Dalton, mit einem Hauptanteil zwischen 12.000 und 15.000 Dalton (Rosenberg et al., 1994). Niedermolekulare Heparine (LMWH) hingegen liegen in einem Molekulargewichtsbereich zwischen 3.000 und 9.000 Dalton (Hirsh und Levine, 1992). Um antikoagulatorisch aktiv zu sein, muß Heparin an Antithrombin (AT) binden. Für die Gerinnungshemmung ist die Inaktivierung von FIIa und FXa entscheidend. Heparinfragmente mit längeren Ketten (über achzehn Saccharide) wirken auf die Thrombinhemmung, kurze Fragmente aus sechs bis sechzehn Sacchariden hemmen FXa sehr ausgeprägt. Folglich nimmt mit steigendem Molekulargewicht die Thrombin-Hemmkapazität zu, die FXa-Hemmung jedoch ab. Um eine Konformationsänderung des Antithrombins herbeizuführen, sind kürzere Kettenlängen ausreichend, während für die Inhibierung des Thrombins eine Brückenbildung zwischen Antithrombin und Thrombin stattfinden muß, was nur durch längererkettige Moleküle erreicht wird (Holmer et al., 1981; Choay et al., 1981 und 1983; Oosta et al., 1981; Thurnberg et al., 1982; Petitou et al., 1987).

Die Unterschiede zwischen fraktioniertem und unfraktioniertem Heparin sind zur besseren Übersicht in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tab. 1: Unterschiede zwischen fraktionierten und unfraktionierten Heparinen

Eigenschaften	UFH	LMWH
Molekulargewicht	3.000-30.000	< 9.000
Wirkmechanismus	Beschleunigung der Komplexbildung zwischen AT und FXa AT und Thrombin	Beschleunigung der Komplexbildung zwischen AT und FXa
Wirkungseintritt nach i.v. Applikation	sofort	sofort
Wirkungseintritt nach s.c. Applikation	60-120 min	20-60 min
Monitoring	APTT	Anti-FXa-Bestimmung
Antidot	Protamin	Nicht verfügbar
Wechselwirkung mit Thrombozyten und Endothelzellen	++	+
HIT Induktion	++	(+)

1.2.4 Neutralisierung von Heparinen mit Protamin

Protamin ist ein niedermolekulares basisches Protein mit einem Molekulargewicht von 4300 Dalton. Es ist als Protaminsulfat und Protaminchlorid erhältlich, wobei das letztere eine höhere Resistenz gegen Peptidasen im Plasma aufweist (Benayahu und Aronson, 1983). Die Neutralisierung von Heparin erfolgt über eine Komplexbildung der negativ geladenen Gruppen der Heparine mit den positiv geladenen Aminogruppen von Protamin (Jorpes et al., 1939). 1 mg Protamin neutralisiert 100 United States Pharmacopoeia-Standard (USP-E) Heparin (Jaques und Kavangh, 1977).

1.2.5. Nebenwirkungen der Heparintherapie

Zu den häufigsten Komplikationen einer Heparintherapie zählt die Blutung. Das Blutungsrisiko nimmt mit dem Alter zu und ist bei über 60-jährigen Patienten dreimal so hoch wie bei jüngeren Patienten (Ockelford et al., 1982). Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) als schwerwiegende Nebenwirkung ist im folgenden Abschnitt 1.3 beschrieben. Weitere Nebenwirkungen einer Heparintherapie sind die Freisetzung von freien Fettsäuren im Plasma (Olivecrona et al., 1977), die Osteoporose (Griffith et al., 1965), der Anstieg der Leberenzyme (Lambert et al., 1986), kutane Intoleranzreaktionen wie Hautnekrosen oder Urtikaria (Platell und Tan, 1986) und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, insbesondere Thrombozytenaggregationshemmern.

1.3 Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

1.3.1 Geschichte und Klinik der HIT

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie ist eine Komplikation der Heparintherapie und gleichzeitig die häufigste Form der Medikamenten-induzierten Thrombozytopenien (Haas et al., 1999; Greinacher et al., 1999a). Sie lässt sich in eine milde, sich spontan erholende (HIT Typ I)- und eine schwere Form (HIT Typ II) unterteilen. Die HIT Typ I ist nicht immunologisch und vermutlich durch einen proaggregatorischen Effekt des Heparins bedingt. Sie führt zu einem Abfall der Thrombozytenzahl, in 30-50% innerhalb der ersten fünf Behandlungstage. Dieser Abfall der Thrombozytenzahl ist aber nach Absetzen des Heparins reversibel. Die Inzidenz der HIT Typ I beträgt 5-30%. Die HIT Typ II hingegen (zur Vereinfachung im weiteren Verlauf als HIT bezeichnet) ist lebensbedrohlich und geht mit einem Abfall der Thrombozytenzahl und thromboembolischen Komplikationen einher (Kelton, 1986). Die Inzidenz der HIT nach einem herzchirurgischen Eingriff beträgt ca. 1%, thromboembolische Komplikationen treten in 50% der Fälle auf und die Mortalitätsrate liegt bei 40% (Walls et al., 1990; Slaughter und Greenberg, 1997).

1957 wurde erstmalig auf einem Kongress in New York das Krankheitsbild der HIT von den Chirurgen Weismann und Tobin vorgestellt, von Kollegen jedoch zu diesem Zeitpunkt zunächst mit Skepsis betrachtet (Weismann and Tobin, 1958). Wenige

Jahre später wurden weitere Zwischenfälle dieser Art von Forschern der University of Pennsylvania beschrieben. Da thromboembolische Komplikationen erst mehrere Tage nach Beginn der Heparintherapie auftraten, gingen sie davon aus, daß ein Antigen-Antikörpermechanismus die Ursache dafür sein mußte (Roberts et al., 1964). In den 70er Jahren gelang es dem Forschungsteam Silver diese Theorie wissenschaftlich zu beweisen (Rhodes et al., 1973; Rhodes et al., 1977). Elektronenmikroskopisch waren weiße, aus Fibrin-Plättchenaggregaten bestehende Thromben zu sehen, die Towne 1979 veranlaßten dem Krankheitsbild auch den Namen "white clot syndrome" zu geben (Towne et al., 1979). Inzwischen ist bekannt, daß diesem Geschehen ein komplexer immunologischer Mechanismus zugrunde liegt, der einen Abfall der Thrombozytenzahl innerhalb von sieben bis vierzehn Tagen -nach erneuter Heparinexposition bereits in kürzerer Zeit- bewirkt (Chong, 1992; King und Kelton, 1984; Warkentin, 1991). Die Thrombozytenzahlen können auf Werte zwischen 20.000/ μ l und 150.000/ μ l abfallen. Thromboembolische Komplikationen können aber auch auftreten, wenn die Werte trotz eines Abfalls von 50% aufgrund hoher Ausgangszahlen noch im Normbereich liegen (Warkentin et al., 1995a; Ganzer et al., 1997).

1.3.2 Immunologie

Die Bindung von Heparin an ein Protein kann zu einer Änderung der Konformation des Proteins führen, welche die Bildung von Neoantigenen zur Folge hat, gegen die sich der Körper immunisieren kann (Greinacher et al., 1994; Visentin, 1999). Das Thrombozytenprotein mit der höchsten Affinität zu Heparin ist der Plättchenfaktor 4 (PF4). PF4 ist in den α -Granula der Thrombozyten enthalten und wird nach Plättchenaktivierung aus den Thrombozyten freigesetzt (Dunlop et al., 1987; Amiral et al., 1992; Greinacher et al., 1994; Kelton et al., 1994; Visentin et al., 1994). In einer stöchiometrischen Konzentration bilden sich multimolekulare Komplexe aus Heparin und PF4, die von Heparin-(IgG)-Antikörpern erkannt werden können (Amiral et al., 1992; Kelton et al., 1994; Greinacher et al., 1994; Visentin et al., 1994; Amiral et al., 1995). Diese Heparin-(IgG)-Antikörper binden an die Fc-Rezeptoren an der Thrombozytenoberfläche (Fc γ RIIa) (Kelton et al., 1988; Chong et al., 1989; Adelman et al., 1989). Die Vernetzung mehrerer dieser Rezeptoren führt zu einer weiteren Aktivierung der Thrombozyten und setzt unter anderem folgende Prozesse in Gang:

1. Die Freisetzung von Mikropartikeln, welche die Bildung von Thrombin katalysieren.
2. Die Bindung von Fibrinogen durch aktivierte Thrombozyten und Gerinnungsbildung (Warkentin et al., 1994).
3. Die Bindung von Thrombozytenproteinen an Heparansulfat auf Endothelzellen, an die HIT-Antikörper binden. Über die Aktivierung der Endothelzellen Freisetzung von tissue factor, der ebenfalls die Bildung von Thrombin katalysiert (Cines et al., 1987; Greinacher et al., 1994; Visentin et al., 1994).

1.4 Alternative Antikoagulantien

1.4.1 Hirudin

Hirudin ist ein hochwirksamer selektiver Thrombininhibitor aus dem Speichel des medizinischen Blutegels *Hirudo medicinalis* (Markwardt, 1957). Die antithrombotische Eigenschaft wurde 1884 von Haycraft zum ersten Mal beschrieben (Fields, 1991). 70 Jahre später wurde das Polypeptid von Markwardt und seinem Forschungsteam isoliert und genauer charakterisiert (Markwardt, 1955).

1.4.1.1 Wirkmechanismus

Hirudin ist ein Polypeptid aus 65 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 7.000 Dalton, das seit 1997 als rekombinantes Hirudin (r-Hirudin) in Deutschland erhältlich ist (Markwardt et al., 1970; Dodt et al., 1984). Rekombinantes Hirudin ist ein hochspezifischer Thrombininhibitor. Es formt mit Thrombin einen 1:1 stöchiometrischen Komplex an der biologisch aktiven Seite des Thrombins. Dabei werden die Fibrinogen-Bindungsstellen besetzt und die katalytische Seite des Thrombins blockiert (Stone et al., 1986; Dodt et al., 1990, Grütter et al., 1990; Markwardt, 1994). Als Folge davon nehmen von Thrombin katalysierten Reaktionen wie die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, die Aktivierung der Faktoren V, VIII und XIII und die Thrombozytenaktivierung ab (Hauptmann et al., 1987; Lindhout et al., 1990; Ofori et al., 1992). Im Gegensatz zu unfraktioniertem Heparin, das nur freies, im Plasma vorhandenes Thrombin inaktiviert, wirkt rekombinantes Hirudin auch auf Thrombin, das an Thromben und Fibrinspaltprodukte gebunden ist und bewirkt dadurch eine effekti-

vere Thrombolyse als Heparin (Weitz et al., 1990; Weitz et al., 1998; Meyer et al., 1998).

1.4.1.2 Pharmakokinetik und Monitoring

Nach intravenöser Applikation verteilt sich Hirudin zunächst im Extrazellularraum (Glusa und Markwardt, 1990). Dies bedeutet, daß die extravasale Konzentration von Hirudin höher ist als der Hirudinspiegel im Blut, der nur 15-20% des gesamten Hirudins beträgt (Glusa, 1998). Hirudin hat eine mittlere Halbwertszeit von ein bis zwei Stunden und wird zu 90% über die Nieren ausgeschieden (Greinacher 1999). Fünfzig Prozent des Hirudins werden intakt ausgeschieden, der restliche Anteil wird durch renale tubuläre Zellen metabolisiert. Dies erklärt, weshalb bei Niereninsuffizienz die Halbwertszeit stark erhöht ist (Nowak et al., 1992; Nowak et al., 1996). Die strenge Überwachung der Blutgerinnung erfolgt über die APTT und ECT (Pötzsch et al., 1997 und 1997a). Ecarin katalysiert die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin (Novoa et al., 1980). Das Prinzip des ECT Tests ist, daß Meizothrombin, eine Zwischenform von Thrombin, wie Thrombin mit r-Hirudin reagiert. Solange ein Überschuß an r-Hirudin vorhanden ist, wird die Gerinnung verhindert. Sobald das gesamte r-Hirudin von Meizothrombin neutralisiert ist, setzt die Gerinnung ein. Folglich korreliert die Plasmakonzentration von r-Hirudin mit der ECT (Pötzsch et al., 1997).

1.4.1.3 Nachteile einer Therapie mit Hirudin

In der Praxis birgt die Antikoagulation mit Hirudin einige Nachteile. Da bisher noch kein Antidot gegen Hirudin verfügbar ist, stellt die Behandlung von schweren Blutungskomplikationen ein großes Problem dar. Die einzige bisher verfügbare Möglichkeit, lebensbedrohlichen Blutungen entgegen zu wirken ist mittels Hämofiltration (Nowak et al., 1992; Riess et al., 1997). Hirudin wird zu 90 % über die Nieren eliminiert, d.h., daß die Halbwertszeit stark abhängig von der Nierenfunktion ist. Eine herabgesetzte Nierenfunktion kann deshalb sowohl Auswirkungen auf die Plasmakonzentration als auch auf die Halbwertszeit haben (Kern et al., 1999; Koster et al., 2000).

Die Überwachung mittels der APTT wird kontrovers diskutiert, da es keinen linearen Zusammenhang zwischen der APTT und der Plasmakonzentration von Hirudin gibt

(Nurmohamed et al., 1994). Darüber hinaus ist die ECT bisher noch nicht in allen Krankenhäusern verfügbar.

Aber nicht nur Heparin kann die Bildung von Antikörpern induzieren. In einer Studie von Eichler et al., wurde nachgewiesen, daß HIT-Patienten unter Hirudin-Therapie anti-Hirudin-IgG-Antikörper entwickeln können, was eine Verlängerung der APTT zur Folge haben kann und u.U. eine Dosisreduktion von Hirudin erforderlich macht (Eichler et al., 1997; Eichler et al., 2000).

1.4.2 Danaparoid-Natrium

Seit ca. fünfzehn Jahren wird das Heparinoid Danaparoid-Natrium (Orgaran) zur parenteralen Antikoagulation bei Patienten mit einer HIT eingesetzt. In zahlreichen Studien wurde die Effektivität der Antikoagulation mit Danaparoid-Natrium bei Patienten mit einer HIT untersucht (Chong et al., 1989a; Magnani, 1993; Wilde und Markham, 1997).

Danaparoid-Natrium ist eine Mischung aus Glykosaminoglykanen, die zu 84% aus Heparansulfat, zu 12% aus Dermatansulfat und zu 4% aus Chondroitinsulfat besteht (Meulemann 1992). Der antithrombotische Effekt wird über Hemmung des Faktors Xa vermittelt, während die antithrombotische Aktivität nur gering ausgeprägt ist (Meuleman et al., 1982). Die antikoagulatorische Aktivität von Danaparoid-Natrium kann nur anhand der Anti-Faktor-Xa-Konzentration mittels Danaparoid-Eichkurve überwacht werden, die oftmals nur schwer verfügbar ist (Fischer, 1999). Ferner kann die Behandlung nicht anhand der ACT oder der APTT überwacht werden, da keine lineare Korrelation zwischen den beiden Parametern und Danaparoid-Natrium besteht (Gitlin et al., 1998). Danaparoid-Natrium wird hauptsächlich über die Nieren eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit der Anti-Faktor-Xa-Aktivität beträgt schon bei gesunden Patienten 25 Stunden (Chong, 2000). Die lange Halbwertszeit muß deshalb bei Eingriffen unter Antikoagulation mit Danaparoid-Natrium, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, berücksichtigt werden (Bradbrook et al., 1987; Danhof et al., 1992). Wie bei Hirudin steht auch für Danaparoid-Natrium kein effektives Antidot zur Verfügung, so daß im Falle von Blutungskomplikationen nur mit der Gabe von geeigneten Blutprodukten reagiert werden kann (Stiekema et al., 1989). Danaparoid-Natrium kann mit HIT-Antikörpern kreuzreagieren (Chong et al.,

1989a; Magnani, 1993), was in einigen Fällen HIT-ähnliche Symptome hervorrufen kann (Tardy et al., 1998). Aufgrund der genannten Probleme wie Steuerung, Überwachung, fehlende Neutralisierungsmöglichkeiten und der langen Plasma Halbwertszeit ist Danaparoid-Natrium ein Antikoagulans der zweiten Wahl (Pötzsch et al., 1999).

1.4.3 Ancrod

Ancrod ist ein defibrinogenisierendes Schlangengift (Bell, 1997), welches ebenfalls zur Behandlung der HIT eingesetzt wurde (Demers et al., 1991; Cole und Bormanis, 1988). Inzwischen sind einige Nachteile einer Antikoagulation mit Ancrod bekannt. Es muß erstens langsam appliziert werden, da eine zu schnelle Verabreichung zu lebensbedrohlichen intravaskulären Fibrinablagerungen führen kann. Zweitens ergeben sich Schwierigkeiten in der Steuerung des Fibrinogenspiegels und drittens ist nicht sicher, welcher Fibrinogenspiegel benötigt wird, um die Fibrinbildung während des kardiopulmonalen Bypasses zu verhindern. Ancrod besitzt keine Anti-Thrombin-Aktivität. Die D-Dimer-Spiegel steigen zu Beginn der Ancrod-Gabe sogar an (Warkentin 1998).

1.4.4 Argatroban

Argatroban ist ein direkter, synthetischer Thrombininhibitor, der reversibel an Thrombin bindet und keine antifibrinolytische oder direkte antithrombozytäre Aktivität besitzt (Matsuo et al., 1992; Koide et al., 1995). Argatroban wird überwiegend über die Leber metabolisiert, so daß bei eingeschränkter Nierenfunktion die Halbwertszeit nur geringfügig verlängert ist (Matsuo et al., 1986). Bei einem dialysepflichtigen, mit Argatroban behandelten Patienten wurde eine ausgeprägte Thrombozytenaggregation beobachtet (Koide et al., 1995). Bisher liegen jedoch noch wenig Informationen über den Einsatz am Menschen während des kardiopulmonalen Bypasses vor (Übersicht bei Lewis et al., 1997).

1.5 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden zwei Verfahren zur Antikoagulation während des kardiopulmonalen Bypasses bei herzchirurgischen Patienten mit gesicherter Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT) einander gegenübergestellt und untersucht. Nach zunächst vielversprechenden Studien hinsichtlich der Antikoagulation mit Hirudin als alternatives Antikoagulans zu Heparin wurde im Verlauf immer deutlicher, daß eine Antikoagulation mit Hirudin u.U. mit massiven Blutungskomplikationen einhergehen kann. Dieses Antikoagulationsregime soll nun folgendem Verfahren gegenübergestellt werden: Antikoagulation vor und nach dem CPB mit Hirudin und Danaparoid-Natrium, aber während des CPB mit Heparin. Um thromboembolische Komplikationen zu vermeiden wird dieses Verfahren erst bei nicht mehr nachweisbarem Antikörper Titer durchgeführt. Zudem besteht nur eine kurze Reexpositionzeit während des CPB gegenüber Heparin. Im zweiten Teil der Arbeit wurde eine Zusatz-Gruppe, in der die Diagnose „HIT“ erst postoperativ gestellt worden war, ebenfalls retrospektiv untersucht. Patienten dieser Gruppe erhielten sowohl prä- als auch postoperativ Heparin. Eine Umstellung auf ein alternatives Antikoagulans erfolgte erst mehrere Tage nach der Operation.

Diese retrospektive Studie sollte Antwort auf folgende Fragen geben:

- Traten unter Hirudingabe während des CPB bei Patienten mit herzchirurgischem Eingriff intra- und postoperativ vermehrt Blutungskomplikationen auf? Wenn ja, was kann die mögliche Ursache hierfür sein?
- Kam es nach Reexposition mit Heparin während des CPB bei Patienten mit nicht mehr nachweisbarem Heparin-Antikörpertiter intra- und postoperativ zu thromboembolischen Komplikationen?
- Welche Auswirkungen hat eine zu spät diagnostizierte HIT bei Patienten, die prä- und postoperativ Heparin erhielten, im Vergleich zu den beiden vorherigen Gruppen.

2 Material und Methoden

2.1 Reagenzien

Behringwerke, Marburg:

Calciumchlorid-Lösung, 0,025 mol/l

Boehringer, Mannheim:

HPIA ELISA

Braun Melsungen, Melsungen:

Isotone Kochsalzlösung 0,9% (steril)

Hoffman-La Roche:

Liquemin N 25.000

Merck, Darmstadt:

Citronensäure

Nourypharma:

Orgaran

Nycomed Arzneimittel GmbH:

Kollagenreagenz Horm

Roth, Karlsruhe:

Kaliumchlorid (KCl); Magnesiumchlorid (MgCl);

Natriumchlorid (NaCl); Natriumhydrogencarbonat (NaHCO₃);

di-Natriumhydrogenphosphat (NaH₂PO₄); Schwefelsäure (H₂SO₄)

Sigma, Deisenhofen:

Bovines Serumalbumin (BSA), Na-Citrat; Glucose

2.2 Geräte

Becton Dickinson Labware:

Falcon 3 ml Plastikpasteurpipetten

Bender & Hohlbein Ag, Zürich:

Vortex Genie

Coulter T840:

Hämatologie-Analysator

Heidolph MR 2002:

Magnetrührer

Edmund Bühler:

Schüttler KS 10

Eppendorf:

Zentrifuge 3200

Heraeus Christ:

Zentrifuge „Difuge“

Nunc:

96 U Mikrowellplatte N 262170

Olympus CK2:

Mikroskop

SKF:

Edelstahlkugeln Durchmesser 2 mm (100 RB 2 RS 4)

SLT Labinstruments, Crailsheim:

ELISA-Reader; Modell Spectra III

2.3 Puffer und Lösungen

- ACD-Puffer

	25,0	g	Natriumcitrat
	15,0	g	Citronensäure
	20,0	g	Dextrose
ad	100,0	ml	
pH			4,5

- Waschpuffer

	8,0	g	Natriumchlorid
	0,2	g	Kaliumchlorid
	0,1	g	Natriumhydrogencarbonat
	0,05	g	Natriumhydrogenphosphat
	1,1	g	Glucose
	3,5	g	BSA
	100,0	µg	r-Hirudin
ad	100,0	ml	
pH			6,9

- Suspensionspuffer

	8,0	g	Natriumchlorid
	0,2	g	Kaliumchlorid
	0,1	g	Natriumhydrogencarbonat
	0,05	g	Natriumhydrogenphosphat
	1,1	g	Glucose
	3,5	g	BSA
	0,44	g	Calciumchlorid
	0,2	g	Magnesiumchlorid
ad	1000,0	ml	
pH			7,4

2.4 Patientenauswahl

Um operative Eingriffe mit dem CPB durchführen zu können und dabei eine Thrombenbildung an den synthetischen Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine zu vermeiden, muß eine Antikoagulation vorgenommen werden, die routinemäßig mit Heparin erfolgt (Gouault-Heilmann et al., 1983; Dreyfus et al., 1986).

Basierend auf der Erkenntnis, daß Heparin-Antikörper bei Patienten mit einer HIT 100 Tage nach Heparin-Gabe nicht mehr nachweisbar sind (Warkentin, 1998a) und bei einem erneuten Kontakt mit Heparin nach frühestens drei Tagen auftreten (Molli-son et al., 1993), wurden HIT-Patienten nach strenger Indikationsstellung erstmals wieder während der Zeit des kardiopulmonalen Bypass (CPB) mit Heparin anstelle von Hirudin antikoaguliert. Diese Studie umfaßt herzchirurgische Patienten mit gesicherter HIT aus insgesamt zwölf Herzzentren in Deutschland und der Schweiz und wurde Anfang 1999 in Bad Nauheim gestartet. Die Vorgehensweise wurde deshalb gewählt, da eine Antikoagulation von Patienten mit Hirudin in einigen Fällen zu schweren und zum Teil lebensgefährlichen Blutungen führte (Koster et al., 2000; Christiansen et al., 2000).

In dieser retrospektiven Studie handelt es sich bei dem zu untersuchenden Kollektiv um herzchirurgische Patienten. Präoperativ bestand der dringende Verdacht auf eine HIT. Diese wurde im Heparin/Plättchenfaktor 4-Enzymimmunoassay (HPIA-ELISA) und Heparin-induced Platelet Activation (HIPA)-Test bestätigt. Bei dem zu untersuchenden Kollektiv erfolgte ein kardiochirurgischer Eingriff mit kardiopulmonalem Bypass (CPB). Dieses Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt:

1. Sechzehn Patienten mit einer HIT, die während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) mit Hirudin antikoaguliert wurden und kein Heparin erhielten (Im Folgenden als Hirudin-Gruppe bezeichnet).

Das Antikoagulationsschema wurde zuvor in Dosisfindungsstudien erstellt.

2. Acht Patienten mit einer HIT, die während der Operation Heparin erhielten, prä- und postoperativ jedoch auf ein alternatives Antikoagulans umgestellt wurden. Die Heparinexposition erfolgte nur während der extrakorporalen Zirkulation und bei

nicht mehr nachweisbarem Antikörpertiter (Im Folgenden als Heparin-Gruppe bezeichnet).

Diese zwei Patientengruppen ergaben sich nach den oben genannten Kriterien im Zeitraum von Anfang 1999 bis April 2001. Die Heparin-Gruppe umfaßte acht, die Hirudin-Gruppe sechzehn Patienten.

3. Als eine zusätzliche Gruppe wurden Patienten untersucht, bei denen die Diagnose HIT erst im postoperativen Verlauf gestellt wurde (Im Folgenden als Zusatz-Gruppe bezeichnet). Die Antikoagulation erfolgte intraoperativ mit Heparin, postoperativ ebenfalls mit Heparin und erst nach Diagnosestellung einer HIT mit einem alternativen Antikoagulans. Diese Gruppe umfaßte neun Patienten.

In der folgenden Abbildung 1 sind die drei Gruppen zur besseren Veranschaulichung als Flußdiagramm dargestellt:

Herzchirurgischer Eingriff notwendig

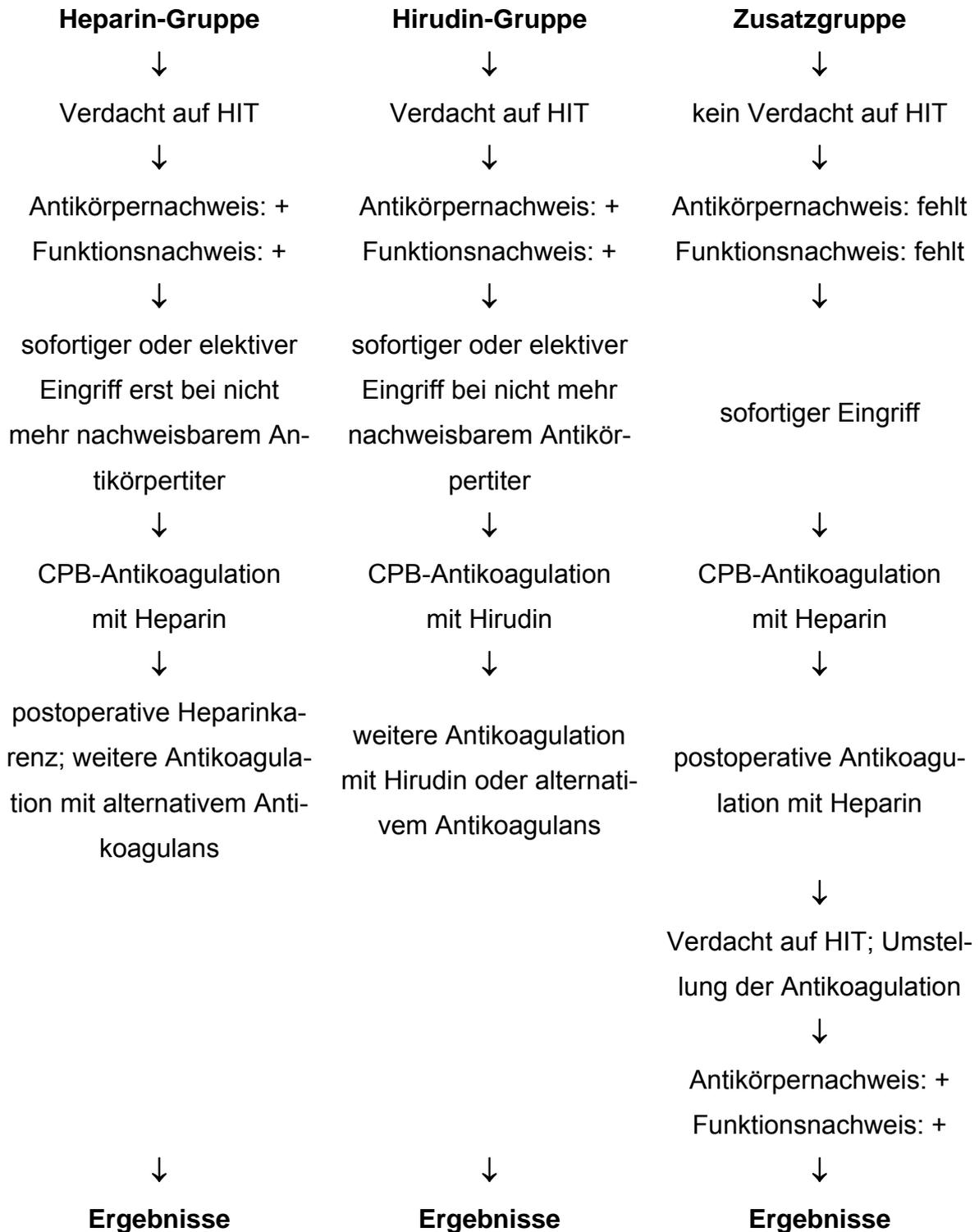


Abb.1: Flußdiagramm Antikoagulationsregime

2.5 Definition der Zielkriterien

Um die Wirksamkeit oder das Versagen der Therapie mit Heparin oder Hirudin bei Patienten mit einer HIT während und nach einem herzchirurgischen Eingriff mit CPB in dieser Studie zu veranschaulichen, wurden Zielkriterien festgelegt. Alle unerwünschten- und schwerwiegenden Ereignisse, die im Rahmen der Studie auftraten, wurden dokumentiert. Dazu zählten:

- dauerhafte oder deutliche Behinderungen bzw. Gefährdung
- erneute oder verlängerte stationäre Behandlung
- lebensbedrohliche Situationen oder tödliche Verläufe

Daraus ergaben sich folgende Zielkriterien:

1. Die Anzahl der Patienten welche intra- und postoperativ thromboembolische Komplikationen entwickelten.
2. Die Anzahl der Patienten mit Blutungen im intra- und postoperativen Verlauf.
3. Die Anzahl der Patienten mit weiteren Komplikationen im Verlauf der Therapie.

1. Thrombenbildung

Das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen galt dann als gesichert, wenn nach einer umfassenden klinischen Untersuchung (Anamnese, Inspektion, Palpation, Funktionstest) und einer entweder nicht-invasiven apparativen Diagnostik (Laborchemie, Doppler-Sonographie, Untersuchungsverfahren, Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel) oder einer invasiven Diagnostik (Phlebographie) ein positiver Befund vorlag (Debus et al., 1999).

2. Blutungen

Sofern verfügbar, wurde der peri- und postoperative Blutverlust dokumentiert. Da dieser jedoch nicht mehr bei allen Patienten in den Akten nachvollziehbar war, gilt die Anzahl der verabreichten Blutpräparate als Maß für den Blutverlust. In dieser Studie wurden die Erythrozytenkonzentrate in ml angegeben, da teilweise unterschiedliche Angaben bezüglich der Menge eines Erythrozytenkonzentrates bestanden. Standardmenge für ein Erythrozytenkonzentrat und für Fresh Frozen Plasma waren 300 ml. Unter dem Begriff „schwere Blutung“ wurden folgende Blutungen zusammengefaßt: Blutungen mit hämodynamischer Beeinträchtigung und einem Transfusionsbedarf von mindestens vier Bluttransfusionen, Blutungen die einen nachfolgenden ope-

rativen Eingriff notwendig machen, intrakranielle Blutungen und Blutungen mit Todesfolge. Eine mäßige Blutung ist in dieser Studie definiert als eine Blutung ohne gestörte Hämodynamik, die zwei bis drei Transfusionen erforderlich macht. Eine leichte Blutung ist definiert als Blutung, die entweder nur eine Blutkonserve oder keine Bluttransfusionen erfordert.

Im Verlauf der Behandlung waren folgende Gesichtspunkte von Interesse:

- Der Zeitpunkt des Auftretens von Thrombozytopenien oder thromboembolischen Komplikationen nach Verabreichung des Medikamentes.
- Der Zeitpunkt des Auftretens von Blutungen, deren Dauer und die Menge an verabreichten Blutkonserven.
- Die jeweils dazugehörigen Laborwerte und deren Verlauf (Verlauf der Thrombozytenzahl, Hämoglobin, etc.)

2.6 Testverfahren zum Nachweis einer HIT II

Die immunologisch verursachte HIT ist charakterisiert durch einen Abfall der Thrombozytenzahl von 50% gegenüber dem Ausgangswert. Häufig liegen die Werte zwischen 30.000-60.000/ μ l. Dabei ist der relative Abfall der Thrombozytenzahl wichtiger als der absolute. Eine wesentliche Säule der Diagnostik stellt somit die Beobachtung des Verlaufes der Thrombozytenzahl dar (Kroll und Schafer, 1989). Eine Kontrolle der Thrombozytenzahl erfolgte bei Patienten mit einer Heparinantikoagulation vor Beginn der Therapie und in regelmäßigen Abständen am ersten-, vierten- und zehnten postoperativen Tag. In der Hirudin-Gruppe wurden drei unmittelbare postoperative Kontrollen hinzugefügt.

Nach klinischen Kriterien ist die HIT oftmals schwer von anderen Ursachen einer Thrombozytopenie wie z.B. der Sepsis abzugrenzen, in deren Verlauf es wie bei der HIT zu einem Abfall der Thrombozytenzahl kommt. Bei Auftreten von Gefäßverschlüssen müssen differentialdiagnostisch weitere Ursachen berücksichtigt werden, wie z.B. ein AT-Mangel, etc. (Debus et al., 1999). In solchen Fällen ist deshalb die Labordiagnostik wichtig, da eine richtige Diagnose für den weiteren Therapieverlauf entscheidend ist.

Zur Sicherung der Diagnose einer HIT werden zwei Testverfahren durchgeführt, die unter 2.6.1 und 2.6.2 erläutert sind (Greinacher et al., 1994a; Greinacher und Eichler, 1995).

2.6.1 Heparin/Plättchenfaktor 4-Enzymimmunoassay HPIA–ELISA (modifiziert nach Arbeitsanweisungen des Herstellers)

Prinzip der Untersuchungsmethode:

Zunächst wurden auf einer Mikrotiterplatte die Vertiefungen mit einem Komplex aus Plättchenfaktor 4 (PF4) und Heparin in einem stöchiometrischen Verhältnis beschichtet. Im ersten Inkubationsschritt wurde das Immunglobulin G (IgG) aus den Patientenproben an das angebotene Antigen gebunden. Es folgte ein Waschschrift, zur Entfernung unspezifischer Antikörper und Proteine. Um gebundene Antikörper nachzuweisen, erfolgte eine erneute Inkubation von enzymmarkiertem anti-human-Immunglobulin der Klassen IgG, IgA, IgM. Diese Antikörper konnten mittels einer Substratreaktion mit Farbentwicklung nachgewiesen werden. Da neben PF4 auch andere Proteine an Heparin binden können und PF4/Heparin-Komplexe nur in ca. 80% der Fälle das tatsächliche Antigen darstellen, liegt die Sensitivität des Testes bei ca. 80%.

Durchführung:

- Alle Proben und Reagenzien wurden vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur gebracht.
- Eingesetzt wurden 500 µl venöses, plättchenarmes Serum.
- Zur Herstellung einer Waschlösung erfolgte eine Verdünnung des Konzentrates im Verhältnis 1:20 mit bidestilliertem Wasser.
- Herstellung der Reagenzien:
 - o Eine Flasche Immunkonjugat (Ziege anti-human IgG, IgA, IgM Peroxidase (POD) markiert) wurde in 2 ml Verdünnungspuffer gelöst.
 - o Zur Herstellung der Substratlösung wurde eine Orthophenylendiamin (OPD)-Tablette und eine Urea-Peroxid-Tablette in 4 ml bidestilliertem Wasser gelöst.
 - o Die Patientenprobe (Plasma, Serum) wurde im Verhältnis 1:101 mit Verdünnungspuffer verdünnt.
- Es folgte eine Inkubation der Mikrotiterplatte für 30 min bei Raumtemperatur.

- Anschließend wurde die Lösung fünf Mal mit 200 µl Waschpuffer/Vertiefung gewaschen.
- Es erfolgte eine erneute Inkubation der Mikrotiterplatte für 30 min bei Raumtemperatur.
- 200 µl Immunkonjugat/Vertiefung wurden hinzugegeben.
- Die Lösung erneut mit 200 µl Waschpuffer fünf Mal gewaschen.
- Dann 200 µl Substratlösung/Vertiefung hinzugegeben.
- Die Mikrotiterplatte wurde für exakt 5 min bei Raumtemperatur (ohne Schüttler) im Dunkeln entwickelt.
- Danach 50 µl 3 M H₂SO₄/Vertiefung als Stopplösung hinzugegeben und eine Messung der Mikrotiterplatte bei 492 nm durchgeführt.

Normwerte und Referenzbereiche:

20 Patientenproben, die im ELISA und HIPA-Test positiv waren und die klinisch keine gesicherte HIT hatten, wurden gepoolt und das Serum als Kontrollserum eingesetzt. Aus diesem Serum wurde eine Verdünnungsreihe durch konsekutives Verdünnen festgelegt. Somit war eine Standardisierung gegeben. Die Konzentration dieses Ak-Gemisches wurde mit 200 U/ml festgelegt.

Der Test wurde an 50 gesunden Blutspendern und 100 HIT-positiven Seren evaluiert. Als Cutoff-Wert galt der Mittelwert zwischen dem tatsächlichen ermittelten 2 S Bereich des HIT-ELISA (17 U/ml) bei 50 gesunden Blutspendern und dem niedrigsten ELISA-Meßwert, der von 100 HIT-positiven Proben ermittelt wurde (45 U/ml).

Es galten folgende Normwerte:

- > 30 U/ml positiv
- < 30 U/ml negativ

Befundinterpretation:

Wenn die Patientenprobe oberhalb des Grenzwertes von 30 Units lag, wurde der Verdacht auf eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie gestellt. An den Screeningtest wurde bei positivem Ergebnis der HIPA-Bestätigungstest angeschlossen.

2.6.2 Heparin-induced Platelet Activation-Test (HIPA)–Test (modifiziert nach Arbeitsanweisungen des Herstellers)

Der HIPA-Test ist ein funktioneller Test zum Nachweis von HIT-Antikörpern, welche Plättchen aktivieren. Eine Durchführung erfolgte bei positivem Testergebnis des HIT-ELISA (> 30 U/ml).

Prinzip der Untersuchungsmethode:

Von vier gesunden Spendern wurden gewaschene Thrombozyten mit inaktiviertem Patientenserum in Abwesenheit und in Anwesenheit von verschiedenen Heparinen inkubiert und visuell im Mikroskop ausgewertet. Um das Patientenserum zu inaktivieren, mußte es zunächst 45 Minuten auf 56°C erhitzt werden. Dabei wurde Komplement inaktiviert, während die Antikörper noch Bindungsfähigkeit besaßen. Man ging davon aus, daß HIT-spezifische Antikörper vorlagen, wenn bei einer definierten Heparinkonzentration die Thrombozyten im ersten Ansatz mit Heparin aggregierten und die Aggregation durch hohe Konzentrationen von Heparin überspielt werden konnte, im zweiten Ansatz ohne Heparin jedoch keine Aggregation stattfand.

Gleichzeitig konnte eine mögliche Kreuzreaktivität auf das Heparinoid Organ getestet werden. Die Positivkontrolle wurde mit Kollagen und einem bekannten positiven Kontrollserum durchgeführt.

Durchführung:

- Eingesetzt wurden 500 µl venöses Citrat-Plasma, das im kommerziell erhältlichen Testkit untersucht wurde.
- Nach der Blutentnahme erfolgte eine Zentrifugation der Zitratprobe innerhalb von 60 min.
- Buffy coats wurden von gesunden Blutspendern, die kein ASS eingenommen hatten, aus der Blutbank bereitgestellt. Es erfolgte eine Verdünnung der Buffy coats im Verhältnis 5:1 mit 0,9% NaCl und 15 minütige Zentrifugation bei 1:200 rpm (200 g).
- Plättchenreiches Plasma wurde mit der Plastikpasteurpipette abgenommen und im Verhältnis 1:10 mit ACD Puffer verdünnt.
- Die Suspension im Folgenden 5 min bei 2.500 rpm (1.000 g in "Difuge") zentrifugiert, der Überstand vorsichtig abgegossen.

- Das abgesetzte Zellgemisch wurde in 10 ml Waschpuffer resuspendiert und bei 37°C 15 min im Wasserbad inkubiert.
- Die Suspension anschließend 5 min bei 2.500 rpm abzentrifugiert.
- Der Überstand wurde verworfen und das abgesetzte Zellgemisch in 2-5 ml Suspensionspuffer vorsichtig resuspendiert.
- Die Thrombozytenanzahl wurde am Hämatologie Analysator ermittelt und auf 300.000/ μ l mit Suspensionspuffer eingestellt.
- Es folgte eine Inkubation der Thrombozytensuspension bei 37° für 45 min
- und Beschichtung der Mikrotiterplatte mit zwei Kugeln/Vertiefung.
- Das Pipettierschema pro Vertiefung lautete:
 - o 75 μ l Thrombozyten-Suspension
 - o 20 μ l inaktiviertes Serum
 - o 10 μ l Reagenz (Suspensionspuffer, Liquemin®, Orgaran® oder Kollagen)

Tab. 2: Probenbelegung

	Puffer	Liquemin 2,1 U/ml 10 μ l	Liquemin 1050 U/ml 10 μ l	Orgaran 2,1 U/ml 10 μ l	Positiv Kontrolle mit Kol- lagen 40 μ g/ml 10 μ l	Positiv Kontrolle mit Kon- troll-Serum + Liquemin 2,1 U/ml
Spender # 1						
Spender # 2						
Spender # 3						
Spender # 4						

- Die Mikrotiterplatte wurde auf einem Magnetrührer 45 min bei einer Geschwindigkeit von 250 rpm bei Raumtemperatur inkubiert.

Qualitätskontrolle und Auswertung:

- Das Ergebnis wurde unter dem Mikroskop abgelesen.
- Folgende Punkte mussten gewährleistet sein, damit die Patientendaten freigegeben werden konnten:
 - o Die positive Kontrolle (HIT-positive Patientenprobe) mußte eine Aggregation der Plättchen bei allen Spenderthrombozyten auslösen.
 - o Bei jedem Spender mußte eine Thrombozytenaggregation mit Kollagen ausgelöst werden.
 - o Die Untersuchungsreihe, die mit diesem Testspender erfolgte, mußte verworfen werden, wenn keine Aggregation stattgefunden hatte.

2.6.3 Diagnostischer Algorithmus

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer HIT wurde zunächst der HPIA-ELISA durchgeführt. Erwies sich dieser als positiv oder bestand der dringende Verdacht auf eine HIT trotz negativem Testergebnis, schloß sich der HIPA-Test an.

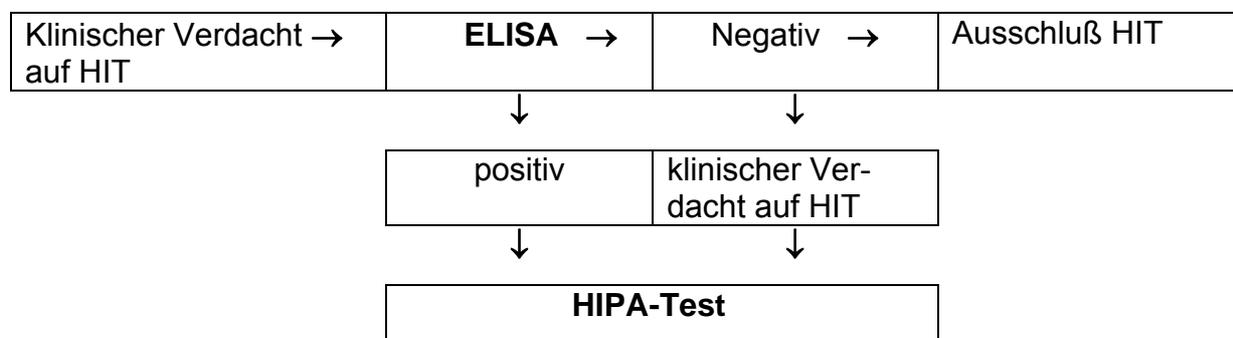


Abb. 2: Vorgehen bei Verdacht auf eine HIT

2.7 Therapieplan

2.7.1 Antikoagulation mit Hirudin

Eine wichtige Voraussetzung zur Durchführung der Antikoagulation mit Hirudin ist ein individuelles und einfach zu handhabendes System zur Dosierungssteuerung, da sich in einigen klinischen Studien zeigte, daß trotz Anpassung der Hirudindosis an das Körpergewicht, der Hirudin-Plasmaspiegel hohen individuellen Schwankungen unterliegt (Koza et al., 1993; Verstraete et al., 1993). Ein starres Dosierungsprotokoll birgt hohe Risiken einer inadäquaten Antikoagulation, wie thromboembolische Komplikationen oder starke Blutungen durch Überdosierung von Hirudin. Des Weiteren besteht ein Akkumulationsrisiko schon bei geringer Nierenfunktionseinschränkung (Nowak et al., 1991).

Im folgenden Protokoll ist ein Dosierungsschema für die Antikoagulation mit Hirudin bei herzchirurgischen Eingriffen dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass die Empfehlung aus den Erfahrungen im Tiermodell als auch später anhand von Patientenstudien entwickelt wurden. Die Behringwerke, Marburg, initiierten eine Studie, in der herzchirurgische Patienten während des CPB mit immunologisch nachgewiesener HIT mit Hirudin behandelt wurden (Riess, 1997).

Ein vorläufiges Dosierungsschema wurde anhand der Patientenstudien ausgearbeitet und wird im folgenden Abschnitt beschrieben (Poetzsch und Madlener 1999a und 2000):

Präoperative Phase:

- Erstellen einer individuellen Eichkurve aus Patientenblut

Vor CPB-Start: angestrebter Hirudinspiegel: 3,0-5,0 µg/ml

- Priming der HLM: 0,2 mg/kg KG
- i.v. Bolus ca.10 min vor CPB-Start: 0,25 mg/kg KG
- Start der Hirudin-Dauerinfusion (50 mg/50 ml) Infusionsgeschwindigkeit:
0,5 ml/min
- Kontrolle der ECT nach einfacher Kreislaufzeit:
r-Hirudinspiegel > 3 µg/ml CPB-Start möglich
r-Hirudinspiegel < 2 µg/ml CPB-Start nicht möglich

Perfusionsgeschwindigkeit erhöhen auf 60 ml/h,
erneute ECT-Kontrolle nach 5 min

Während CPB: angestrebter Hirudinspiegel: 3,5 - 5,0 µg/ml

- ECT-Kontrolle alle 15 min
- r-Hirudinspiegel > 4,5 µg/ml Perfusorgeschwindigkeit reduzieren um 10 ml/h
- r-Hirudinspiegel 3,5 - 4,5 µg/ml keine Änderung der Perfusionsgeschwindigkeit
- r-Hirudinspiegel < 3,5 µg/ml Perfusorgeschwindigkeit erhöhen um 10 ml/h

30 min vor CPB-Ende: angestrebter Hirudinspiegel: 2,5 - 3,5 µg/ml

- ECT-Kontrolle alle 5-10 min
- schrittweise Reduktion der Infusion um 5 ml/h

Direkt nach CPB-Ende:

- Gabe von 5 mg r-Hirudin in die rezirkulierende HLM.
- Retransfusion von Maschinenblut nur über Cellsafer möglich.

Nach diesem Protokoll wurden die Patienten aus dieser Studie während des CPB antikoaguliert.

2.7.2 Antikoagulation mit Heparin

Zur Antikoagulation während des kardiopulmonalen Bypasses wird in der Regel Heparin im Hochdosisbereich verwendet. Die Überwachung des Plasmaspiegels von unfraktioniertem Heparin erfolgt durch Bestimmung der Activated Clotting Time (ACT), einem Verfahren, das 1966 von Hattersley eingeführt wurde (Hattersley, 1966). Die meisten Zentren richten sich nach einem Heparin/Protamin-Protokoll, ähnlich dem folgenden (Taylor, 1992):

- Erste Heparindosis: 300 U/kg Körpergewicht (KG)
- ACT-Zielbereich: über 400 sek. während CPB
- Antagonisierungsdosis: 0,75-1,5 mg Protamin/100 U
der anfänglichen Heparindosis

In dieser Studie wurden alle Patienten der Heparin-Gruppe nach dem oben genannten Schema in insgesamt zwölf verschiedenen Herzzentren in Deutschland und der Schweiz während des CPB antikoaguliert. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde Protamin als Antidot verabreicht. Postoperativ erfolgte eine Heparinkarenz, so daß zur weiteren Therapie alternative Antikoagulantien angewandt wurden.

2.8 Untersuchte Parameter

Für die drei Gruppen wurden Beobachtungsbögen erstellt, die sich nur in wenigen Punkten voneinander unterscheiden. Der Fragebogen enthält sowohl offene, als auch geschlossene Anteile und erfaßt anhand der Patientenakten folgende, für die Studie wichtige Daten:

1. Patientenstammdaten:

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Diagnose
- Art des Eingriffes
- Zeitpunkt der HIT-Diagnostik

2. Hämostaseologische Medikation:

- Prä-, intra- und postoperative hämostaseologische Medikation: (Hirudin, Heparin/LMW-Heparin, ASS, Danaparoid-Natrium, Phenprocoumon, sonstige Antikoagulantien)
- Heparinisierungsschema intraoperativ (Heparin-und Zusatzgruppe)

3. Herzchirurgischer Eingriff:

- Abklemmzeiten
- Maschinenzeiten
- Flußindex
- Blutverlust

4. Klinischer Verlauf:

- Blutungskomplikationen intraoperativ:
Erythrozytenkonzentrat (EK), Thrombozytenkonzentrat (TK), Fresh Frozen Plasma (FFP), Gerinnungsfaktoren (GF)
- Postoperative Blutungskomplikationen:
Erythrozytenkonzentrat (EK), Thrombozytenkonzentrat (TK), Fresh Frozen Plasma (FFP), Gerinnungsfaktoren (GF)
- Thromboembolische Komplikationen
- Sonstige Auffälligkeiten
- Operationsbericht

5. Laborbefunde:

- Blutbild: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten
- Gerinnung: APTT, Quick/INR
- Leberwerte: Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), γ -Glutamyl-Transpeptidase (γ GT), Bilirubin
- Nierenfunktion: Kreatinin, Creatinkinase (CK), Harnstoff

Die Laborwerte wurden in der Heparin- und Zusatzgruppe präoperativ, am ersten-, vierten- und zehnten postoperativen Tag erhoben. In der Hirudin-Gruppe wurden zusätzlich noch wegen des erhöhten Blutungsrisikos drei unmittelbare postoperative Kontrollen hinzugefügt. (Originalbogen im Anhang)

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative Daten

Die Untersuchungsergebnisse der Hirudin-, Heparin- und Zusatz-Gruppe wurden in Kapitel 3 zusammengetragen, die Hirudin- und Heparin-Gruppe einander gegenübergestellt und im Hinblick auf prä-, peri- und postoperative Daten untersucht. Die Ergebnisse der Zusatz-Gruppe erfolgen getrennt davon in einem Abschnitt am Ende dieses Kapitels.

3.1.1 Geschlecht

Die Verteilung der Geschlechter war in beiden Gruppen ausgeglichen. In der Hirudin-Gruppe befanden sich sieben weibliche und neun männliche Patienten, in der Heparin-Gruppe drei weibliche und fünf männliche Patienten.

3.1.2 Alter

In Bezug auf das Alter ergaben sich folgende Werte, die in der nachfolgenden Abbildung 3 dargestellt sind: In der **Hirudin-Gruppe** lag der Altersdurchschnitt bei $66,6 \pm 7,8$ Jahren, in der **Heparin-Gruppe** bei $69,5 \pm 13,7$ Jahren.

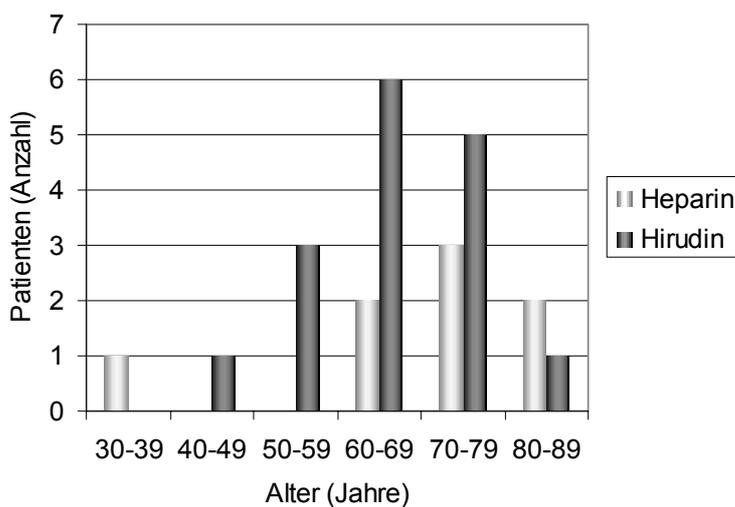


Abb. 3: Altersverteilung der Heparin- und Hirudin-Gruppe

Alle Patienten hatten in ihrer Anamnese eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT), die im Heparin/Plättchenfaktor 4-Enzymimmunoassay (HPIA–ELISA) und Heparin-induced Platelet Activation (HIPA)-Test bestätigt wurde.

3.1.3 Operationsindikation

In der **Hirudin-Gruppe** war als Operationsindikation bei sieben Patienten eine koronare Herzkrankheit (KHK) angegeben, bei einem Patienten eine KHK und ein kombiniertes Aortenklappenitium, bei einem weiteren Patienten ein Aortenklappenitium und bei drei Patienten ein kombiniertes Aortenklappenitium als Operationsindikation angegeben. Des weiteren befanden sich in dieser Gruppe zwei Patienten mit zwei Klappenitien in der Anamnese und zwei Patienten mit einer schweren chronischen Herzinsuffizienz als Folge einer ischämischen Kardiomyopathie bei koronarer Herzkrankheit bzw. Z.n. dreimaliger Reanimation wegen Vorwärtsversagen.

In der **Heparin-Gruppe** war die koronare Herzkrankheit als Operationsindikation mit drei von acht Patienten ebenfalls am häufigsten vertreten, gefolgt von zwei Patienten mit einem Aortenklappenitium. Bei einem Patienten war ein kombiniertes Aortenklappenitium, bei einem weiteren eine koronare Herzkrankheit in Kombination mit einem Aortenklappenitium als Operationsindikation angegeben und ein dritter hatte zwei Klappenitien in seiner Anamnese.

Als Operationsindikation ergaben sich in der Hirudin- und Heparin-Gruppe folgende Erkrankungen, die nachfolgend in Tabelle 3 und Abbildung 4 dargestellt sind:

Tab. 3: Verteilung der Operationsindikationen für einen herzchirurgischen Eingriff in der Heparin- und Hirudin-Gruppe. KHK = Koronare Herzkrankheit;

Patienten/Operation	Heparin-Gruppe n=8	Hirudin-Gruppe n=16
Koronare Herzkrankheit	3	7
Koronare Herzkrankheit + Klappenvitium	1	1
Klappenvitium	2	1
Kombiniertes Klappenvitium	1	3
2 Klappenvitien	1	2
Schwere chronische Herzinsuffizienz	0	2

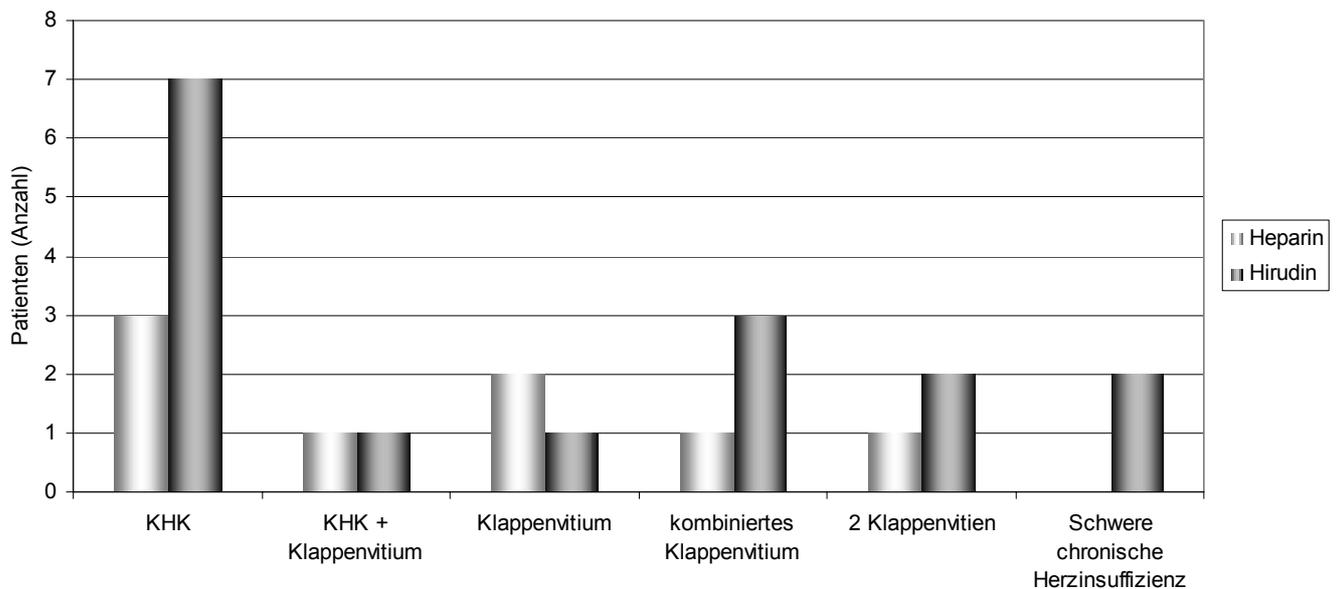


Abb. 4: Verteilung der Operationsindikationen dargestellt in der Heparin- und Hirudin-Gruppe KHK = koronare Herzkrankheit.

3.1.4 Art des Eingriffes

Bei allen Patienten erfolgte ein herzchirurgischer Eingriff mit kardiopulmonalem Bypass (CPB). Wie aus Tabelle 4 und Abbildung 5 ersichtlich, wurden in den jeweiligen Gruppen folgende Eingriffe durchgeführt:

In der **Hirudin-Gruppe** erfolgten sieben koronare Bypass-Operationen, vier Patienten erhielten einen einfachen Klappenersatz (Aortenklappenersatz und einen Aorten-

klappenwechsel nach Ringabszess). Ein zweifacher Klappenersatz wurde bei zwei Patienten vorgenommen (Aortenklappen- und Mitralklappenersatz und Mitralklappenersatz und Trikuspidalplastik). Ein Patient erhielt sowohl einen Klappenersatz (Aortenklappenersatz) als auch einen koronaren Bypass und bei zwei weiteren Patienten erfolgte eine orthotope Herztransplantation (HTX).

In der **Heparin-Gruppe** erhielten drei von acht Patienten eine koronare Bypass-Operation, drei Patienten einen einfachen Klappenersatz (Aortenklappenersatz), ein Patient einen zweifachen Klappenersatz (Mitralklappenersatz und Aortenklappenwechsel) und bei einem weiteren Patienten wurde sowohl ein Klappenersatz (Aortenklappenersatz) als auch ein koronarer Bypass durchgeführt.

Tab. 4: Verteilung der Art des Eingriffes in der Heparin- und Hirudin-Gruppe

Patienten/Operation	Heparin-Gruppe n=8	Hirudin-Gruppe n=16
Koronarer Bypass	3	7
Klappenersatz einfach	3	4
Klappenersatz zweifach	1	2
Koronarer Bypass und Klappenersatz	1	1
Herztransplantation	0	2

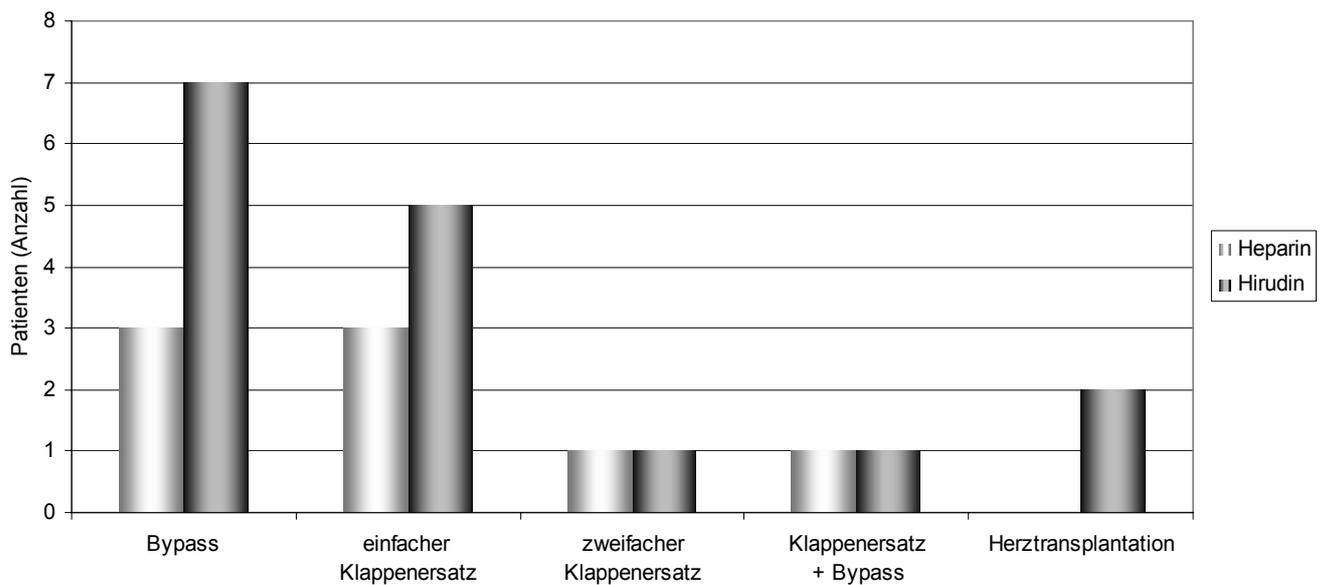


Abb. 5: Verteilung der Art des Eingriffes dargestellt in der Heparin- und Hirudin-Gruppe

3.1.5 Risikofaktoren

In der **Hirudin-Gruppe** befanden sich fünf Patienten mit Diabetes mellitus und zwei Patienten mit einer Niereninsuffizienz, davon eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Insgesamt waren in der Anamnese dieser Patientengruppe folgende Erkrankungen vertreten: eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Zustand nach (Z.n.) akutem thrombotischer Verschluss der Aorta abdominalis (Leriche-Syndrom) mit Z.n. Embolektomie, Z.n. tiefer Beckenvenenthrombose, Z.n. Femoralisthrombose rechts, Z.n. apoplektischem Insult, Z.n. gastrointestinaler Blutung, Z.n. Hemicolectomie, Z.n. Rhabdomyolyse und eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

In der **Heparin-Gruppe** litt ein Patient an Diabetes mellitus Typ II, zwei Patienten an einer Niereninsuffizienz. Ein Patient hatte eine systemische Erkrankung mit mikroskopischer Panarteriitis mit Nieren und Lungenbeteiligung. Zwei Patienten hatten im Vorfeld der Operation einen Hirninfarkt erlitten. An sonstigen Erkrankungen waren in dieser Gruppe vertreten: ein Ventrikelseitenwandaneurysma, Z.n. Spinaliomexcision an der rechten Gesichtshälfte, Z.n. Ulcus Dieulafoy subkardial, Z.n. lateraler Bauchwandhernie, Barrett Oesophagus, Z.n. Varizen Operation am Bein, Stauungspneumonie und eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COLD). Die präoperativen

Daten der Heparin- und Hirudin-Gruppe sind als Gesamtübersicht mit den jeweiligen Patientendaten nochmals in Tabellen im Anhang zusammengefaßt.

3.2 Hämostaseologische Medikation

3.2.1 Antikoagulationsregime der Hirudin-Gruppe

Präoperativ verlief die Antikoagulation nach einem ähnlichen Schema wie in der Heparin-Gruppe. Bei Verdacht auf eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie wurde Heparin abgesetzt und mit einem alternativen Antikoagulans therapiert oder ein Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) eingesetzt. Wenn der Befund des HIPA-Tests positiv ausfiel, erhielten die Patienten während der Operation Lepirudin, ein rekombinantes Hirudin. Postoperativ wurde entweder mit Lepirudin weiter antikoaguliert oder später auf eine orale Antikoagulation umgestellt.

Die präoperative Antikoagulation fiel in dieser Gruppe ganz unterschiedlich aus. Drei Patienten erhielten Lepirudin (Patienten 8, 11, 13), ein Patient erhielt zuerst Danaparoid-Natrium, nach Feststellung einer Kreuzreaktion wurde auf Lepirudin umgestellt (Patient 16). Drei weitere erhielten Danaparoid-Natrium (Patienten 2, 9, 14). Zwei Patienten wurden mit Phenprocoumon antikoaguliert (Patienten 4 und 12), ein Patient erhielt Lepirudin und Acetylsalicylsäure (Patient 7) und ein weiterer nur Acetylsalicylsäure (Patient 6). Bei fünf Patienten wurde kein präoperatives Antikoagulans angegeben (Patienten 1, 3, 5, 10, 15).

Während der Operation wurden alle Patienten mit Lepirudin antikoaguliert. Postoperativ erhielt ein Patient Lepirudin (Patient 15), sieben Patienten (Patienten 3, 4, 8, 9, 10, 11, 13) Lepirudin und wurden dann auf Phenprocoumon eingestellt, zwei Patienten (Patienten 1 und 5) Lepirudin und Acetylsalicylsäure und ein Patient nur Acetylsalicylsäure (Patient 6). Zwei Patienten (Patienten 2 und 14) erhielten Danaparoid-Natrium und Acetylsalicylsäure und ein Patient (Patient 7) Phenprocoumon und Acetylsalicylsäure. Ein Patient wurde mit Phenprocoumon (Patient 12) eingestellt und bei einem weiteren Patienten (Patient 16) war keine postoperative Antikoagulation angegeben

3.2.2 Antikoagulationsregime der Heparin-Gruppe

In der Heparin-Gruppe wurde bei Verdacht auf eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie präoperativ zunächst auf ein alternatives Antikoagulans umgestellt, bis die Diagnose „HIT positiv“ mittels des HIT-ELISA und HIPA-Tests bestätigt werden konnte. Daraufhin wurde abgewartet, bis sich der Antikörpertiter wieder gesenkt hatte. Bei nicht mehr nachweisbarem Antikörpertiter erfolgte die Operation. Während der extrakorporalen Zirkulation erhielten die Patienten Heparin und bei Beendigung Protaminsulfat zur Antagonisierung. Nach dem Abgang von der Herz-Lungen-Maschine wurde eine erneute Heparinexposition strikt vermieden. Postoperativ erhielt der Patient ein „alternatives“ Antikoagulans.

In dieser Gruppe wurden sechs von acht Patienten (Patienten 1, 3, 4, 6, 7) präoperativ mit Lepirudin antikoaguliert. Bei einem dieser sechs Patienten (Patient 2) wurde die Therapie zunächst mit Danaparoid-Natrium begonnen und im weiteren Verlauf auf Lepirudin umgestellt. Die übrigen zwei Patienten erhielten jeweils Danaparoid-Natrium (Patient 8) und einer zusätzlich Phenprocoumon (Patient 5).

Postoperativ erhielten vier Patienten (Patienten 1, 4, 5, 6) Lepirudin und anschließend Phenprocoumon, darunter einer zusätzlich Acetylsalicylsäure (Patient 2). Ein Patient (Patient 3) wurde nur mit Acetylsalicylsäure antiaggregatorisch behandelt, ein weiterer erhielt Danaparoid-Natrium und Phenprocoumon (Patient 8) und ein Patient (Patient 7) Phenprocoumon.

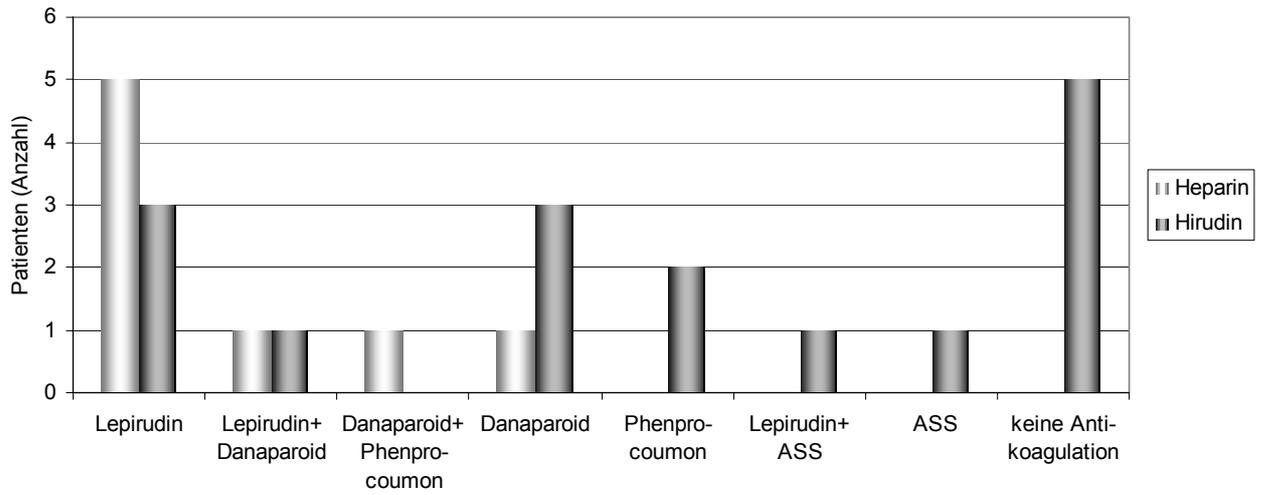


Abb. 6: Präoperatives Antikoagulationsregime dargestellt in der Heparin- und Hirudin-Gruppe

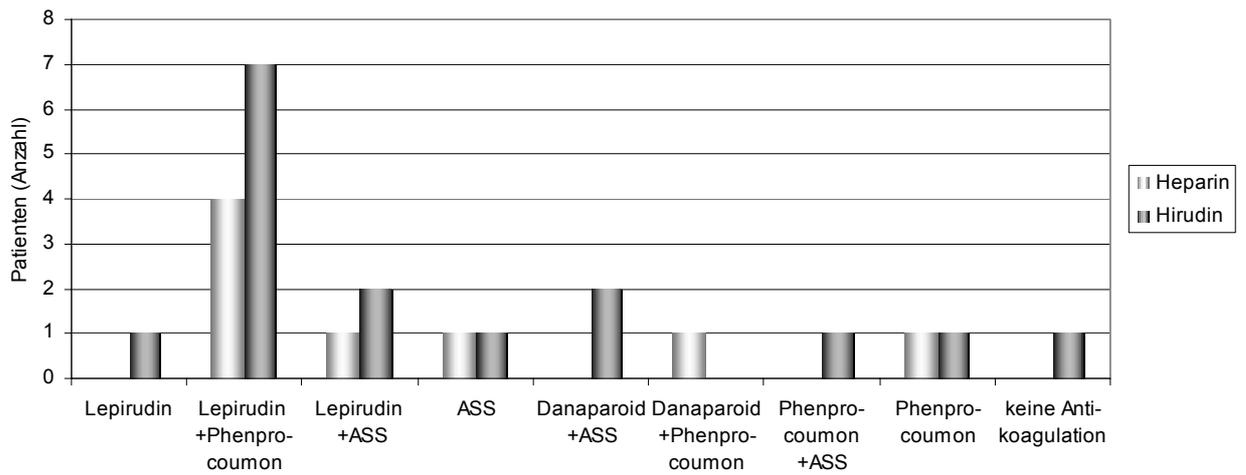


Abb. 7: Postoperatives Antikoagulationsregime dargestellt in der Heparin- und Hirudin-Gruppe

3.3 Herzchirurgischer Eingriff

3.3.1 Kardiopulmonaler Bypass

Bei allen Patienten erfolgte ein herzchirurgischer Eingriff mit kardiopulmonalem Bypass (CPB). In der **Hirudin-Gruppe** dauerten die Eingriffe im Schnitt etwas länger als in der Heparin-Gruppe. Die Aortenabklemmzeit betrug in dieser Gruppe im Mittelwert $72,9 \pm 14,5$ min und die Perfusionszeit $124 \pm 41,6$ min. Die Aortenabklemmzeit betrug in der **Heparin-Gruppe** im Mittelwert $59,1 \pm 26,0$ min, die Perfusionszeit $92,5 \pm 22,0$ min.

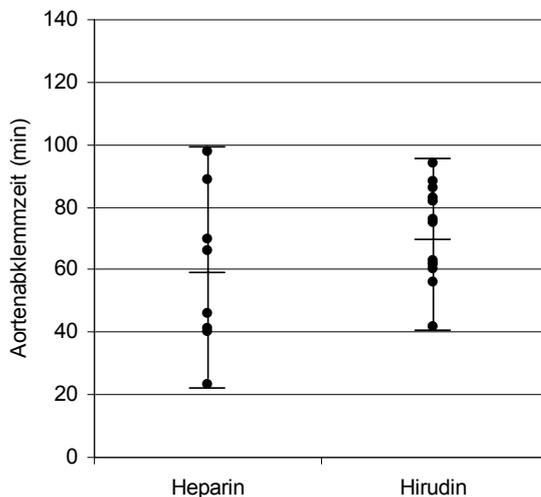


Abb. 8: Aortenabklemmzeiten dargestellt in der Heparin- und Hirudin-Gruppe

3.3.2 Intra- und postoperativer Verlauf der Hirudin-Gruppe

Bei Patient 1 (weiblich (w), 68 Jahre, 78 kg, Bypass Operation) ergaben sich sowohl intra- als auch postoperativ keine Besonderheiten. Der Eingriff verlief komplikationslos. Intraoperativ wurden 3 Erythrozytenkonzentrate (EK) (900 ml) transfundiert, postoperativ wurde 1 EK (300 ml) verabreicht.

Patient 2 (w., 68 Jahre, 53 kg, Bypass Operation) hatte einen Diabetes mellitus, Zustand nach Hemikolektomie und einen Apoplex in der Anamnese. Der postoperative Verlauf gestaltete sich problematisch aufgrund verstärkter Nachblutung. Im Thoraxröntgenbild zeigte sich linksseitig ein basaler, möglicherweise blutiger Erguss. Der linke Oberschenkel enthielt ein großes Hämatom (konkretere Angaben zum Ausmaß

des Hämatoms waren leider nicht verfügbar). Am zweiten postoperativen Tag kam es zu einer Tachyarrhythmia absoluta. Der Patient erhielt intraoperativ 5 EK (1500 ml) und 900 ml Fresh Frozen Plasma (FFP), postoperativ 7 EK (2100 ml), 8 Thrombozytenkonzentrate (TK) und 600 ml FFP.

Patient 3 (w, 72 Jahre, 54 kg, Bypass Operation) hatte ein schweres Asthma bronchiale in der Anamnese. Intra- und postoperativ ergaben sich Blutungskomplikationen. Es wurden intraoperativ 1000 ml EK, 400 ml FFP und 2 TK und postoperativ 600 ml EK und 1200 ml FFP verabreicht.

Patient 4 (männlich (m), 78 Jahre, 58 kg, Bypass Operation) hatte einen Diabetes mellitus und im Vorfeld der Operation eine tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose erlitten. Er erhielt präoperativ Marcumar (wegen Zustand nach tiefer Beinvenenthrombose links) und hatte dadurch intraoperativ eine vermehrte Blutungsneigung bei einem initialem Quickwert von 31%. Intraoperativ wurden 2 EK (400 ml) und 1200 FFP-, postoperativ 2 EK (400 ml) und 600 ml FFP verabreicht.

Bei Patient 5 (w, 69 Jahre, 65 kg, Bypass Operation) ergaben sich intra- und postoperativ weder thromboembolische- noch Blutungskomplikationen. Er erhielt intra- und postoperativ je 2 EK (400 ml).

Bei Patient 6 (m, 71 Jahre, 56 kg, Bypass Operation) gestaltete sich der intra- und postoperative Verlauf komplizierter. Es handelte sich um einen Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und linksseitiger Karotisstenose. Intraoperativ wurden 5 EK (1400 ml) und 700 ml FFP verabreicht. Postoperativ kam es zu Blutgerinnungsstörungen und diffusen Blutungen, was eine Rethorakotomie am Operationstag zur Folge hatte. Der Patient erhielt 25 EK (8750 ml), 6300 ml FFP und 31 TK.

Patient 7 (w, 59 Jahre 80 kg, Bypass Operation) hatte im Vorfeld der Operation beidseitige Karotisstenosen und einen Diabetes mellitus. Während des Eingriffs mußte bei diesem Patienten laut Operationsbericht eine besonders sorgfältige und länger dauernde Blutstillung erfolgen. Intraoperativ wurden 3 EK (1200 ml), postoperativ 5

EK (1600 ml), und 900 ml FFP verabreicht. Aufgrund einer Perikardtamponade wurde am dritten postoperativen Tag eine Perikardiotomie durchgeführt.

Patient 8 (w, 72 Jahre, 68 kg, einfacher Klappenersatz) hatte einen Diabetes mellitus Typ II in seiner Anamnese und im Vorfeld der Operation eine rechtsseitige Femoralisthrombose erlitten. Intraoperativ wurden Patient 8 je 2 EK (500 ml) und 500 ml FFP transfundiert, postoperativ waren keine Transfusionen notwendig. Intra- und postoperativ ergaben sich weder thromboembolische- noch Blutungskomplikationen.

Patient 9 (m, 57 Jahre, 70 kg, einfacher Klappenersatz) hatte in seiner Anamnese einen akuten thrombotischen Verschluss der Aorta abdominalis (Leriche-Syndrom) und erhielt keine Bluttransfusionen. Intra- und postoperativ ergaben sich weder thromboembolische- noch Blutungskomplikationen.

Bei Patient 10 (m, 73 Jahre, 66 kg, einfacher Klappenersatz) kam es zu Blutungskomplikationen schon während der Operation. Laut Operationsbericht trat intraoperativ eine retrosternale chirurgische Blutungsquelle auf. Der postoperative Blutverlust innerhalb von sechs Stunden nach Beendigung des Eingriffs betrug 1190 ml. Bei diesem Patienten mußte nach sechs Stunden rethorakotomiert werden. Nach der Rethorakotomie bis zum Ziehen der Drainage lag der Blutverlust bei 700 ml. Postoperativ erhielt der Patient 3 EK (800 ml) und 1200 ml FFP.

Bei Patient 11 (m, 64 Jahre, 83 kg, einfacher Klappenersatz) kam es ebenfalls zu intra- und postoperativen Blutungen. Intraoperativ erhielt der Patient 10 EK (3000 ml), 1200 ml FFP und 600 Internationale Einheiten (IE) Prothrombinkonzentrat (PPSB). Postoperativ wurden 9 EK (2700 ml), 2400 ml FFP und 3000 IE PPSB transfundiert.

Patient 12 (w, 63 Jahre, 67 kg, zweifacher Klappenersatz) hatte intra- und postoperativ massive Blutungen. Der postoperative Blutverlust betrug 3280 ml. Dem Patienten wurden intraoperativ 10 EK (3000 ml), 2 TK, 1000 IE PPSB, 2 g Fibrinogen und 1000 IE Antithrombin (AT III) verabreicht. Postoperativ erhielt er 10 EK (3000 ml), 6300 ml FFP, 2 TK, 1000 IE PPSB und 1000 IE AT III.

Patient 13 (m, 69 Jahre, 61 kg, zweifacher Klappenersatz) hatte eine neuropathische sensible Ataxie in seiner Anamnese. Auch bei diesem Patienten ergaben sich Blutungskomplikationen. Am zweiten postoperativen Tag wurde ein blutiger Pleuraerguß punktiert (630 ml). Intraoperativ erhielt der Patient 1 EK (300 ml), 1 TK und 1200 ml FFP, postoperativ 3 EK (900 ml). Thromboembolische Komplikationen ergaben sich nicht.

Bei Patient 14 (w, 83 Jahre, 61 kg, einfacher Klappenersatz und Bypass Operation) verlief die Operation komplikationslos. Postoperativ ergaben sich weder blutungs- noch thromboembolische Komplikationen. Der Patient erhielt intraoperativ 2EK (600 ml) und 900 ml FFP.

Patient 15 (m, 53 Jahre, 70 kg, Herztransplantation) hatte in seiner Anamnese einen Diabetes mellitus und eine chronische Niereninsuffizienz, Z.n. einer gastrointestinaler Blutung vor zwei Jahren und Z.n. einem apoplektischem Insult. Intraoperativ zeigte sich eine schwere Blutungsneigung (Blutverlust 3200 ml), die sich auch nach Absenken des Hirudinspiegels nicht besserte. Der Patient erhielt 6 EK (1800 ml), 2400 ml FFP und 2 TK. Aufgrund erheblicher Nachblutungen erfolgte eine Rethorakotomie zum Ausschluß einer chirurgischen Blutungsquelle. Am sechsten postoperativen Tag kam es zum Nierenversagen, so daß hämofiltriert werden mußte. Im weiteren postoperativen Verlauf entwickelte der Patient eine Sepsis, Pleuraergüsse und eine vermutlich medikamentös bedingte Cholestase. Der Patient verstarb am achtzehnten postoperativen Tag an einem septischen Multiorganversagen. Postoperativ wurden 32 EK (9600 ml), 12 TK und 5700 ml FFP verabreicht.

Patient 16 (m, 47 Jahre, 50 kg, Herztransplantation) hatte eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz in seiner Anamnese. Nach zunächst komplikationsloser Organimplantation stellte sich dann der Abgang von der Herz-Lungen-Maschine bei schwerster Blutungsneigung als äußerst schwierig dar. Trotz permanenter intraoperativer Hämo-filtration zeigten die engmaschigen Ecarin-Zeitkontrollen laut Operationsbericht eine nur unbefriedigende Hirudinelimination. Eine massive Substitution von Blut und Gerinnungspräparaten (11 EK (3300 ml), 3600 ml FFP und 3000 IE PPBS) war erforderlich. Bei weiterhin diffuser Blutungsneigung erfolgte eine Rethorakotomie wegen einer Perikardtampnade unmittelbar postoperativ. Bei weiterhin bestehender diffuser

Blutungsneigung wurde der Thorax offen belassen. Unter permanenter Hämofiltration konnte der Hirudinspiegel soweit gesenkt werden, daß ein sekundärer Thoraxverschluß am vierten postoperativen Tag möglich wurde. Postoperativ mußten zahlreiche Blut- und Gerinnungspräparate appliziert werden (14 EK (4200 ml), 6 TK, 3900 ml FFP). Der Patient verstarb schließlich am 28. postoperativen Tag an einem Herz-Kreislaufversagen.

Zusammenfassend lag in der Hirudin-Gruppe der durchschnittliche Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten intraoperativ bei $1230,8 \pm 1037,9$ ml und postoperativ bei $2657,7 \pm 3137,1$ ml.

3.3.3 Intra-und postoperativer Verlauf der Heparin-Gruppe

Bei Patient 1 (w, 81 Jahre, 75 kg, Bypass Operation) ergaben sich weder thromboembolische Komplikationen noch Blutungskomplikationen. Der Patient erhielt intra- und postoperativ je 2 (600 ml) Erythrozytenkonzentrate (EK).

Bei Patient 2 (m, 72 Jahre, 77 kg, Bypass Operation) handelte es sich um einen schwerkranken Patienten mit einer bereits präoperativ diagnostizierten brachiofazialen Hemiparese links bei rechtsseitigem Arteria carotis interna Verschluß, Z.n. einer Varizen Operation am linken Bein, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und einer Niereninsuffizienz. Der postoperative Verlauf gestaltete sich aufgrund dieser Vorgeschichte als komplizierter und der Patient konnte erst zehn Stunden nach dem Eingriff extubiert werden. Während und nach der Operation ergaben sich weder thromboembolische Komplikationen noch Blutungskomplikationen. Intraoperativ erhielt dieser Patient 3 EK (900 ml), postoperativ wurden keine Blutkonzentrate infundiert.

Der herzchirurgische Eingriff bei Patient 3 (m, 72 Jahre, 78 kg, Bypass Operation) verlief komplikationslos. Dieser Patient litt im Vorfeld der Operation an einem Schleimhautulkus des oberen Magendrittels (Dieulafoy-Ulkus) und hatte ebenfalls eine Varizenoperation erhalten. Ihm wurden intraoperativ 1 EK (300 ml) verabreicht, postoperativ waren keine weiteren Blutpräparate notwendig.

Patient 4 (w, 71 Jahre, 59 kg, einfacher Klappenersatz) erhielt intraoperativ 300 ml EK. Er erlitt postoperativ -laut Definition- schwere Blutungen und erhielt 3 EK (1200 ml) und 600 ml FFP. Thromboembolische Komplikationen ergaben sich keine.

Bei Patient 5 (m, 68 Jahre, 73 kg, einfacher Klappenersatz) ergaben sich trotz präoperativem Lungenödem, einer Niereninsuffizienz und einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung in der Anamnes keine intra- oder postoperativen Komplikationen. Der Patient bekam intraoperativ 2 EK (600 ml) infundiert.

Patient 6 (w, 85 Jahre, 67 kg, einfacher Klappenersatz) hatte bereits im Vorfeld des Eingriffes eine Infarktdemarkation im Mediastromgebiet, die postoperativ jedoch rückläufig war. Die Operation verlief ansonsten komplikationslos. Der Patient erhielt intra- und postoperativ je 2 EK (600 ml).

Ebenfalls komplikationslos verlief der Eingriff bei Patient 7 (m, 39 Jahre, 65 kg, zweifacher Klappenersatz). Ihm wurden intraoperativ 1 EK (300 ml) infundiert. Es ergaben sich weder thromboembolische Komplikationen noch Blutungskomplikationen.

Bei Patient 8 (m, 68 Jahre, keine Gewichtsangabe, einfacher Klappenersatz und Bypass Operation) handelte es sich wiederum um einen schwerkranken Patienten mit einem Ventrikelseitenwandaneurysma und einer mikroskopischen Panarteriitis mit Nieren- und Lungenbeteiligung, einer Refluxösophagitis mit Zylinderepithelmetaplasie (Barett-Syndrom) und Z.n. einer Spinaliomexcision an der rechten Stirnhälfte. Der Operationsverlauf war komplikationslos. Es mußten keine Blutpräparate oder gerinnungsaktiven Substanzen verabreicht werden.

In der Heparin-Gruppe betrug der durchschnittliche intraoperative Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentrat $514,3 \pm 226,8$ ml und postoperativ $800,0 \pm 346,4$ ml.

3.4 Zielkriterium: intra- und postoperative Blutungen

In der **Hirudin-Gruppe** erlitten laut Definition (Kapitel 2.5) im intraoperativen Verlauf zwölf von insgesamt sechzehn Patienten schwere Blutungen, zwei Patienten mäßige und zwei weitere Patienten geringe Blutungen. Im postoperativen Verlauf erlitten zehn Patienten schwere Blutungen, drei Patienten erlitten mäßige Blutungen und weitere drei Patienten erhielten keine Bluttransfusionen.

Patient 2 entwickelte infolge schwerer Nachblutung ein ausgeprägtes Hämatom am linken Oberschenkel, im Thoraxröntgenbild war ein basaler Erguß mit fraglicher Blutung zu sehen. Die Patienten 6, 10, 15 und 16 mußten laut Operationsbericht, aufgrund massiver Blutungen rethorakotomiert werden. Bei Patient 7 mußte die Blutung intraoperativ besonders sorgfältig und länger dauernd gestillt werden. Am dritten postoperativen Tag entwickelte dieser Patient eine Perikardtampnade, so daß eine Perikardiotomie erfolgte. Patient 12 erlitt intra- und postoperativ massive Blutungen und bei Patient 13 wurde am zweiten postoperativen Tag ein blutiger Pleuraerguß punktiert.

Von sechzehn Patienten erhielten bis auf zwei Patienten alle intraoperativ Erythrozytenkonzentrate, zehn Patienten erhielten Fresh Frozen Plasma und vier Patienten Thrombozytenkonzentrate. Postoperativ nahm die Anzahl der transfundierten Konzentrate zu. Der genaue intra- und postoperative Verlauf wurde bereits im Abschnitt 3.3.2 und 3.3.3 erläutert.

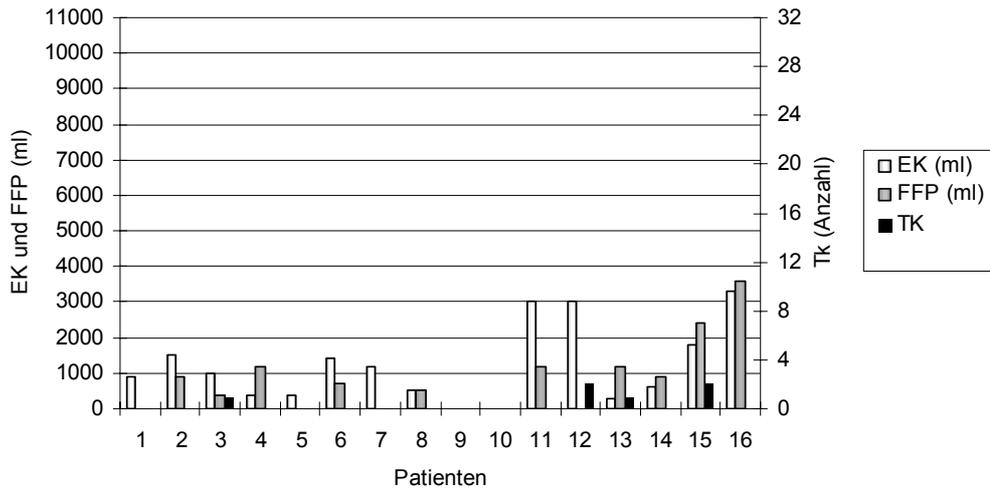


Abb. 9: Anzahl der intraoperativ verabreichten Bluttransfusionen in ml in der Hirudin-Gruppe
 EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat, FFP = Fresh Frozen Plasma

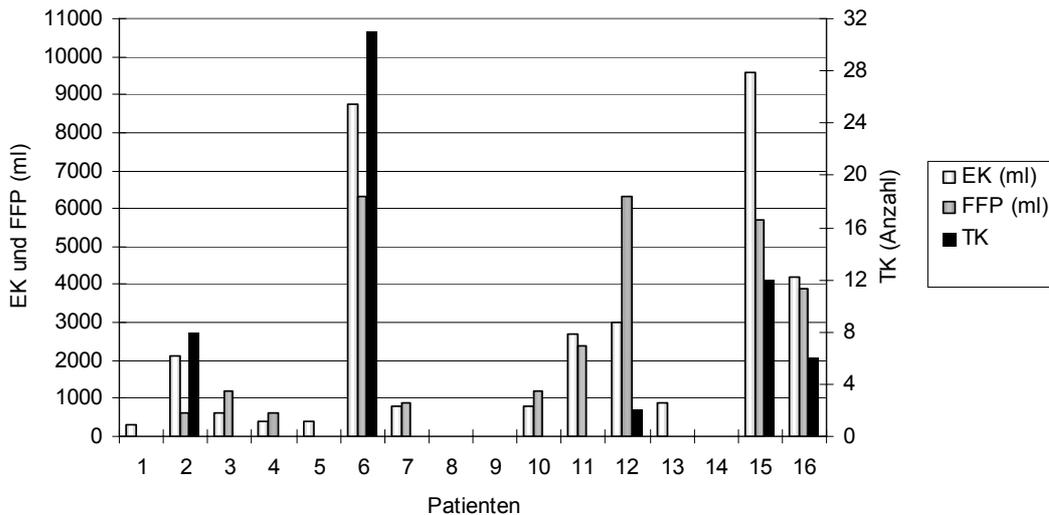


Abb. 10: Anzahl der postoperativ verabreichten Bluttransfusionen in ml in der Hirudin-Gruppe
 EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat, FFP = Fresh Frozen Plasma

Laut Definition kam es in der **Heparin-Gruppe** bei einem der neun Patienten im postoperativen Verlauf zu schweren Blutungen, so daß dieser Patient 3 EK (1200 ml) und 600 ml FFP erhielt. Intraoperativ mußten weder Thrombozytenkonzentrate (TK) noch Fresh Frozen Plasma (FFP) verabreicht werden. Postoperativ wurden bei nur drei Patienten Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert, ein Patient erhielt zusätzlich Fresh Frozen Plasma. Der genaue intra- und postoperative Verlauf wurde bereits im Abschnitt 3.3.3 erläutert.

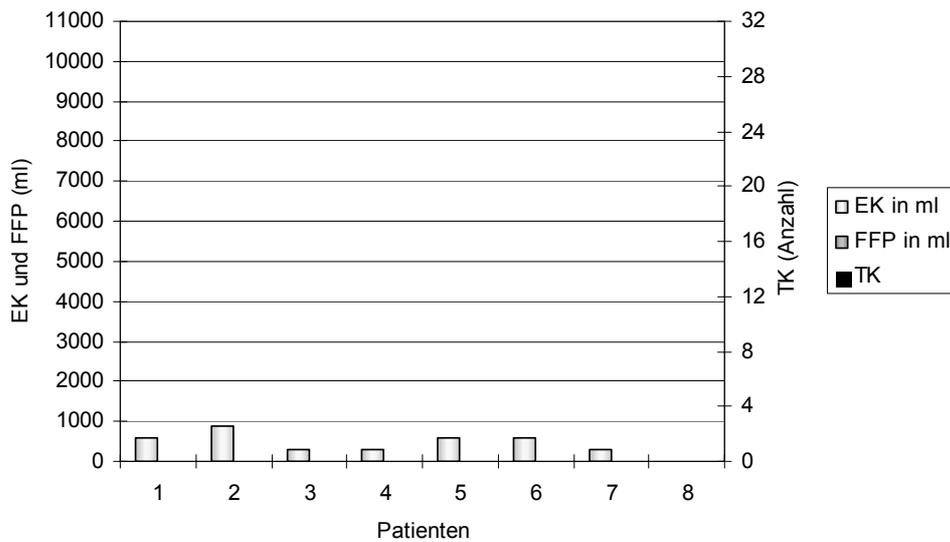


Abb. 11: Anzahl der intraoperativ verabreichten Bluttransfusionen in ml in der Heparin-Gruppe
 EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat, FFP = Fresh Frozen Plasma

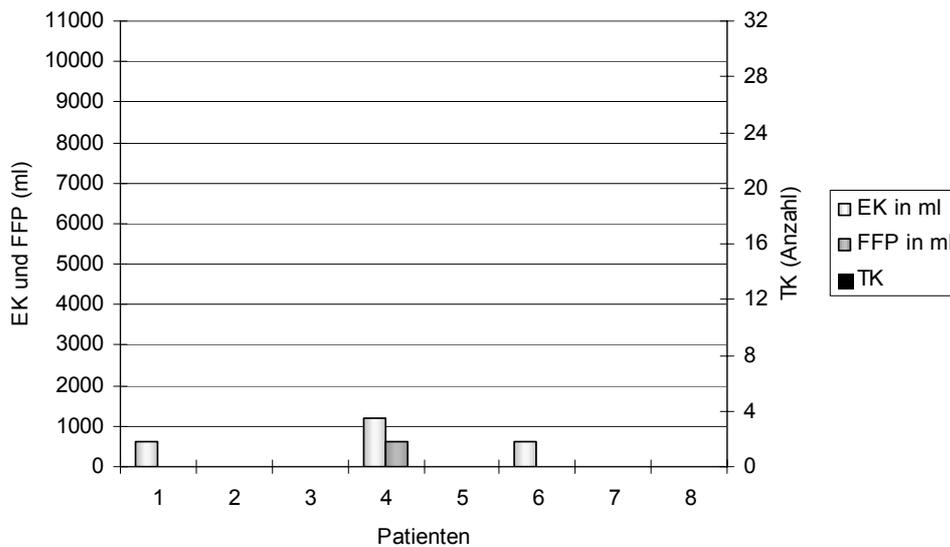


Abb. 12: Anzahl der postoperativ verabreichten Bluttransfusionen in ml in der Heparin-Gruppe
 EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat, FFP = Fresh Frozen Plasma

In den nachfolgenden Abbildungen 13 und 14 ist definitionsgemäß in beiden Gruppen die Verteilung nach Schwere der Blutung im intra- und postoperativen Verlauf dargestellt.

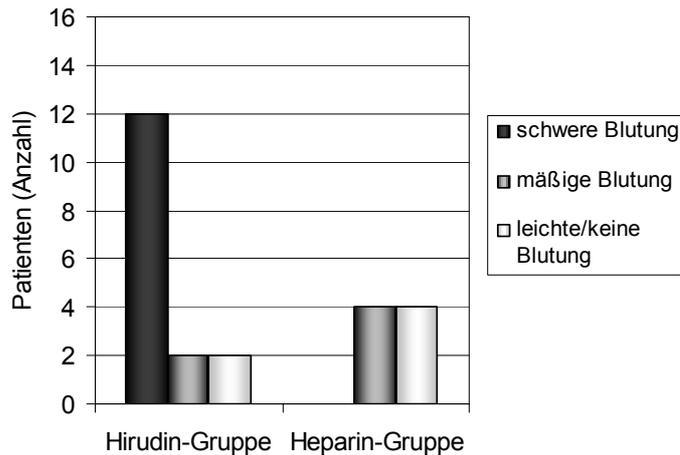


Abb. 13: Verteilung nach Schwere der Blutung in der Hirudin- und Heparin-Gruppe im intraoperativen Verlauf

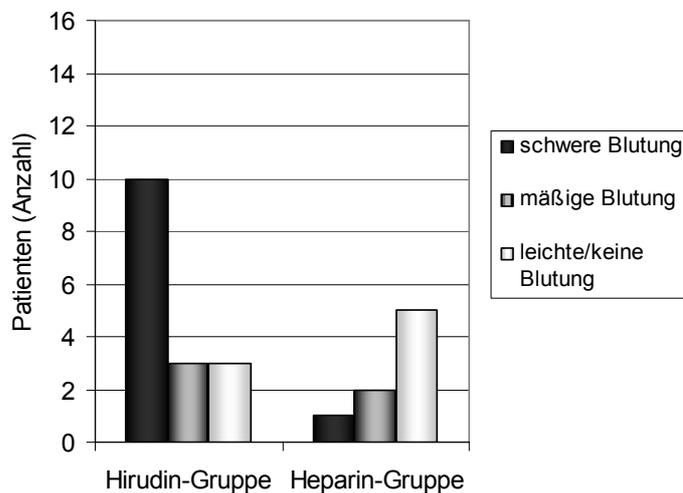


Abb. 14: Verteilung nach Schwere der Blutung in der Hirudin- und Heparin-Gruppe im postoperativen Verlauf

3.5 Zielkriterium: Thrombose/Thrombozytenzahl

In der **Hirudin-Gruppe** hatten im Vorfeld der Operation Patient 13 einen Apoplex, Patient 3 eine tiefe Beckenvenenthrombose, Patient 7 eine Femoralisthrombose und Patient 8 Z.n. einer Embolektomie in ihrer Anamnese.

In der **Heparin-Gruppe** hatte Patient 2 eine zweimalig aufgetretene brachiofazial betonte Hemiparese links bei vaskulärer Encephalopathie und Verschuß der Arteria carotis interna rechts in der Anamnese und Patient 6 einen Infarkt im Mediastromge-

biet in der Anamnese. Weder in der Heparin- noch in der Hirudin-Gruppe traten intra- oder postoperativ thromboembolische Komplikationen auf.

In beiden Patientengruppen wurde die Thrombozytenzahl sowohl prä- als auch postoperativ engmaschig kontrolliert, um festzustellen, ob ein Abfall der Thrombozytenzahl erfolgte. Darüber hinaus sollte erfaßt werden, wie sich in den beiden Gruppen die unterschiedliche Antikoagulation auf die Thrombozytenzahl auswirkte und ob es in der Gruppe der Patienten, die intraoperativ mit Heparin antikoaguliert wurden, zu einem deutlichen Abfall der Thrombozytenzahl, d.h. über 50%, kam.

In der **Hirudin-Gruppe** lag die präoperative Thrombozytenzahl, bis auf einen Patienten (Patient 13) mit einem Wert von 48.000/ μ l, über 100.000/ μ l. In der ersten postoperativen Kontrolle war die Thrombozytenzahl bei vier Patienten auf unter 50.000/ μ l abgesunken, vier Patienten hatten einen Wert zwischen 50.000-100.000/ μ l, bei sechs Patienten lag der Wert zwischen 100.000-200.000/ μ l und bei zwei Patienten über 200.000/ μ l. In der zweiten postoperativen Kontrolle war der Wert bei fünf Patienten wieder angestiegen, bei drei Patienten weiter abgesunken. Bei acht Patienten erfolgte keine zweite postoperative Kontrolle der Thrombozytenzahl. Bis zum ersten postoperativen Tag war bei sechs Patienten der Wert auf unter 50% abgesunken. Bei einem Patienten lag der Wert unter 50.000/ μ l (Patient 4), insgesamt sechs Patienten hatten einen Wert zwischen 50.000-100.000/ μ l, sechs Patienten lagen zwischen 100.000-200.000/ μ l und bei zwei Patienten erfolgte am ersten postoperativen Tag keine Kontrolle.

Am vierten postoperativen Tag lagen die Werte bis auf drei Patienten über 100.000/ μ l. Die beiden Patienten (15 und 16) mit einer Herztransplantation hatten weiterhin eine Thrombozytenzahl unter 50.000/ μ l. Am zehnten postoperativen Tag waren die Thrombozytenzahlen bei neun Patienten wieder auf Normalwerte angestiegen. Die herztransplantierten Patienten hatten weiterhin eine Thrombozytopenie mit Werten um 50.000/ μ l, bei fünf Patienten wurde keine Kontrolle durchgeführt.

Die Thrombozytenzahl der Patienten mit einer Herztransplantation (Patienten 15 und 16) ist im Diagramm mit einem hellen Kreis gekennzeichnet, da bei den herztransplantierten Patienten aufgrund der immunsuppressiven Therapie ein Abfall der

Thrombozytenzahl erfolgte. Diese lagen dort postoperativ unter 80.000/ μ l. Bei Patient 15 lag die Thrombozytenzahl in der ersten postoperativen Kontrolle bei nur 21.000/ μ l, war aber in der zweiten postoperativen Kontrolle auf 77.000/ μ l angestiegen. In Abbildung 13 ist die Thrombozytenzahl im Verlauf über zehn Tage in der Hirudin-Gruppe dargestellt. Die Mittelwerte lagen in der Hirudin-Gruppe präoperativ bei $221,3 \pm 97,9$ x1000/ μ l in der ersten postoperativen Kontrolle bei $114 \pm 84,7$ x 1000/ μ l, am vierten postoperativen Tag bei $168,7 \pm 94,9$ x 1000/ μ l und am zehnten postoperativen Tag bei $292,4 \pm 145,8$ x 1000/ μ l.

Die Originaldaten mit den Laborwerten befinden sich im Anhang.

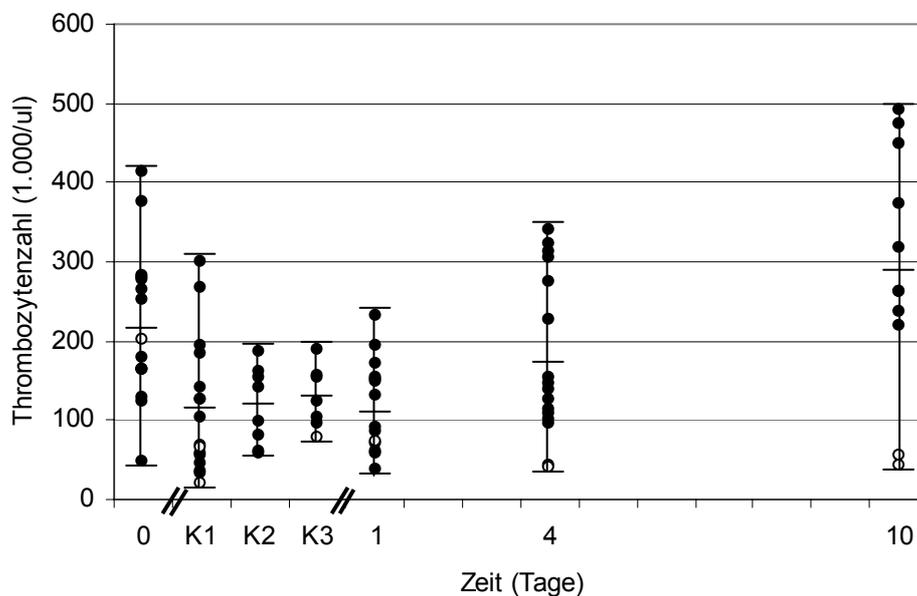


Abb. 15: Thrombozytenzahl der Hirudin-Gruppe dargestellt im Verlauf über zehn Tage
 0 = präoperativ; K1 = 1. postoperative Kontrolle; K2 = 2. postoperative Kontrolle; K3 = 3. postoperative Kontrolle; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag. o = HTX-Patienten

Präoperativ lag in der **Heparin-Gruppe** nur ein Patient (Patient 4) mit seiner Thrombozytenzahl unter 100.000/ μ l. Am ersten postoperativen Tag waren zwei Patienten unter 50% des Ausgangswertes abgesunken (Patient 2 und 8). Kein Patient lag jedoch unter 50.000/ μ l. Drei Patienten hatten einen Wert zwischen 50.000-100.000/ μ l, vier Patienten lagen über 100.000/ μ l. Bei einem Patienten erfolgte keine Kontrolle. Am vierten postoperativen Tag hatten alle Patienten eine Thrombozytenzahl über 100.000/ μ l erreicht. Am zehnten postoperativen Tag lagen alle Patienten mit ihren

Thrombozytenzahlen im Normalbereich. Die Mittelwerte lagen präoperativ bei $222,8 \pm 96,7 \times 1.000/\mu\text{l}$, am ersten postoperativen Tag bei $139,9 \pm 76,1 \times 1.000/\mu\text{l}$, am vierten bei $143,9 \pm 57,8 \times 1.000/\mu\text{l}$ und am zehnten postoperativen Tag bei $244,5 \pm 83,7 \times 1.000/\mu\text{l}$.

In Abbildung 16 ist die Thrombozytenzahl der Heparin-Gruppe über zehn Tage dargestellt.

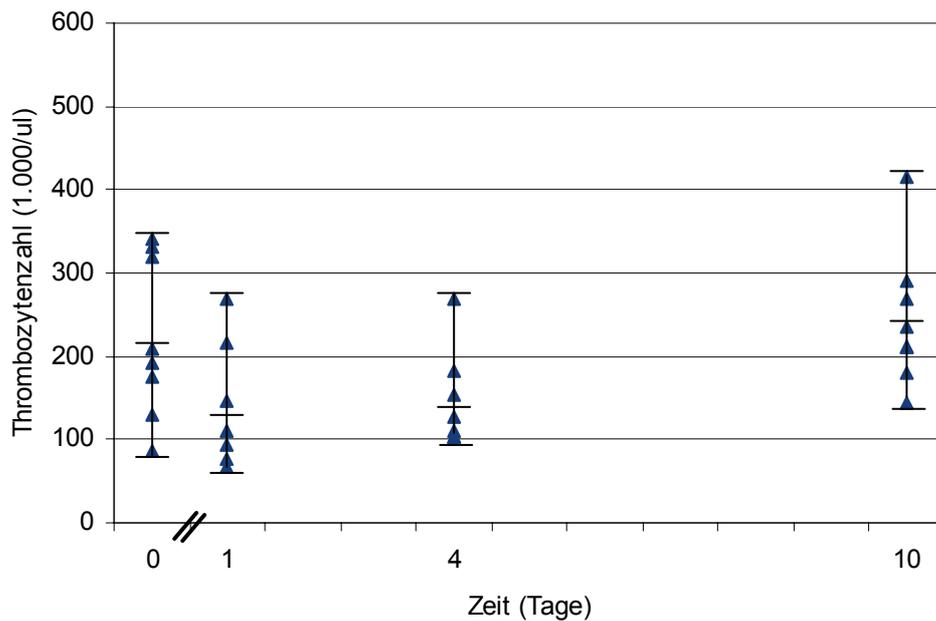


Abb. 16: Thrombozytenzahl in der Heparin-Gruppe dargestellt im Verlauf über zehn Tage. 0 = präoperativ; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag

Um festzustellen, ob die Dauer der Aortenabklemmung Auswirkungen auf die Thrombozytenzahl hat, wurde der Korrelationskoeffizient ermittelt. Dieser lag in der Heparin-Gruppe bei $r = -0,079$ und in der Hirudin-Gruppe bei $r = -0,174$. In beiden Gruppen konnte keine signifikante Abhängigkeit festgestellt werden.

3.6 Laborwerte

3.6.1 Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (APTT)

Um Störungen der Blutgerinnung zu erfassen, wurde prä- und postoperativ die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) bestimmt. Diese war in beiden Patienten-

gruppen postoperativ verlängert. Leider wurden postoperativ nicht bei allen Patienten der beiden Gruppen Kontrollen der APTT durchgeführt, so daß nur von einigen Patienten Werte vorliegen. In der Heparin-Gruppe traten trotz einer Verlängerung der APTT keine vermehrten intra- oder postoperativen Blutungen auf.

In der **Hirudin-Gruppe** lag der Mittelwert präoperativ bei $54,1 \pm 39,4$ sek am ersten postoperativen Tag bei $63,9 \pm 15,3$ sek, am vierten bei $49,2 \pm 13,1$ sek und am zehnten postoperativen Tag bei $47,9 \pm 14,3$ sek.

Der Mittelwert lag in der **Heparin-Gruppe** präoperativ bei $38,8 \pm 9,4$ sek am ersten postoperativen Tag bei $61,3 \pm 17,9$ sek, am vierten bei $68,6 \pm 38,8$ sek und am zehnten postoperativen Tag bei $45,0 \pm 20,2$ sek.

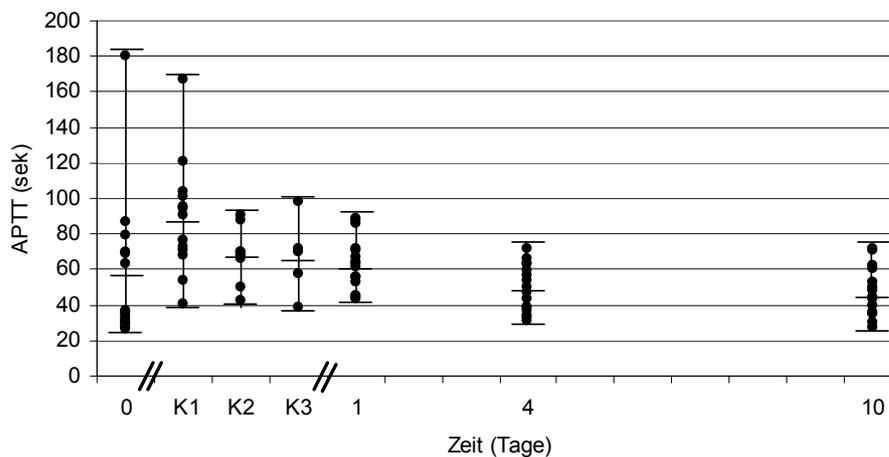


Abb. 17: Partielle Thromboplastinzeit (APTT) der Hirudin-Gruppe, dargestellt im Verlauf über zehn Tage. 0 = präoperativ; K1 = 1. postoperative Kontrolle; K2 = 2. postoperative Kontrolle; K3 = 3. postoperative Kontrolle; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag

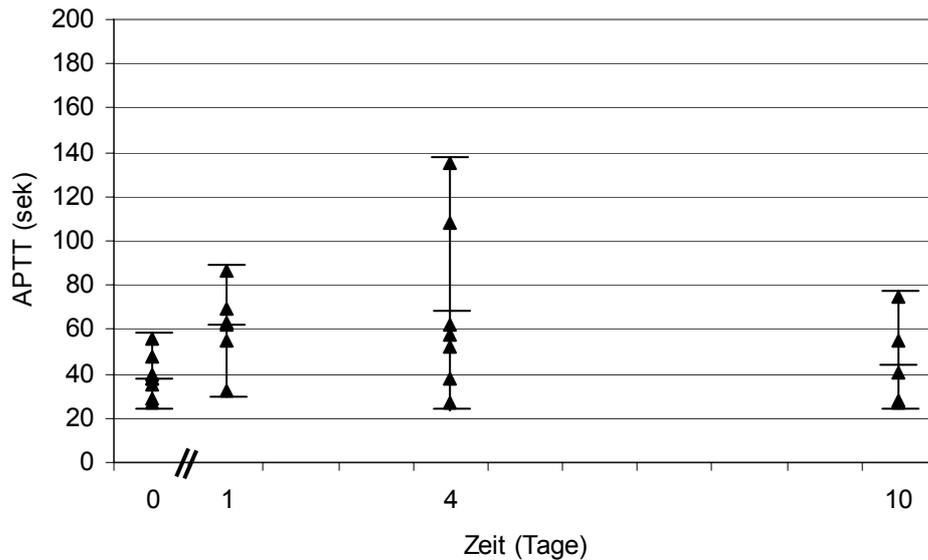


Abb. 18: Partielle Thromboplastinzeit (APTT) der Heparin-Gruppe, dargestellt im Verlauf über zehn Tage 0 = präoperativ; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag

3.6.2 Hämoglobinwerte

Die Hämoglobinwerte sanken in der Hirudin- und Heparin Gruppen postoperativ ab. In Bezug auf die Verlaufswerte fanden sich in beiden Gruppen keine großen Unterschiede. Der Verlauf der Erythrozyten und Hämatokritwerte ist nicht dargestellt, da sich die Werte parallel zu den Hämoglobinwerten bewegten. Im Anhang finden sich die kompletten Laborwerte zu den beiden Patientengruppen.

In der **Hirudin-Gruppe** lag der Mittelwert präoperativ bei $12,3 \pm 2,9$ g/dl, am ersten postoperativen Tag bei $9,3 \pm 1,2$ g/dl, am vierten bei $10,3 \pm 2,3$ g/dl und am zehnten postoperativen Tag bei $10,2 \pm 2,3$ g/dl.

Der Mittelwert lag in der **Heparin-Gruppe** präoperativ bei $12,0 \pm 1,7$ g/dl, am ersten postoperativen Tag bei $10,3 \pm 1,1$ g/dl, am vierten bei $9,5 \pm 1,4$ g/dl und am zehnten postoperativen Tag bei $11,4 \pm 3,1$ g/dl.

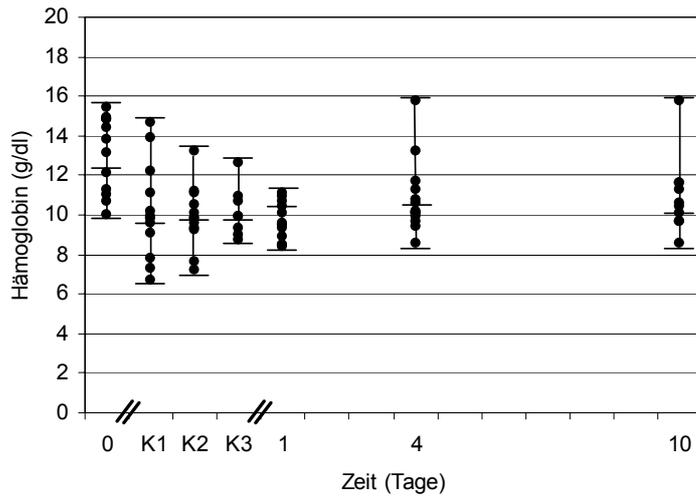


Abb. 19: Hämoglobinwerte der Hirudin-Gruppe dargestellt im Verlauf über zehn Tage. 0 = präoperativ; K1 = 1. postoperative Kontrolle; K2 = 2. postoperative Kontrolle; K3 = 3. postoperative Kontrolle; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag

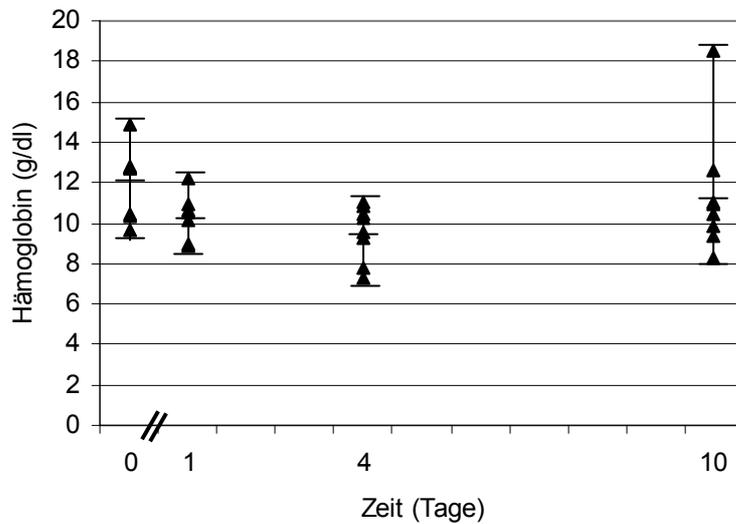


Abb. 20: Hämoglobinwerte der Heparin-Gruppe dargestellt im Verlauf über zehn Tage. 0 = präoperativ; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag

3.6.3 Nierenfunktion

Als Verlaufsparemeter für die Nierenfunktion dienten die Kreatinin- und Harnstoffwerte im Patientenserum, die ebenfalls routinemäßig bestimmt wurden. Parallel zu den Kreatininwerten, die in den Abbildungen 19 und 20 dargestellt sind, bewegten sich die Harnstoffwerte.

Einen bereits präoperativ erhöhten Kreatininausgangswert von 4,5 mg/dl hatte ein Patient aus der **Hirudin-Gruppe** (Patient 16). Dieser ging jedoch bis zum zehnten postoperativen Tag auf einen Wert von 1,8 mg/dl zurück. Der Kreatinin-Mittelwert lag in der Hirudin-Gruppe präoperativ bei $1,26 \pm 0,89$ mg/dl. Am ersten postoperativen Tag bei $1,2 \pm 0,5$ mg/dl, am vierten bei $1,1 \pm 0,4$ mg/dl, und am zehnten postoperativen Tag bei $1,6 \pm 0,4$ mg/dl.

In der **Heparin-Gruppe** lag der Mittelwert präoperativ bei $1,1 \pm 0,3$ mg/dl. Am ersten postoperativen Tag bei $1,1 \pm 0,3$ mg/dl, am vierten bei $0,9 \pm 0,2$ mg/dl und am zehnten postoperativen Tag bei $0,9 \pm 0,2$ mg/dl.

Keiner der Patienten der Heparin-Gruppe mit einer Niereninsuffizienz erlitt im intra- oder postoperativen Verlauf Blutungskomplikationen. Die Kreatininwerte waren bei diesen Patienten nur leicht erhöht. In der Hirudin-Gruppe handelte es sich bei den niereninsuffizienten Patienten um zwei herztransplantierte Patienten, die im intra- und postoperativen Verlauf schwere Blutungen erlitten. Die Kreatinin-Verlaufswerte waren besonders bei einem dieser Patienten (Patient 16) bereits präoperativ stark erhöht, sanken aber in den postoperativen Kontrollen ab. Es wurde der Verdacht gestellt, daß die zunehmende Niereninsuffizienz deutlich erhöhte Hirudinspiegel bedingen könnte. Laut Operationsbericht kam es bei diesem Patienten intraoperativ zu einer schweren diffusen Blutung, die auch nach Absenken des Hirudinspiegels nicht in den Griff zu bekommen war. Bei dem zweiten Patienten (Patient 15) kam es ebenfalls sowohl intra- als auch postoperativ zu schweren Blutungen. Trotz Hämofiltrationsbehandlung und engmaschigen Ecarin-Zeitkontrollen war die Hirudinelimination unbefriedigend.

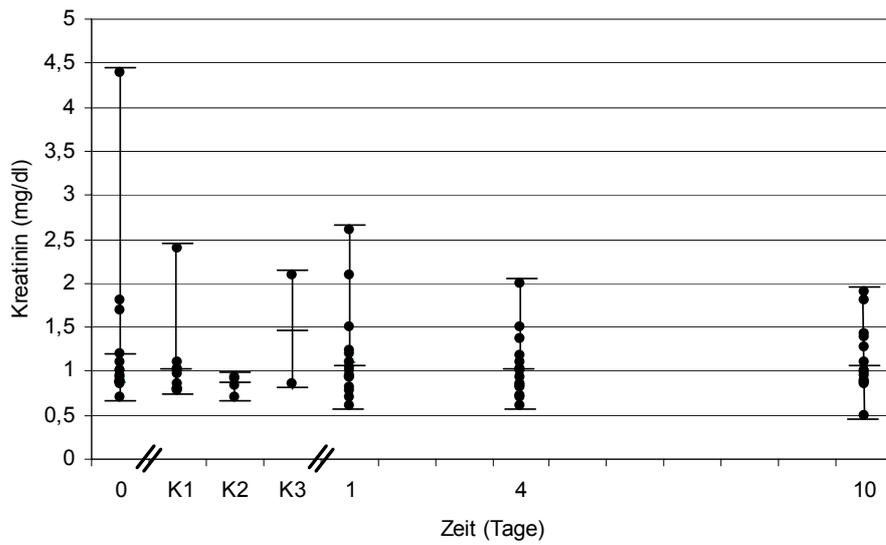


Abb. 21: Kreatininwerte der Hirudin-Gruppe dargestellt im Verlauf über zehnTage. 0 = präoperativ; K1 = 1. postoperative Kontrolle; K2 = 2. postoperative Kontrolle; K3 = 3. postoperative Kontrolle; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag

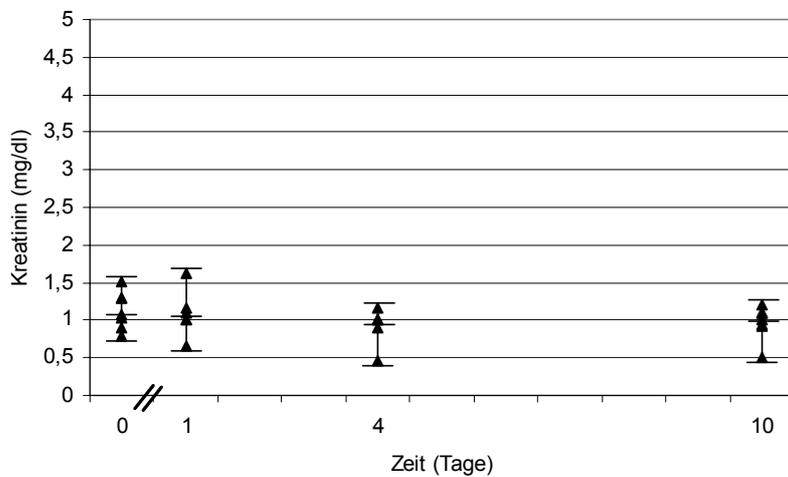


Abb. 22: Kreatininwerte der Heparin-Gruppe dargestellt im Verlauf über zehn Tage. 0 = präoperativ; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag

3.6.4 Leberfunktion

In beiden Gruppen befanden sich keine Patienten mit einer diagnostizierten Leberfunktionsstörung in ihrer Anamnese. Sowohl präoperativ als auch im postoperativen Verlauf wurden die Leberwerte kontrolliert, um anhand dieser Werte festzustellen, ob eine Leberfunktionsstörung vorlag, die Auswirkungen auf die Blutgerinnung haben konnte.

In der **Hirudin-Gruppe** befanden sich fünf von sechzehn Patienten mit erhöhtem Wert der Aspartat-Aminotransferase (AST). Patient 1 hatte präoperativ einen Ausgangswert von 21 U/l. Dieser war bis zum ersten postoperativen Tag auf 56 U/l angestiegen und am vierten wieder auf 22 U/l abgesunken. Parallel dazu bewegten sich die Werte der Alanin-Aminotransferase (ALT).

Patient 6 hatte einen AST-Ausgangswert von 42 U/l. Am ersten postoperativen Tag war der Wert auf 33 U/l abgesunken, am vierten postoperativen Tag lag der Wert bei 22 U/l und stieg am zehnten postoperativen Tag wieder auf 51 U/l an. Parallel dazu bewegten sich die Werte der ALT.

Patient 11 hatte ebenfalls einen erhöhten AST-Ausgangswert von 63 U/l. Dieser Wert sank jedoch im postoperativen Verlauf kontinuierlich ab und erreichte am zehnten postoperativen Tag einen Wert von 22 U/l. Der ALT-Ausgangswert lag bei Patient 11 bei 104 U/l, sank im postoperativen Verlauf jedoch kontinuierlich ab und betrug am zehnten postoperativen Tag 14 U/l.

Bei Patient 15 stieg die AST nach anfänglich normalen Wert von 18 U/l auf 33 U/l am ersten postoperativen Tag an und erreichte am zehnten postoperativen Tag einen Wert von 101 U/l. Parallel dazu bewegten sich die Werte der ALT, erreichten jedoch im Verhältnis nicht ganz so hohe Werte wie im Verlauf der AST.

Patient 16 hatte einen AST-Ausgangswert von 8 U/l. Er erreichte bereits in der ersten postoperativen Kontrolle einen Wert von 97 U/l. Dieser sank am vierten postoperativen Tag auf 37 U/l ab und stieg bis zum zehnten postoperativen Tag wieder auf 67 U/l an. Die Werte der ALT waren im Gegensatz zur AST nur geringfügig erhöht. Höchster Wert war 27 U/l am ersten postoperativen Tag und 25 U/l am zehnten

postoperativen Tag. Am ersten postoperativen Tag lag der durchschnittliche Wert bei $35,5 \pm 31,6$ U/l, bei einem mittlere Ausgangswert von bei $17,4 \pm 15,9$ U/l.

In der **Heparin-Gruppe** befand sich nur ein Patient (Patient 3) mit einem geringfügig erhöhten AST-Ausgangswert von 22 U/l. Postoperativ wurde dieser Wert nicht kontrolliert, so dass keine weiteren Angaben hierzu gemacht werden können. Die ALT lag bei diesem Patienten präoperativ bei 26 U/l.

Bei Patient 2 stieg die AST im postoperativen Verlauf bei einem Ausgangswert von 9 U/l auf 50 U/l am ersten postoperativen Tag an, war aber in einer Kontrolle am vierten postoperativen Tag wieder auf 17 U/l abgesunken. Die ALT lag bei diesem Patienten im Normalbereich.

Patient 4 hatte am ersten postoperativen Tag bei normalem Ausgangswert eine nur geringfügig erhöhte AST von 26 U/l, die am zehnten postoperativen Tag auf 10 U/l absank. Die ALT lag bei diesem Patienten im Normalbereich.

Patient 6 hatte am vierten postoperativen Tag eine ebenfalls geringfügig erhöhte AST von 24 U/l, die Werte am ersten und zehnten postoperativen Tag lagen jedoch im Normalbereich. Die Werte der ALT bei diesem Patienten waren am vierten und zehnten postoperativen Tag leicht erhöht mit 29 U/l am vierten und 37 U/l am zehnten postoperativen Tag.

Bei Patient 7 lagen die AST-Werte im Normalbereich, während der Ausgangswert für die ALT bei 63 U/l lag. Dieser war am zehnten postoperativen Tag auf 12 U/l abgesunken.

Patient 8 hatte einen geringfügig erhöhten AST-Wert am ersten postoperativen Tag, die übrigen AST- und ALT-Werte lagen im Normalbereich.

3.7 Zielkriterium: Sonstige Komplikationen

In der **Hirudin-Gruppe** entwickelte Patient 2 am dritten postoperativen Tag einen linksseitigen Pleuraerguss, der jedoch hämodynamisch nicht relevant war. Trotz einer Diuretikatherapie war dieser bis zur Entlassung nicht rückläufig. Aufgrund des zusätzlich aufgetretenen Perikardreibens bestand der Verdacht auf ein Postthoraktomie-Syndrom.

Patient 7 entwickelte am ersten und zweiten postoperativen Tag ein hirnorganisches Psychosyndrom unklarer Genese.

Bei Patient 15 kam es am vierten postoperativen Tag zu einem Nierenversagen bei vorausgegangener präoperativer Niereninsuffizienz. Im weiteren Verlauf der Behandlung kam es zu einer Sepsis und Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz und zu einer intrahepatischen, medikamentös bedingten Cholestase. Schließlich verstarb dieser Patient am achzehnten postoperativen Tag an einem septischen Multiorganversagen.

Patient 16 entwickelte postoperativ ein appallisches Syndrom. Aufgrund des zu erwartenden Langzeitverlaufes wurde eine Tracheotomie durchgeführt. Der Patient verstarb am sechzehnten postoperativen Tag an einem Multiorganversagen bei Sepsis.

In der **Heparin-Gruppe** wurde bei Patient 4 ein postoperatives Durchgangssyndrom beschrieben. Bei Patient 5 verschlechterte sich die pulmonale Situation bei ansonsten komplikationslosem postoperativem Verlauf ca. eine Woche postoperativ, bei bekannter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Unter medikamentöser Therapie zeigte sich der Patient jedoch rasch beschwerdefrei. Ansonsten ergaben sich keine weiteren Komplikationen in der Heparin-Gruppe.

3.8 Todesfälle

Zu zwei Todesfällen im Verlauf der Therapie kam es in der **Hirudin-Gruppe** (Patienten 15 und 16). Bei beiden war eine Herztransplantation durchgeführt worden. Es handelte sich um schwerkranke Patienten. Patient 15 hatte eine chronische Herzinsuffizienz bei Z.n. dreimaliger Reanimation. Patient 16 hatte eine ischämischer Kardiomyopathie bei schwerer koronarer Dreigefäßerkrankung, Z.n. Vorder- und Hinterwandinfarkt, Z.n. kardiogenem Schock und eine Niereninsuffizienz in der Anamnese. Nachdem bei Patient 15 die eigentliche Transplantation ohne nennenswerte Schwierigkeiten verlaufen war, kam es im weiteren Operationsverlauf zu einer schweren diffusen Blutungsneigung. Auch nach Absenken des Hirudinspiegels wurde keine Besserung erzielt. Zum Ausschluss einer zusätzlichen möglichen chirurgischen Blutungsquelle erfolgte eine Rethorakotomie. Am vierten postoperativen Tag wurden die Drainagen entfernt. Ab dem sechsten postoperativen Tag mußte hämofiltriert werden, da es zu einem Nierenversagen gekommen war. Der Patient verstarb schließlich am achzehnten postoperativen Tag an einem septischen Multiorganversagen.

Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten 16 wurde dieser auf "urgent request" zur Herztransplantation gemeldet. Während die Operation sich als komplikationslos gestaltete, ergaben sich beim Abgang von der Herz-Lungen-Maschine aufgrund diffuser Blutungen große Probleme. Trotz Hämofiltrationsbehandlung und engmaschigen Ecarin-Zeitkontrollen war die Hirudinelimination unbefriedigend und es mußten 11 EK (3300 ml), 3600 ml FFP und 3000 I.E. PPSB substituiert werden. Nach dem Thoraxverschluss entwickelte sich eine Perikardtampnade, so daß umgehend rethorakotomiert werden mußte. Aufgrund weiterer diffuser Blutungsneigung wurde der Thorax offen belassen und der Patient kardial instabil auf die Intensivstation verlegt. Bei weiterhin starken Blutungen mußten dem Patienten zahlreiche Blut und Gerinnungspräparate appliziert werden (14 EK (4200 ml), 6 TK, 3900 ml FFP). Nach permanenter Hämofiltration konnte schließlich der Hirudinspiegel gesenkt werden und ein sekundärer Thoraxverschluß am vierten postoperativen Tag durchgeführt werden. Der Patient entwickelte ein appallisches Syndrom. Er mußte tracheostomiert werden. Die am neunten postoperativen Tag transvenös entnommene Myokardbiopsie zeigte weder einen pathologischen Befund noch ergab sie Hinweise auf eine Transplantatabstoßungsreaktion. Am sechzehnten postoperativen Tag verstarb der Patient schließlich an einem Herz-Kreislaufversagen.

3.9 Zusatz-Gruppe

3.9.1 Präoperative Daten (postoperativ diagnostizierte HIT)

In dieser Gruppe befanden sich fünf weibliche und vier männliche Patienten mit einem Altersdurchschnitt von $68,3 \pm 10,1$ Jahren und einem mittleren Gewicht von $76,6 \pm 9,6$ kg. Die neun Patienten der Zusatz-Gruppe hatten ebenfalls eine HIT, die aber im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen erst postoperativ diagnostiziert wurde. Die Bestätigung erfolgte mittels des HIT-ELISA und HIPA-Test. Die HIT Diagnostik erfolgte im Durchschnitt am $8,0 \pm 6,2$. postoperativen Tag. Bei allen Patienten erfolgte ein herzchirurgischer Eingriff mit kardiopulmonalem Bypass unter Heparinanti-koagulation.

Als Hauptdiagnose war eine koronare Herzkrankheit (KHK) mit vier betroffenen Patienten am häufigsten vertreten. Zweithäufigste Diagnose war das Klappenvitium in Kombination mit einer KHK (drei Patienten). Ein Patient hatte ein kombiniertes Klappenvitium und ein weiterer Patient ein einfaches Klappenvitium.

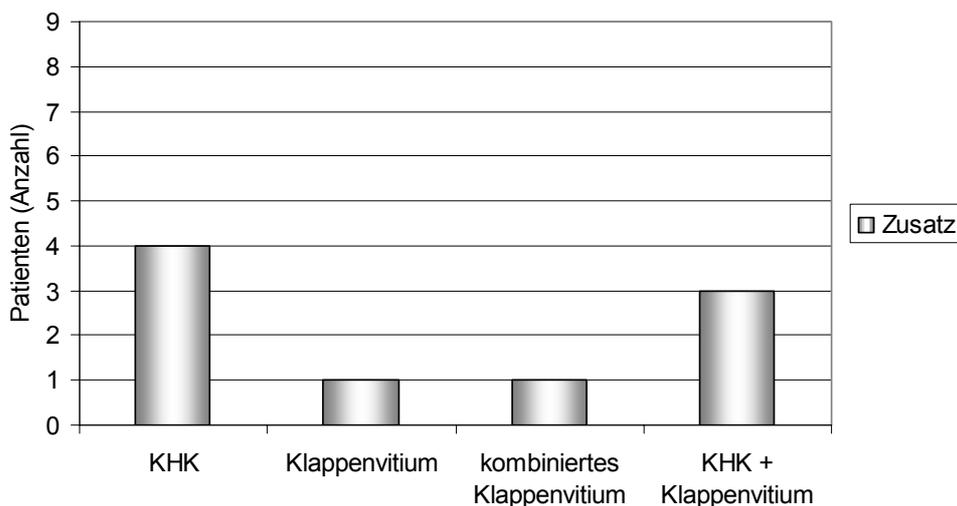


Abb. 23: Hauptdiagnosen in der Zusatz-Gruppe (postoperativ diagnostizierte HIT)

In dieser Gruppe erhielten vier von zehn Patienten eine Bypass Operation, bei zwei Patienten wurde ein einfacher Klappenersatz durchgeführt und drei weitere Patienten erhielten einen einfachen Klappenersatz und einen Bypass.

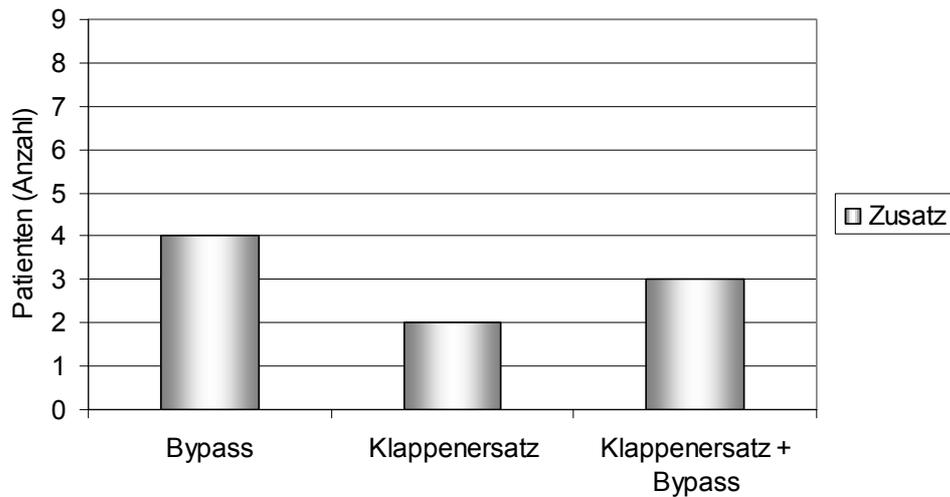


Abb. 24: Herzchirurgische Eingriffe dargestellt in der Zusatz-Gruppe (postoperativ diagnostizierte HIT)

Die Nebenerkrankungen waren auch in der Zusatz-Gruppe breit gestreut. Es ergaben sich folgende Erkrankungen: Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Z.n. Aneurysma dissecans aortae Typ A, Z.n. Aortokoronarem Venenbypass, Z.n. Tamponade des rechten Vorhofs und Revisionsoperation, Arterielle Hypertonie (zwei Patienten), Z.n. multiplen bihemisphärischen Ischämien mit brachiofacial betonter rechtsseitiger Hemiparese, Z.n. Kompartmentsyndrom des rechten Unterschenkels, diabetische Neuropathie; Steatosis hepatis; Lungenemphysem, Polymyalgia rheumatica, Z.n. Cholecystektomie, allgemeine zerebrale Dysfunktion, Z.n. Strumektomie, Z.n. Totalprothesen beider Hüften, Z.n. dekompensierter Herzinsuffizienz.

3.9.2 Hämostaseologische Medikation (postoperativ diagnostizierte HIT)

Da in dieser Gruppe die Diagnose der HIT erst postoperativ gestellt wurde, erhielten alle Patienten intraoperativ Heparin. Postoperativ wurde erst auf ein alternatives Antikoagulans umgestellt, wenn der Verdacht auf eine HIT bestand und der Heparin-induced Platelet Activation-Test (HIPA-Bestätigungstest) positiv ausgefallen war. Deshalb fiel die Antikoagulation prä- und postoperativ ganz unterschiedlich aus.

In dieser Gruppe erhielten fünf Patienten (Patienten 1, 2, 3, 5 und 6) präoperativ Heparin, darunter zwei Patienten Heparin und Acetylsalicylsäure (Patienten 2 und 3).

Ein Patient erhielt nur Acetylsalicylsäure (Patient 8) und ein weiterer Phenprocoumon (Patient 8). Bei 2 Patienten (Patienten 4 und 7) war präoperativ keine Antikoagulation angegeben.

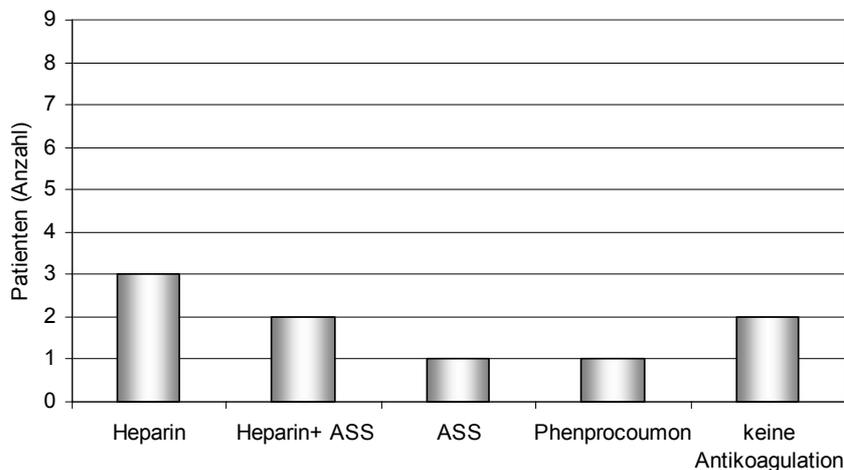


Abb. 25: präoperative hämostaseologische Medikation in der Zusatz-Gruppe (postoperativ diagnostizierte HIT); ASS = Acetylsalicylsäure

Postoperativ wurde bei acht Patienten weiterhin mit Heparin antikoaguliert. Unter diesen acht Patienten erhielten zwei Patienten im weiteren Verlauf Lepirudin (Patienten 1 und 6), ein weiterer zusätzlich Lepirudin und Phenprocoumon (Patient 7) und ein dritter Lepirudin, Phenprocoumon und Acetylsalicylsäure (Patient 2). Zwei Patienten erhielten Heparin und Acetylsalicylsäure (Patienten 3 und 8). Ein Patient erhielt nur Phenprocoumon (Patient 4), ein weiterer Heparin und Phenprocoumon (Patient 5). Ein Patient erhielt zunächst Heparin, anschließend Danaparoid, Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon (Patient 9).

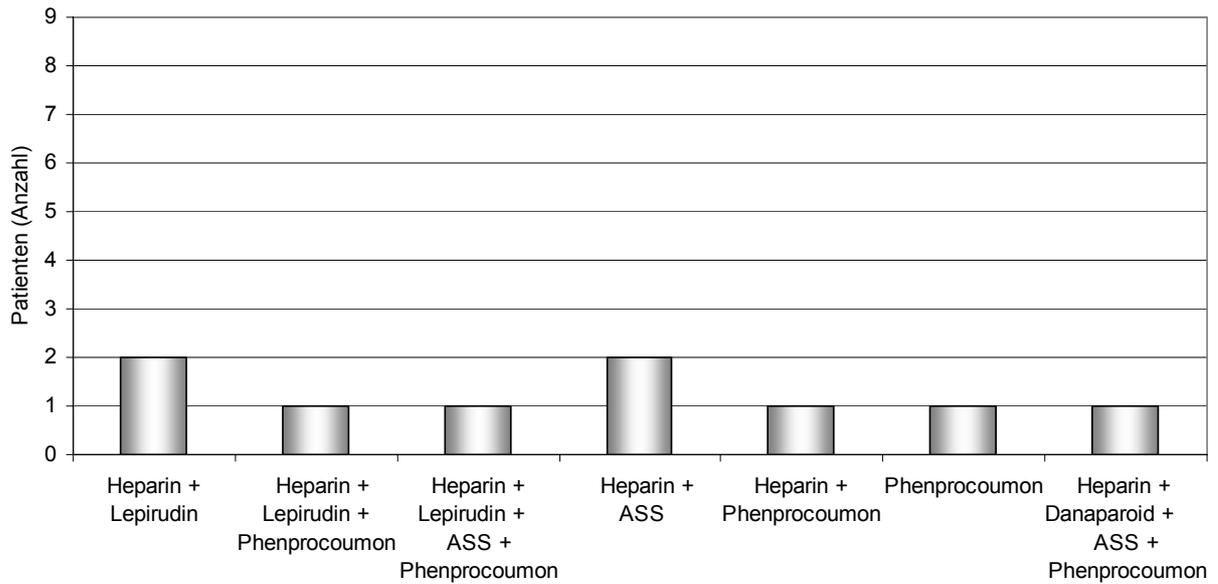


Abb. 26: postoperative hämostaseologische Medikation in der Zusatz-Gruppe (postoperativ diagnostizierte HIT); ASS = Acetylsalicylsäure

3.9.3 Herzchirurgischer Eingriff (postoperativ diagnostizierte HIT)

Bei allen Patienten wurde ein herzchirurgischer Eingriff mit kardiopulmonalem Bypass durchgeführt. In dieser Gruppe lag der Mittelwert der Aortenabklemmzeit bei $61,6 \pm 33,4$ min. Die Perfusionszeit lag im Mittelwert bei $100,6 \pm 35,6$ min.

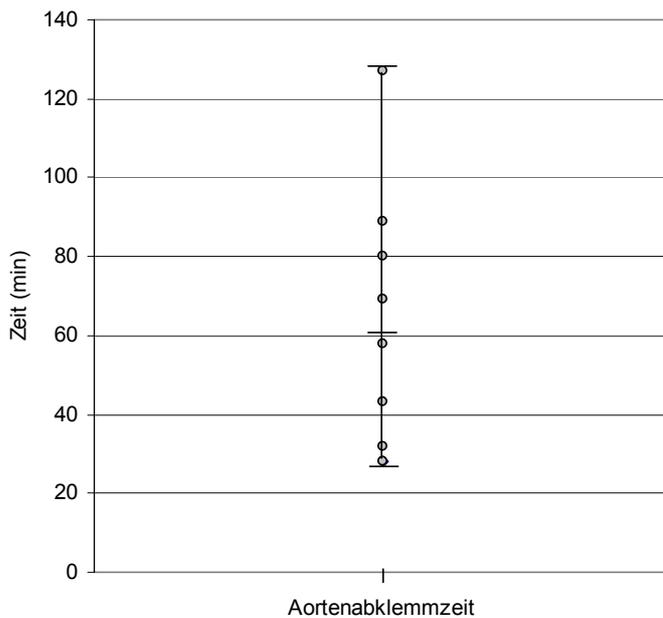


Abb. 27: Aortenabklemmzeit in der Zusatz-Gruppe (postoperativ diagnostizierte HIT)

3.9.4 Intra- und postoperativer Verlauf (postoperativ diagnostizierte HIT)

Bei Patient 1 (m, 73 Jahre, 82 kg, Bypass Operation) erfolgten der HIT-ELISA und HIPA- Bestätigungstest am achten postoperativen Tag. Bis dahin hatte dieser Patient zur Antikoagulation Heparin erhalten. Nach dem positiven Testergebnis wurde auf Lepirudin umgestellt. In seiner Anamnese hatte der Patient eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) (60% Stenose der Arteria carotis interna) und eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Am ersten postoperativen Tag kam es zu einer erheblichen Verschlechterung der Oxygenierung, so daß der Patient intubiert werden mußte. Gegen Ende der ersten postoperativen Woche waren beide Arme und der Kopf angeschwollen. Sonographisch stellte sich die Vena jugularis interna rechtsseitig verschlossen dar, die Thrombosierung reichte bis in die Vena cava superior. Die Vena jugularis der linken Seite war teilthrombosiert und die Thrombozyten auf 27.000/ μ l abgesunken. Die computertomographische Untersuchung bestätigte den Verschuß der rechten Vena jugularis interna und zeigte ebenfalls thrombotisches Material in der rechten Pulmonalarterie im Bereich der ersten Segmentaufzweigung. Des weiteren entwickelte der Patient eine Sepsis und wurde als terminal niereninsuffizient und langzeitbeatmet nach über drei monatigem Krankenhausaufenthalt in internistische Betreuung übergeben. Während dieser Zeit hatte er 9.000 ml Erythrozytenkonzentrat (EK) erhalten.

Bei Patient 2 (w, 70 Jahre, 60 kg, Bypass Operation) erfolgten der HIT-ELISA und HIPA- Bestätigungstest am achten postoperativen Tag. Er erhielt präoperativ Heparin und Acetylsalicylsäure, postoperativ wurden zunächst Heparin, dann Lepirudin, Acetylsalicylsäure und schließlich Phenprocoumon verabreicht. Der intraoperative Blutverlust betrug 850 ml. Es wurden intraoperativ 1 EK (300 ml), postoperativ 5 EK (1500 ml) appliziert. Die Operation verlief komplikationslos, postoperativ erlitt der Patient einen zerebralen ischämischen Insult.

Patient 3 (m, 80 Jahre, 83 kg, Bypass Operation) erhielt prä- und postoperativ Heparin und Acetylsalicylsäure. Die HIT-Diagnostik erfolgte am dritten postoperativen Tag. Der Patient erlitt im weiteren Verlauf einen akuten Verschuß der Arteria femoralis superficialis links und einen Infarkt okzipital am dritten postoperativen Tag. Blutungskomplikationen ergaben sich nicht und es wurden keine Blutkonzentrate verabreicht.

Der intra- und postoperative Verlauf bei Patient 4 (m, 47 Jahre, 79 kg, Bypass Operation) verlief komplikationslos. Die HIT-Diagnostik erfolgte am ersten postoperativen Tag. Der Patient hatte ein Aneurysma dissecans aortae und Z.n. akutem Nierenversagen in seiner Anamnese. Der Patient erhielt postoperativ Phenprocoumon. Präoperativ erfolgte keine Antikoagulation. Intraoperativ wurden 800 ml FFP und 1 TK verabreicht. Weitere Blutgaben waren auch postoperativ nicht nötig. Es ergaben sich keine thromboembolischen Komplikationen.

Patient 5 (w, 62 Jahre, 78 kg, Klappenersatz) erhielt prä- und postoperativ zur Antikoagulation Heparin. Nach einem Thrombozytenabfall wurde am fünften postoperativen Tag auf Phenprocoumon umgestellt und es kam zu einer Spontanerholung der Thrombozytenzahl. Die HIT-Diagnostik erfolgte am achten postoperativen Tag. Es ergaben sich keine Blutungskomplikationen oder thromboembolische Komplikationen.

Patient 6 (w, 73 Jahre, 80 kg, Klappenersatz) hatte einen Diabetes mellitus mit diabetischer Neuropathie, ein Lungenemphysem, eine Steatosis hepatis, Z.n. Cholezystektomie, Z.n. oberer gastrointestinaler Blutung vor sieben Jahren und eine allgemeine zerebrale Dysfunktion in seiner Anamnese. Die Antikoagulation wurde präoperativ mit Heparin und postoperativ mit zunächst mit Heparin, dann mit Lepirudin durchgeführt. Die HIT-Diagnostik erfolgte am 23. postoperativen Tag. Der Eingriff verlief komplikationslos. Postoperativ zeigten sich Thrombosierungen im Bereich der Venae jugulares und Venae subclaviae mit passagerer venöser Abflußbehinderung der oberen Extremitäten und des Kopfes und ausgeprägter Stauungsdermatitis beider Arme. Des weiteren ergab sich am dritten postoperativen Tag eine Perikardtamponade, so daß am vierten postoperativen Tag rethorakotomiert werden mußte. In der zehnten postoperativen Woche kam es zu einem Nierenversagen, so daß eine Nierenersatztherapie durchgeführt werden mußte. In derselben Woche (68. postoperativer Tag) verstarb der Patient an einem Herz-Kreislaufversagen.

Patient 7 (w, 67 Jahre, 83 kg, Klappenersatz und Bypass Operation) hatte eine koronare Herzerkrankung und eine kalzifizierte Aortenklappenstenose in seiner Anamnese. Bei diesem Patienten ergaben sich weder thromboembolische Komplikationen noch Blutungskomplikationen. Antikoaguliert wurde postoperativ erst mit Heparin,

nach einem Thrombozytenabfall mit Lepirudin und Phenprocoumon. Die HIT-Diagnostik erfolgte am zehnten postoperativen Tag. Intra- und postoperativ wurden je 2 EK (600 ml) verabreicht.

Bei Patient 8 (m, 64 Jahre, 84 kg, Klappenersatz und Bypass Operation) ergaben sich weder thromboembolische- noch Blutungskomplikationen. Der Patient hatte eine koronare Herzerkrankung und ein Aortenklappenvitium in seiner Anamnese. Antikoaguliert wurde präoperativ mit Acetylsalicylsäure und postoperativ mit Acetylsalicylsäure und Heparin. Die HIT-Diagnostik erfolgte am achten postoperativen Tag. Intraoperativ erfolgten keine Bluttransfusionen, postoperativ wurden 7 EK (2100 ml) appliziert.

Patient 9 (w, 79 Jahre, 60 kg, Klappenersatz) hatte eine koronare Herzerkrankung und ein kombiniertes Aortenklappenvitium in seiner Anamnese. Die Antikoagulation erfolgte präoperativ mit Phenprocoumon, postoperativ wurde bis zum dritten Tag mit zuerst Heparin, dann mit Danaparoid-Natrium antikoaguliert. Bei Verdacht auf eine HIT wurden ab dem vierten postoperativen Tag Phenprocoumon und Acetylsalicylsäure verabreicht. Die Diagnostik erfolgte am 25. postoperativen Tag. Der Verlauf gestaltete sich im wesentlichen komplikationslos, der Patient hatte einen kleinen Pleuraerguß links basal, der jedoch rückläufig war. Es ergaben sich weder thromboembolische Komplikationen noch Blutungskomplikationen.

3.9.5 Zielkriterium: Intra- und postoperative Blutungen (postoperativ diagnostizierte HIT)

Intraoperativ wurden bei drei Patienten eine laut Definition „mäßige Blutung“ beobachtet. Postoperativ ergaben sich bei drei Patienten schwere Blutungen, die bei einem dieser Patienten (Patient 1) eine hohe Anzahl von Bluttransfusionen erforderten. Dieser erhielt im postoperativen Verlauf insgesamt 9000 ml Erythrozytenkonzentrat.

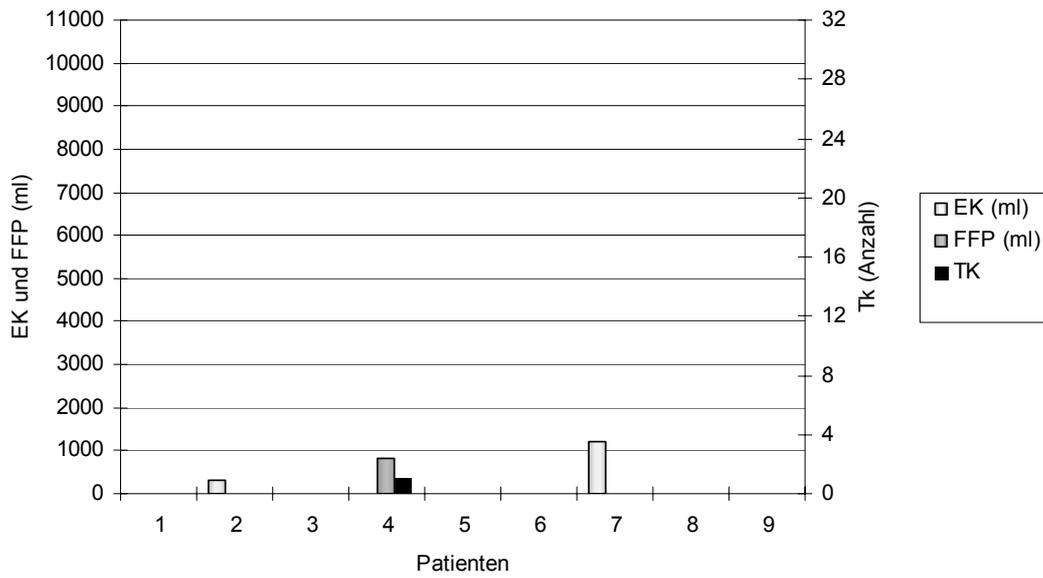


Abb. 28: Intraoperative Blutgaben dargestellt in der Zusatz-Gruppe (postoperativ diagnostizierte HIT)

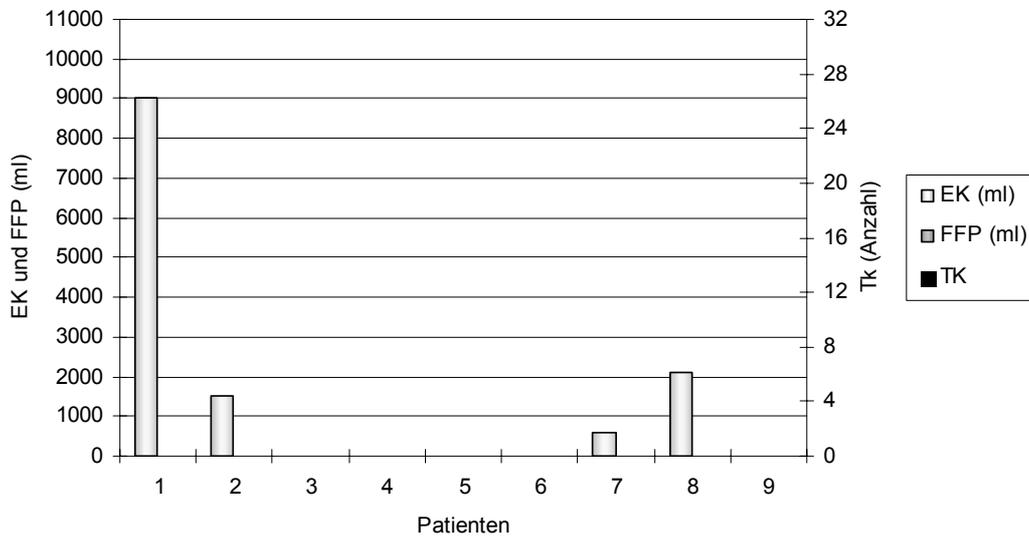


Abb. 29: Postoperative Blutgaben dargestellt in der Zusatz-Gruppe (postoperativ diagnostizierte HIT)

3.9.6 Zielkriterium: thromboembolische Komplikationen (postoperativ diagnostizierte HIT)

Wie schon unter 3.8.4 beschrieben, ergaben sich in vier von neun Fällen thromboembolische Komplikationen größeren Ausmaßes. Bei Patient 1 stellte sich sonographisch die Vena jugularis interna rechtsseitig verschlossen dar, die Thrombosierung reichte bis in die Vena cava superior. Die Vena jugularis der linken Seite war teilthrombosiert und die Thrombozytenzahl auf 27.000/ μ l abgesunken. Die Patienten 2 und 3 erlitten einen ischämischen, zerebralen Insult, Patient 3 zusätzlich einen Verschuß der linksseitigen Arteria femoralis superior. Patient 6 erlitt Thrombosierungen im Bereich der Venae jugulares und Venae subclaviae. Die Obduktion ergab älteres thrombotisches Material in der Vena cava superior bis zum Übergang in den rechten Vorhof reichend. Es befanden sich außerdem kleinere thrombotische Anlagerungen auch in der rechten Vena jugularis interna, der Venae subclaviae und der linken Vena jugularis interna. In den Femoralvenen befanden sich kleine, frischere Thromben ohne Verschuß. Die Todesursache war aus der Obduktion nicht ersichtlich, so daß man von einem multifaktoriellen Geschehen ausging.

Bei allen Patienten sank die Thrombozytenzahl postoperativ ab, die tiefsten Werte wurden am zehnten postoperativen Tag erreicht. Die Patienten 1 und 2 hatten zu dem Zeitpunkt eine Thrombozytenzahl von 12.000 und 23.000/ μ l. Der Mittelwert lag präoperativ bei $178,3 \pm 33,0 \times 1.000/\mu$ l, am ersten postoperativen Tag bei $123,5 \pm 33,9 \times 1.000/\mu$ l, am vierten bei $116,8 \pm 51,8 \times 1.000/\mu$ l und am zehnten postoperativen Tag bei $115,7 \pm 131,8 \times 1.000/\mu$ l

Der Verlauf der Thrombozytenzahl in der Zusatz-Gruppe ist in der folgenden Abbildung 26 dargestellt. Die Originaldaten befinden sich im Anhang.

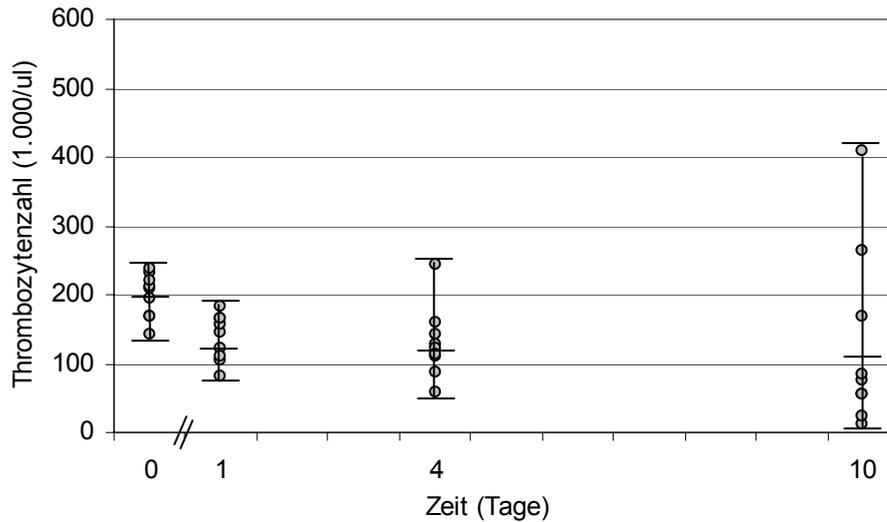


Abb. 39: Thrombozytenzahl in der Zusatz-Gruppe im Verlauf über zehn Tage (postoperativ diagnostizierte HIT). 0 = präoperativ; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag

3.9.7 Labor (postoperativ diagnostizierte HIT)

3.9.7.1 Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (APTT)

In dieser Patientengruppe befand sich die APTT am ersten postoperativen Tag bei fünf Patienten oberhalb des Normbereichs. Am zehnten postoperativen Tag lagen die Werte bei allen Patienten unter 50 Sekunden (sek). Der Mittelwert betrug präoperativ $33,5 \pm 5,2$ sek am ersten postoperativen Tag $42,3 \pm 13,3$ sek, am vierten $42,4 \pm 8,8$ sek und am zehnten postoperativen Tag $36,8 \pm 10,2$ sek.

Die Originaldaten befinden sich im Anhang.

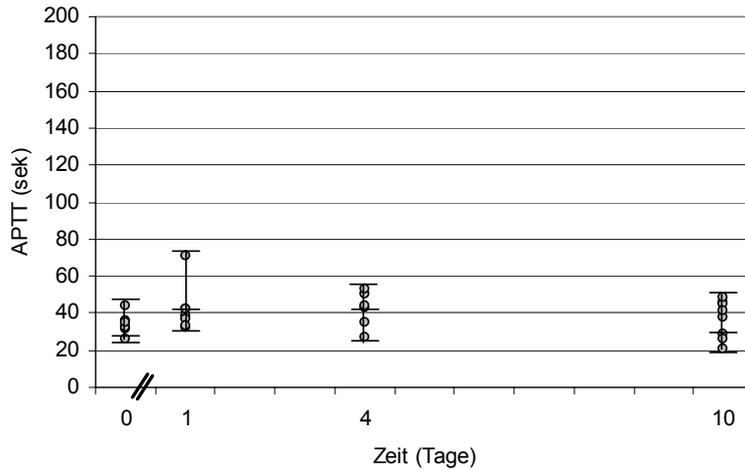


Abb. 31: Partielle Thromboplastinzeit (APTT) in der Zusatz-Gruppe dargestellt im Verlauf über zehn Tage (postoperativ diagnostizierte HIT). 0 = präoperativ; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag

3.9.7.2 Hämoglobinwerte

Im postoperativen Verlauf sanken die Hämoglobinwerte bei allen Patienten ab. Der Mittelwert betrug präoperativ $14,0 \pm 1,2$ g/dl, am ersten postoperativen Tag $11,2 \pm 1,8$ g/dl, am vierten $10,7 \pm 0,9$ g/dl und am zehnten postoperativen Tag $11,3 \pm 2,1$ g/dl. Weitere Blutwerte der Zusatz-Gruppe finden sich im Anhang.

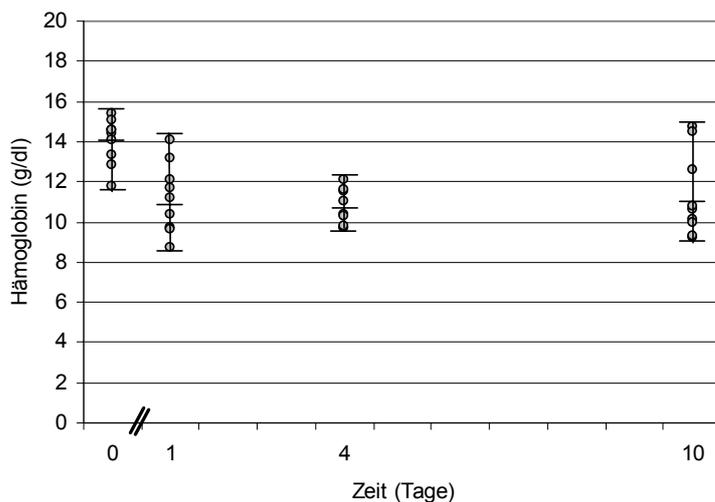


Abb. 32: Hämoglobinverlauf in der Zusatz-Gruppe dargestellt im Verlauf über zehn Tage (postoperativ diagnostizierte HIT). 0 = präoperativ; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag

3.9.7.3 Nierenfunktion

Als Verlaufsparemeter für die Nierenfunktion dienten auch in der Zusatz-Gruppe die Kreatinin- und Harnstoffwerte im Patientenserum. Stellvertretend für beide Parameter sind auch in dieser Gruppe die Kreatinin- Verlaufswerte dargestellt. Parallel dazu bewegten sich die Harnstoffwerte.

Der Mittelwert des Kreatininspiegels in der Zusatz-Gruppe betrug präoperativ $1,0 \pm 0,2$ mg/dl, am ersten postoperativen Tag $1,1 \pm 0,4$ mg/dl, am vierten $1,3 \pm 0,6$ mg/dl und am zehnten postoperativen Tag $1,7 \pm 0,9$ mg/dl. Bei Patient 1 kam es im postoperativen Verlauf zu einem Nierenversagen. Er wurde als terminal niereninsuffizient und langzeitbeatmet nach über dreimonatigem Krankenhausaufenthalt in inter-nistische Betreuung übergeben. Patient 4 hatte eine Niereninsuffizienz in seiner Anamnese. Der intra- und postoperative Verlauf gestaltete sich jedoch ohne Komplikationen.

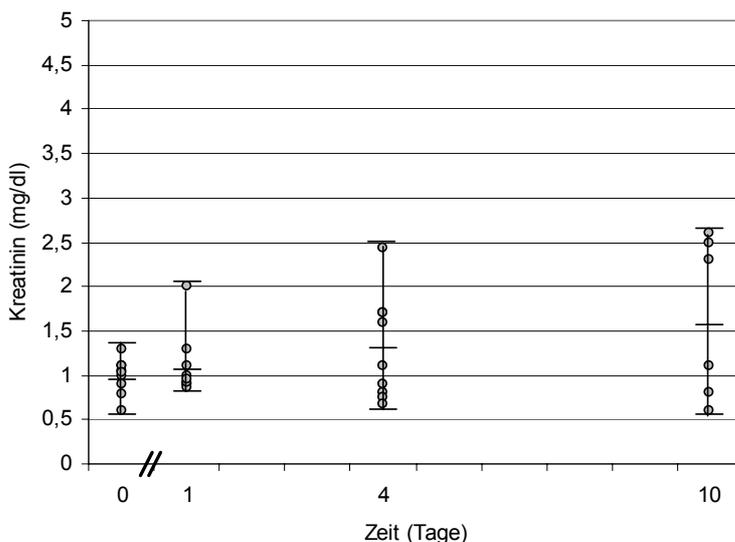


Abb. 33: Kreatininwerte in der Zusatz-Gruppe dargestellt im Verlauf über zehn Tage. 0 = präoperativ; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag

3.9.8 Zielkriterium: Sonstige Komplikationen (postoperativ diagnostizierte HIT)

Bei Patient 1 wurde am siebten postoperativen Tag bei Verdacht auf eine HIT die weitere gerinnungshemmende Therapie mit Hirudin fortgesetzt. Am elften postoperativen Tag mußte nach einer Oligurie trotz ausreichendem Volumenstatus und einer

Diuretika-Stimulation eine Nierenersatztherapie durchgeführt werden. Eine adäquate Urinproduktion war jedoch nicht zu erreichen. Patient 4 erlitt postoperativ einen Pneumothorax, der weitere Verlauf gestaltete sich jedoch problemlos. Alle weiteren Komplikationen sind in Kapitel 3.9.4 im peri- und postoperativer Verlauf beschrieben.

Die vollständigen Laborwerte finden sich im Anhang.

4 Diskussion

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT) ist eine seltene aber schwerwiegende Nebenwirkung einer Heparintherapie. Nach herzchirurgischen Eingriffen tritt die Erkrankung mit einer Inzidenz von 1% auf und kann zu lebensgefährlichen thromboembolischen Komplikationen führen (Walls et al., 1990; Slaughter et al., 1997).

In der Mehrzahl der Fälle sind Heparin-Antikörper drei Monate nach einem akuten Ereignis nicht mehr nachweisbar. Ein erneuter Anstieg der Antikörper bei Reexposition mit Heparin erfolgt nach frühestens drei Tagen (Mollison et al., 1993). Es wurde festgestellt, daß bei Patienten, die innerhalb der letzten drei Monate erneut Heparin erhalten hatten, ein Abfall der Thrombozytenzahl nach durchschnittlich $4,9 \pm 4,4$ Tagen erfolgte. Bei Patienten hingegen, die erneut mit Heparin vor mehr als drei Monaten antikoaguliert wurden, erfolgte ein Abfall der Thrombozytenzahl deutlich später - nach durchschnittlich $11,5 \pm 5,5$ Tagen (Lubenow et al., 2002). Eine ähnliche Studie wurde bereits 2001 von Warkentin und Kelton veröffentlicht (Warkentin und Kelton, 2001). Folglich wird davon ausgegangen, daß Patienten ohne nachweisbare, zirkulierende Antikörper erneut kurzzeitig mit Heparin antikoaguliert werden können, wenn eine Heparinexposition vor und nach der geplanten Reexposition streng vermieden wird (Olinger et al., 1984; Christiansen et al., 2000; Pötzsch et al., 2000a; Lubenow et al., 2002).

In dieser Studie wurden retrospektiv zwei unterschiedliche Antikoagulationsverfahren während des kardiopulmonalen Bypasses bei herzchirurgischen Patienten mit einer HIT ausgewertet und die Ergebnisse interpretiert. Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob einerseits mit einer alternativen Antikoagulation (Hirudin) vermehrte Blutungskomplikationen auftreten und andererseits ob eine erneute kurzzeitige Reexposition mit Heparin zu thromboembolischen Komplikationen führt.

Eine weitere Patientengruppe in der die Diagnose der HIT erst postoperativ gestellt worden war wurde ebenfalls retrospektiv untersucht. Patienten dieser Zusatz-Gruppe erhielten sowohl prä- als auch postoperativ Heparin. Sie wurden erst mehrere Tage nach der Operation auf ein alternatives Antikoagulans umgestellt. Die Zusatz-Gruppe

soll im Vergleich mit den anderen Antikoagulationsverfahren verdeutlichen, welche fatalen Auswirkungen eine nicht rechtzeitig diagnostizierte HIT haben kann.

Thromboembolische Komplikationen

Die vorrangige Fragestellung dieser Studie war, ob und in welchem Maße thromboembolische Komplikationen im intra- und postoperativen Verlauf bei Patienten der Reexpositiongruppe (Heparin-Gruppe) auftraten. Bei keinem der acht Patienten der Heparin-Gruppe wurden im intra- oder postoperativen Verlauf thromboembolische Komplikationen beobachtet. Folglich kann diese Frage eindeutig mit einem „Nein“ beantwortet werden.

Der Verlauf der Thrombozytenzahl unterschied sich in beiden Gruppen nicht wesentlich. In beiden Gruppen erfolgte bei einigen Patienten unmittelbar postoperativ ein Abfall der Thrombozytenzahl, die bis zum vierten postoperativen Tag aber wieder auf einen Wert über 100.000/ μ l anstieg. Die Mittelwerte lagen in der Hirudin-Gruppe präoperativ bei $221,3 \pm 97,9 \times 1.000/\mu\text{l}$, in der ersten postoperativen Kontrolle bei $114 \pm 84,7 \times 1.000/\mu\text{l}$ und am vierten postoperativen Tag bei $168,7 \pm 94,9 \times 1.000/\mu\text{l}$. In der Heparin-Gruppe lagen die Mittelwerte präoperativ bei $222,6 \pm 96,7 \times 1.000/\mu\text{l}$, am ersten postoperativen Tag bei $139,9 \pm 76,1 \times 1.000/\mu\text{l}$ und am vierten postoperativen Tag bei $143,9 \pm 57,8 \times 1.000/\mu\text{l}$.

Dieser Abfall der Thrombozytenzahl läßt sich dadurch erklären, daß die unphysiologische Oberfläche des kardiopulmonalen Bypasses sowie physikalische Scherkräfte und Turbulenzen innerhalb des Systems unter anderem zu einer Schädigung zellulärer Blutbestandteile, insbesondere der Thrombozyten, führen (Brown et al., 1975; Hung et al., 1976; Didisheim et al., 1983; Fischlein 2000). Es kommt zur Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten an der Fremdoberfläche des Schlauchsystems sowie zu einem Funktionsdefizit, woraus ein erhöhter Blutverlust resultieren kann (Mohr et al., 1986; Kroll et al., 1998). Da die Daten sich hinsichtlich der Thrombozytenzahlen nicht wesentlich in beiden Gruppen unterschieden, muß geschlossen werden, daß eine kurzfristige Reexposition mit Heparin zu einem Zeitpunkt, an dem keine Antikörper nachweisbar sind, nicht zu einem HIT-induziertem Abfall der Thrombozytenzahl führt. Dies wird bestätigt durch die Daten aus einer Studie von Lubenow et

al., die zeigt, daß ein Abfall der Thrombozytenzahl bei Patienten, die innerhalb der letzten drei Monate erneut Heparin erhalten haben, erst nach durchschnittlich $4,9 \pm 4,4$ Tagen erfolgt. Somit kann ein immunologisches Geschehen im Sinne einer HIT ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die erneut mit Heparin vor mehr als drei Monaten antikoaguliert wurden, erfolgt ein Abfall der Thrombozytenzahl deutlich später, nach durchschnittlich $11,5 \pm 5,5$ Tagen (Lubenow et al., 2002). Darüber hinaus lag in der Heparin-Gruppe die mittlere Zahl der Thrombozyten am zehnten postoperativen Tag bei $244,5 \pm 83,7 \times 1000/\mu\text{l}$, so daß daraus keine Rückschlüsse auf eine HIT gezogen werden können.

Um festzustellen, ob die Dauer der Aortenabklemmung Auswirkungen auf die Thrombozytenzahl hat und ob längere Aortenabklemmzeiten in unserer Studie zu größeren Schäden der Thrombozyten führen, wurde der Korrelationskoeffizient ermittelt. Dieser lag in der Heparin-Gruppe bei $r = -0,079$ und in der Hirudin-Gruppe bei $r = -0,174$. In der Heparin-Gruppe variierten die Abklemmzeiten etwas stärker als in der Hirudin Gruppe, wobei Patienten mit einer Aortenabklemmzeit von über 70 min keinen signifikanten Unterschied zu Patienten mit einer Aortenabklemmzeit von unter 70 min in Bezug auf die Thrombozytenzahl aufwiesen. In dieser Studie zeigt sich, daß die Aortenabklemmzeit keine signifikante Auswirkung auf die Thrombozytenzahl hat.

Therapie mit Hirudin

Die Zulassung für Lepirudin - einem rekombinanten Hirudin - erfolgte aufgrund zweier prospektiver Kohortenstudien aus den Jahren 1997 und 1998 (Geinacher et al., 1999; Greinacher et al., 1999a). Hirudin ist seit 1997 als rekombinantes Hirudin (r-Hirudin) in Deutschland erhältlich. In der Praxis birgt die Antikoagulation mit Hirudin jedoch einige Nachteile. Hirudin wurde Ende der 90-er Jahre in zahlreichen Studien als alternatives Antikoagulans bei Patienten mit einer HIT während des kardiopulmonalen Bypasses eingesetzt und als potentiell nützliches Medikament bewertet (Schiele et al., 1995; Olbricht et al.; 1998, Schmidt et al., 1997; Greinacher et al., 1999a). In diesen Studien wurde deutlich, daß thromboembolische Komplikationen zwar vermieden werden konnten, aber das Risiko, lebensgefährliche Blutungs-komplikationen zu erleiden, stark zunahm. Die Behandlung von schweren Blutungskomplikationen stellt ein großes Problem dar, da bisher noch kein Antidot gegen Hirudin verfügbar ist

und eine Eliminierung des Pharmakons nur mittels Hämofiltration möglich ist (Koster et al., 2000; Christiansen et al., 2000). Hirudin wird zu 90 % über die Nieren ausgeschieden, d.h. die Halbwertszeit ist stark abhängig von der Nierenfunktion. Eine herabgesetzte Nierenfunktion kann deshalb sowohl Auswirkungen auf die Hirudin-Plasmakonzentration als auch auf die Halbwertszeit haben (Kern et al., 1999; Greinacher 1999).

Aber nicht nur Heparin kann die Bildung von Antikörpern induzieren. In einer prospektiven Studie mit 196 HIT-Patienten unter Hirudin (Lepirudin)-Therapie wurden bei 44,4 % dieser Patienten anti-r-Hirudin-IgG-Antikörper am vierten Tag nach Hirudin-Applikation nachgewiesen (Eichler et al., 2000). Erhöhte anti-r-Hirudin-IgG-Antikörper bei HIT-Patienten konnten auch von Huhle et al. nachgewiesen werden (Huhle et al., 1999). Gründe für die hohe Inzidenz dieser Antikörper sind, daß die HIT eine Zunahme der Thrombinbildung sowie eine erhöhte Bildung von Thrombin-Hirudin-Komplexen bewirkt (Warkentin et al., 1997). Bei HIT-Patienten mit anti-r-Hirudin-Antikörpern nach Hirudin-Applikation wurde in einigen Fällen eine signifikante Verlängerung der APTT beobachtet, die eine Dosisreduktion des r-Hirudins um bis zu 90% erforderlich machte (Eichler et al., 2000).

Blutungskomplikationen

Unter dem Begriff „schwere Blutung“ wurden folgende Blutungen zusammengefasst: Blutungen mit hämodynamischer Beeinträchtigung und einem Transfusionsbedarf von mindestens vier Bluttransfusionen, Blutungen die einen nachfolgenden operativen Eingriff notwendig machen, intrakranielle Blutungen und Blutungen mit Todesfolge. Eine mäßige Blutung ist definiert als eine Blutung ohne gestörte Hämodynamik, die zwei bis drei Transfusionen erforderlich macht. Eine leichte Blutung ist definiert als Blutung, die entweder nur eine Blutkonserve oder keine Bluttransfusionen erfordert.

Das Risiko, schwere Blutungen während des kardiopulmonalen Bypasses zu erleiden, liegt durchschnittlich bei 20-30%. Aufgrund verstärkter Blutungen müssen ca. 3-5% dieser Patienten rethorakotomiert werden (Cosgrove et al., 1985; Czer et al., 1987; Ellison und Jobes, 1988; Wasser et al., 1989). In der Heparin-Gruppe erlitt intraoperativ keiner der acht Patienten schwere Blutungen. Vier Patienten hatten

mäßige und drei Patienten nur leichte Blutungen. Postoperativ kam es bei einem Patienten zu schweren Blutungen, zwei Patienten hatten mäßige und fünf Patienten nur leichte Blutungen.

In der Hirudin-Gruppe erlitten im intraoperativen Verlauf von insgesamt sechzehn Patienten zwölf Patienten schwere Blutungen, zwei Patienten mäßige und zwei weitere Patienten geringe Blutungen. Im postoperativen Verlauf erlitten zehn Patienten schwere Blutungen, drei Patienten mäßige Blutungen und weitere drei Patienten keine Blutungen. Blutungskomplikationen können zu schweren Konsequenzen wie z.B. Rethorakotomien, verzögertem Thoraxverschuß, Mediastinitis oder anderen Infektionen führen (Culliford et al., 1976), was auch in dieser Gruppe der Fall war. Bei fünf Patienten mußte eine Rethorakotomie durchgeführt werden. Zwei Patienten mit einer Herztransplantation und schweren intra- und postoperativen Blutungen verstarben. Zu diesen Ergebnissen ist hinzuzufügen, dass die Patienten mit einer Herztransplantation kein vergleichbares Äquivalent in der Heparin-Gruppe hatten. Sie wurden in dieser Studie aber trotzdem aufgeführt, da beide Patienten unter Hirudintherapie schwerste Blutungen erlitten.

Blutungskomplikationen unter Hirudintherapie können zum einen durch akzidentelle Überdosierung bedingt sein, zum anderen kann eine eingeschränkte Nierenfunktion in Betracht kommen. Bei einer Behandlung mit Hirudin sollte darüber hinaus berücksichtigt werden, daß sich Hirudin im gesamten Extrazellulärraum (0,2 l/kg KG) verteilt, so dass die Hirudin-Plasmakonzentration nur ca. 20-25 % des gesamten im Körper verteilten Hirudins beträgt, bei erhöhtem interstitiellem Volumen liegt der Prozentsatz darunter (Glusa und Markwardt, 1990; Glusa, 1998). Bei einer Rückverteilung des Hirudins aus dem Extra- in den Intravasalraum kann es dann zu schweren Blutungen kommen.

Trotz unterschiedlicher Patientenzahlen in beiden Gruppen läßt sich feststellen, daß in der Hirudin-Gruppe deutlich mehr und schwerwiegendere Blutungskomplikationen auftraten, was sich im Transfusionsbedarf widerspiegelt. In der Hirudin-Gruppe war der Transfusionsbedarf mehr als doppelt so hoch. Intraoperativ lag er bei $1230,8 \pm 1037,9$ ml und postoperativ bei $2657,7 \pm 3137,1$ ml. In der Heparin-Gruppe betrug der durchschnittliche intraoperative Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentrat hingegen $514,3 \pm 226,8$ ml und postoperativ $800 \pm 346,4$ ml.

Um festzustellen, ob die Aortenabklemmzeit Auswirkung auf die Anzahl der verabreichten Blutkonzentrate hat oder ob zwischen diesen beiden Merkmalen ein linearer Zusammenhang besteht, wurde die Korrelation in beiden Gruppen ermittelt. In beiden Gruppen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen Aortenabklemmzeit und der Summe der intraoperativ verabreichten Bluttransfusionen feststellen. Der Korrelationskoeffizient ergab in der Heparin-Gruppe einen Wert von $r = -0,451$ und in der Hirudin-Gruppe einen Wert von $r = 0,047$.

Hämoglobinwerte

Yeh und Bhat et al. zeigten, daß sowohl ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nierenfunktionsstörungen nach einem kardiopulmonalen Bypass und der Dauer des Bypasses, als auch dem Plasma-Hämoglobin und postoperativen Nierenfunktionsstörungen besteht (Yeh et al., 1964; Bhat et al., 1976). In einer weiteren Studie zeigte sich zwar ein Zusammenhang zwischen hohen Plasma-Hämoglobinwerten und einer verlängerten Bypasszeit, die Nierenfunktionsstörung nach einem Bypass korreliert aber laut Studie eher mit der Bypasszeit als mit den erhöhten Hämoglobinwerten (Krian, 1976). Darüber hinaus können nephrotoxische Plasmawerte an freiem Hämoglobin (Lowe, 1966) durch die modernere Technik vermieden werden.

Der Verlauf des Hämoglobinwertes war in beiden Gruppen ähnlich. Der Mittelwert lag in der Heparin-Gruppe präoperativ bei $12,0 \pm 1,7$ g/dl, am ersten postoperativen Tag bei $10,3 \pm 1,1$ g/dl, am vierten bei $9,6 \pm 1,4$ g/dl und am zehnten postoperativen Tag bei $11,4 \pm 3,1$ g/dl. In der Hirudin-Gruppe lag der Ausgangswert bei $12,3 \pm 2,9$ g/dl, am ersten postoperativen Tag bei $9,3 \pm 1,2$ g/dl, am vierten bei $10,3 \pm 2,3$ g/dl und am zehnten postoperativen Tag bei $10,9 \pm 2,3$ g/dl. Parallel dazu bewegten sich die Erythrozyten- und Hämatokritwerte beider Gruppen. Die verhältnismäßig hohen Hämoglobinwerte, trotz des hohen Blutverlustes insbesondere in der Hirudin-Gruppe, lassen sich durch eine adäquate Substitution mit Blutpräparaten erklären.

Überwachung der Gerinnung

Der Einsatz von Hirudin als Antikoagulans in der Herzchirurgie erfordert einen geeigneten Überwachungstest, um Über- oder Unterdosierungen, welche schwerwiegende Folgen haben, zu vermeiden. Untersuchungen zeigen, daß sowohl die Activated Clotting Time (ACT) als auch die Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (APTT) keine adäquaten Überwachungstests für Hirudin während des kardiopulmonalen Bypasses darstellen (Walenga et al., 1991; Koza et al., 1993; Nurmohamed et al., 1994). Als geeignetste Methode zur Überwachung des Hirudinspiegels gilt die Ecarin-Clotting-Time (ECT), die sowohl eine ausreichende Sensitivität und Spezifität als auch eine schnelle Messzeit aufweist. Der einzige Nachteil der ECT ist die Abhängigkeit von der Prothrombinkonzentration im Plasma, die bei einer Leberfunktionsstörung erniedrigt sein kann (Pötzsch et al., 1997; Pötzsch et al., 1997a), was wiederum bei der Hirudinapplikation berücksichtigt werden muss. In dieser Studie waren anamnestisch keine Leberfunktionsstörungen angegeben. ECT-Werte liegen in dieser Studie nicht vor, da dieser Test zur Überwachung des Hirudinspiegels bisher noch nicht in allen Krankenhäusern verfügbar ist. Die Studie zeigt zum einen anhand der Hirudin-Gruppe, daß ein strenges Monitoring von Hirudin mittels ECT erforderlich ist, daß aber auch trotz ECT-Überwachung unstillbare Blutungen auftreten können. Als Gerinnungswerte wurden in beiden Patientengruppen die APTT und die TPZ bestimmt.

Wie bereits in Kapitel 1.2.2 beschrieben, wird zur Überwachung einer intravenösen Heparintherapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) im mittleren Dosisbereich die APTT bestimmt, während im Hochdosisbereich, die ACT die Methode der Wahl ist. (Hattersley, 1966; Gravelee et al., 1989; Kuitunen et al., 1991). In dieser Studie wurde prä- und postoperativ die APTT bestimmt, um Störungen der Blutgerinnung zu erfassen. ACT Werte lagen perioperativ nicht vor. Die APTT war in beiden Patientengruppen postoperativ verlängert. Leider wurden postoperativ nicht bei allen Patienten Kontrollen durchgeführt, so daß nicht von allen Patienten Werte vorlagen. In der Heparin-Gruppe traten trotz einer Verlängerung der APTT keine vermehrten intra- oder postoperativen Blutungen auf. Der Mittelwert der APTT betrug präoperativ in der Heparin-Gruppe $38,8 \pm 9,4$ sek (Sekunden), am ersten postoperativen Tag $61,3 \pm 17,9$ sek. Am vierten postoperativen Tag stieg der Wert weiterhin an, ging aber bis zum zehnten postoperativen Tag wieder zurück. Bei den Patienten mit stark verlängerter

APTT, möglicherweise durch Heparin bedingt, fanden sich keine verstärkten Nachblutungen. In Bezug auf den Quickwert fanden sich nur vereinzelt leicht erniedrigte Werte.

In der Hirudin-Gruppe befand sich ein Patient mit bereits präoperativ stark verlängerter APTT, die in der ersten postoperativen Kontrolle weiterhin erhöht war, dann jedoch in den folgenden Kontrollen wieder absank. Unmittelbar postoperativ wurde bei diesem Patienten -laut Operationsbericht- zunächst ein normaler Hirudinspiegel gemessen, am selben Tag kam es jedoch zu diffusen Blutgerinnungsstörungen, die eine Rethorakotomie erforderlich machten. Es lag keine bekannte Nierenfunktionsstörung vor. Die plötzliche Gerinnungsstörung im postoperativen Verlauf, kann möglicherweise mit der Umverteilung des Hirudins im Zusammenhang stehen, da je nach interstitiellem Volumen der Prozentsatz des im Extrazellulärraum verteilten Hirudin zwischen 75% und 80% liegt (Glusa und Markwardt, 1990; Glusa, 1998). Bei einer Rückverteilung des Hirudins aus dem Extra- in den Intravasalraum kann es dann wie in diesem Fall im postoperativen Verlauf zu schweren Blutungen kommen. Zusätzlich kann eine Verlängerung der APTT bei HIT-Patienten unter Hirudin-Therapie auch mit der Bildung von anti-r-Hirudin-IgG-Antikörpern in Zusammenhang stehen. Diese anti-r-Hirudin-IgG-Antikörper-Komplexe sind möglicherweise zu groß um renal ausgeschieden werden zu können, was wiederum in einer Verlängerung der Halbwertszeit von Hirudin resultiert und u.U. eine Dosisreduktion von bis zu 90% erforderlich machen kann (Eichler et al., 2000).

Nierenfunktion

Die Elimination von Hirudin ist stark abhängig von der Nierenfunktion. Die renale Clearancerate nimmt bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich ab (Nowak et al., 1992; Vanholder et al., 1997; Bucha et al., 1999). Studien haben gezeigt, daß die Nierenperfusion und die glomeruläre Filtrationsrate während des kardiopulmonalen Bypasses auf 25% bis 75% absinken kann (Grismer et al., 1964; Porter et al., 1966; Lundberg, 1967). Ursächlich konnte in tierexperimentellen Studien eine renale Vasokonstriktion, besonders in den ersten 30 Minuten des Bypasses (Fensterbusch et al., 1961), und ein verminderter renaler Blutfluss nachgewiesen werden (Moghissi et al., 1969). Diese Erkenntnis ist besonders wichtig bei der Hirudin-Antikoagulation, da die

renale Ausscheidung von Hirudin ausschließlich über die Niere erfolgt. Hirudin hat eine mittlere Halbwertszeit von ein bis zwei Stunden. 50% des Hirudins werden intakt ausgeschieden, der restliche Anteil wird durch renale tubuläre Zellen metabolisiert. Dies erklärt, weshalb bei Niereninsuffizienz die Halbwertszeit von Hirudin stark erhöht ist. Bei Dialysepatienten wurde über Halbwertszeiten von bis zu 316 Stunden berichtet (Nowak et al., 1992; Nowak et al., 1996).

Heparin hingegen wird in der Leber durch Hydrolyse abgebaut und die entstehenden Metaboliten über die Niere ausgeschieden. Die Inaktivierung von Heparin erfolgt durch Bindung an Proteine und durch Phagozytose (Burgis, 2001). D.h. eine eingeschränkte Nierenfunktion hat geringere Auswirkungen auf die Plasma-Heparinkonzentration, als es bei Hirudin der Fall ist. Darüber hinaus kann bei einer Überdosierung mit Protamin gegengesteuert werden.

Es befanden sich in beiden Patientengruppen jeweils zwei Patienten mit einer Niereninsuffizienz in ihrer Anamnese und in der Heparin-Gruppe zusätzlich ein Patient mit einer mikroskopischen Panarteriitis mit Nierenbeteiligung. In beiden Gruppen wurde präoperativ der Kreatinin-Ausgangswert bestimmt. Am ersten, vierten und zehnten postoperativen Tag wurden Kontrollen dieses Wertes durchgeführt. In der Heparin-Gruppe lagen die Kreatinin-Mittelwerte niedriger als in der Hirudin-Gruppe. Der Kreatinin-Mittelwert lag in der Hirudin-Gruppe präoperativ bei $1,3 \pm 0,9$ mg/dl. Am ersten postoperativen Tag bei $1,2 \pm 0,5$ mg/dl, am vierten bei $1,1 \pm 0,4$ mg/dl, und am zehnten postoperativen Tag bei $1,2 \pm 0,4$ mg/dl.

In der Heparin-Gruppe lag der Mittelwert präoperativ bei $1,1 \pm 0,3$ mg/dl. Am ersten postoperativen Tag bei $1,1 \pm 0,3$ mg/dl, am vierten bei $0,9 \pm 0,2$ mg/dl und am zehnten postoperativen Tag bei $1,0 \pm 0,2$ mg/dl. Keiner Patienten der Heparin-Gruppe mit einer Niereninsuffizienz erlitt im intra- oder postoperativen Verlauf Blutungskomplikationen. Die Kreatininwerte waren bei diesen Patienten nur leicht erhöht.

In der Hirudin-Gruppe handelte es sich bei den niereninsuffizienten Patienten um zwei herztransplantierte Patienten, die im intra- und postoperativen Verlauf schwere Blutungen erlitten. Die Kreatinin-Verlaufswerte waren besonders bei einem dieser Patienten mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz präoperativ stark erhöht und

sanken in den postoperativen Kontrollen ab. Laut Operationsbericht kam es bei diesem Patienten im Operationsverlauf zu einer schweren diffusen Blutungsneigung. Auch nach Absenken des Hirudinspiegels wurde keine Besserung erzielt.

Bei dem zweiten Patienten mit einer Niereninsuffizienz kam es ebenfalls zu schweren Blutungen sowohl intra- als auch postoperativ. Trotz Hämofiltrationsbehandlung und engmaschigen Ecarin-Zeitkontrollen war auch in diesem Fall die Hirudinelimination unzureichend.

Eine mögliche Erklärung hierfür ist, daß bei eingeschränkter Nierenfunktion die renale Clearancerate deutlich abnimmt (Nowak et al., 1992) und Hirudin somit nicht ausreichend ausgeschieden werden kann, zum anderen kann die Ursache der Blutung darin liegen, daß sich Hirudin -wie bereits erwähnt- nach intravenöser Applikation zunächst im Extrazellularrraum verteilt. Die intravasale Konzentration beträgt nur 15-20% des gesamten Hirudins (Glusa, 1998). Wenn nun Hirudin wieder aus dem Extravasalraum in den Intravasalraum rediffundiert kommt es erneut zu hohen Hirudinkonzentrationen und damit auch verstärkter Blutungsneigung.

Dasselbe Problem der Umverteilung wurde in einem case-report beobachtet. Ein bilateral nephrektomierter Patient mit einer HIT wurde zwar intraoperativ erfolgreich mit Heparin antikoaguliert, ohne daß thromboembolische Komplikationen auftraten, der intra- und postoperative Verlauf wurde jedoch durch starke Blutungen beeinträchtigt. Dieser Patient hatte präoperativ Hirudin erhalten, das trotz präoperativer Hämofiltration durch die Verteilung in der interstitiellen Flüssigkeit noch im Körper vorhanden war und nach verzögerter Umverteilung die verlängerte Wirkung und Blutgerinnungsstörungen verursachte (Selleng et al., 2001). Diese verzögerte Hirudin-Wirkung kann u.a. die starken Blutungen, die bei zwölf Patienten intraoperativ und bei zehn Patienten postoperativ auftraten, erklären. Eine eingeschränkte Nierenfunktion potenziert das Risiko der Hirudin-Antikoagulation.

Leberfunktion

In beiden Gruppen befanden sich keine Patienten mit einer Leberfunktionsstörung in ihrer Anamnese. Es wurden präoperativ als auch im postoperativen Verlauf die

Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) kontrolliert, um anhand dieser Werte festzustellen, ob eine Leberfunktionsstörung vorliegt, welche Auswirkungen auf die Blutgerinnung haben könnte. Eine Leberfunktionsstörung war anhand der Leberenzyme in der Heparin-Gruppe nicht auszumachen.

In der Hirudin-Gruppe hingegen fanden sich postoperativ mehrere Patienten mit erhöhten AST-Werten. Am ersten postoperativen Tag lag der durchschnittliche Wert bei $35,5 \pm 31,6$ U/l. Dies kann unter anderem dadurch erklärt werden, daß laut Collins et al. postoperativ erhöhte Werte in Leberfunktionstests nach kardiopulmonalem Bypass nachgewiesen wurden, denn auch in der Heparin-Gruppe waren die AST-Werte postoperativ angestiegen (Collins et al., 1983). Deutlich erhöhte AST-Werte zeigten sich am zehnten postoperativen Tag bei drei von insgesamt sechzehn Patienten. Der „de Ritis-Quotient“ war bei diesen Patienten erhöht, so daß von einem möglichen postoperativen Leberzellschaden ausgegangen werden kann, der für die verstärkten Blutungen mitverantwortlich sein könnte.

Zusatz-Gruppe (postoperativ diagnostizierte HIT)

In zahlreichen Studien sind thromboembolische Komplikationen nach dem Einsatz von Heparin während des kardiopulmonalen Bypasses beschrieben worden (Singer et al., 1993; Warkentin et al., 1995). Prospektive und retrospektive Studien zeigen, daß 50-75% der HIT-Patienten Thrombosen entwickeln (Warkentin und Kelton, 1996; Lee und Warkentin, 2000). Dabei stellt sich die Frage nach der Relevanz einer absoluten oder relativen Heparin-Karenz. Die Zusatz-Gruppe sollte klären, ob eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahlen nach dem Einsatz von Heparin notwendig ist und was für lebensgefährliche Folgen eine HIT haben könnte. In dieser Gruppe befanden sich insgesamt neun Patienten. Die Diagnose „HIT“ wurde erst postoperativ diagnostiziert.

Thromboembolische Komplikationen (postoperativ diagnostizierte HIT)

In der Zusatz-Gruppe erlitten vier von neun Patienten thromboembolische Komplikationen unterschiedlichen Ausmaßes. Diese thromboembolischen Komplikationen

ereigneten sich innerhalb der ersten bis zweiten postoperativen Woche. Zwei dieser Patienten verstarben im weiteren postoperativen Verlauf. Die HIT Diagnostik erfolgte im Durchschnitt am $8,0 \pm 6,2$. postoperativen Tag. Die Ergebnisse der Zusatz-Gruppe zeigen bereits die schwerwiegend Folgen einer HIT, die bei fast der Hälfte der Patienten auftraten. Der Mittelwert der Thrombozytenzahl lag präoperativ bei $178,3 \pm 33,0 \times 1.000/\mu\text{l}$, am ersten postoperativen Tag bei $123,5 \pm 33,9 \times 1.000/\mu\text{l}$ und sank im postoperativen Verlauf weiter ab. Bis zum zehnten Tag sanken bei insgesamt sechs Patienten die Thrombozytenzahlen auf unter 50% des Ausgangswertes ab. Im Vergleich mit der Heparin und Hirudin Gruppe lagen die Mittelwerte der Thrombozytenzahlen in der Zusatz-Gruppe am zehnten Tag bei $115,7 \pm 131,8 \times 1.000/\mu\text{l}$, in der Heparin Gruppe bei $244,5 \pm 83,7 \times 1.000/\mu\text{l}$ und in der Hirudin Gruppe bei $292,4 \pm 145,8 \times 1.000/\mu\text{l}$. Vier Patienten aus der Zusatz-Gruppe erlitten thromboembolische Komplikationen. Dabei stellt sich die Frage, wie die HIT rechtzeitig erkannt werden kann, um lebensgefährliche Folgen zu vermeiden. Die Diagnose der HIT wird nach zwei Kriterien gestellt: zum einen nach dem Abfall der Thrombozytenzahl um mindestens 50% -mit oder ohne thromboembolischen Komplikationen- und als weiteres diagnostisches Merkmal der Nachweis von HIT-Antikörpern (Warkentin et al., 1999). Es wurden mehrere Labortests entwickelt, um HIT-Antikörper oder eine Heparin-induzierte Thrombozytenaggregation nachzuweisen (Kelton et al., 1984; Sheridan et al., 1986; Greinacher et al., 1991; Amiral et al., 1992). Prädiktive Aussagen hinsichtlich der Manifestation einer HIT lassen sich durch diese Labortests jedoch nicht machen, da nur eine geringe Anzahl von Patienten mit nachweisbaren HIT-Antikörpern klinische Symptome dieser Krankheit entwickeln (Amiral et al., 1995; Warkentin et al., 1995; Klement et al., 1996; Bauer et al., 1997; Visentin et al., 1996). Deshalb ist vor einem geplanten Eingriff eine detaillierte Anamnese hinsichtlich Antikoagulationregimen bei vorhergehenden Eingriffen wichtig, um allergischen Reaktionen vorzubeugen. Wie sich in dieser Studie gezeigt hat, ist eine Kontrolle der Thrombozytenzahl sowohl präoperativ als auch postoperativ in regelmäßigen Abständen notwendig.

Auch in dieser Gruppe wurde untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen den beiden Merkmalen Thrombozytenzahl und Aortenabklemmzeit besteht. Bei einem Korrelationskoeffizient von $r = 0,353$ konnte keine signifikante Abhängigkeit festgestellt wer-

den, wobei eine statistisch signifikante Aussage (wie auch in der Hirudin und Heparin-Gruppe) durch die geringe Patientenzahl nicht möglich ist.

Blutungskomplikationen (postoperativ diagnostizierte HIT)

Intraoperativ wurden bei drei Patienten eine - laut Definition - mäßige Blutung beobachtet. Postoperativ ergaben sich bei drei Patienten schwere Blutungen. Ein Patient benötigte eine hohe Anzahl von Bluttransfusionen. Die Operation verlief zwar komplikationslos, am ersten postoperativen Tag kam es jedoch zu den ersten Anzeichen thromboembolischer Komplikationen, die im weiteren postoperativen Verlauf mittels CCT bestätigt wurden. Die Umstellung auf Hirudin erfolgte vierzehn Tage postoperativ. Zwischenzeitlich geriet der Patient in ein Nierenversagen.

Am ersten postoperativen Tag lag die APTT bei fünf Patienten oberhalb des Normbereichs. Am zehnten postoperativen Tag lagen die Werte bei allen Patienten unter 50 Sekunden.

Die Hämoglobinwerte sanken bei allen Patienten im postoperativen Verlauf zunächst ab, bedingt durch den intraoperativen Blutverlust und stiegen dann aber im Verlauf wieder an. Der Mittelwert lag am ersten postoperativen Tag bei $11,2 \pm 1,8$ g/dl, am vierten postoperativen Tag bei $10,7 \pm 0,9$ g/dl und am zehnten postoperativen Tag bei $11,3 \pm 2,1$ g/dl. Auch in dieser Gruppe läßt sich der Anstieg des Hämoglobinwertes im postoperativen Verlauf u.a. durch die Substitution mit Erythrozytenkonzentrat erklären.

Nierenfunktion (postoperativ diagnostizierte HIT)

Als Verlaufparameter für die Nierenfunktion dienten auch in der Zusatz-Gruppe die Kreatinin- und Harnstoffwerte im Patientenserum. Der Mittelwert des Kreatininspiegels in der Zusatz-Gruppe betrug präoperativ $1,0 \pm 0,2$ mg/dl und stieg im postoperativen Verlauf insbesondere bei den Patienten mit Nierenfunktionsstörungen an. Vier Patienten lagen am vierten postoperativen Tag oberhalb eines Wertes von 1,1 mg/dl. Drei Patienten erlitten im postoperativen Verlauf schwere Nierenfunktionsstörungen. Ursache hierfür waren thromboembolische Komplikationen aufgrund einer zu spät diagnostizierten HIT. Bei einem dieser Patienten wurde eine Nierenersatzthera-

pie durchgeführt. Ein weiterer Patient verstarb nach schweren thromboembolischen Komplikationen mit einem ischämischen Infarkt okzipital in einem urämischen Koma und ein dritter Patient mit einer Nierenersatztherapie verstarb ebenfalls nach schweren thromboembolischen Komplikationen an einem multifaktoriellen Geschehen. In der Obduktion konnte eine singuläre Todesursache nicht gefunden werden. Die Ergebnisse der Zusatz Gruppe zeigen wie wichtig eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahlen sowie eine detaillierte Anamnese hinsichtlich der letzten Antikoagulationsregime ist.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden zwei Verfahren der Antikoagulation während herzchirurgischer Operationen mit kardiopulmonalem Bypass bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT) einander gegenübergestellt und untersucht. Acht HIT-Patienten der Heparin-Gruppe erhielten intraoperativ kurzzeitig Heparin; prä- und postoperativ war eine Heparinexposition streng vermieden worden. Sechzehn Patienten der Hirudin-Gruppe erhielten intraoperativ Hirudin. Es wurde untersucht, ob bei Patienten mit einer HIT, die während des kardiopulmonalen Bypasses eine Heparinantikoagulation erhalten hatten, thromboembolische Komplikationen auftraten und ob im postoperativen Verlauf ein Abfall der Thrombozytenzahl auf unter 50 % des Ausgangswertes erfolgte. Außerdem wurden beide Patientengruppen auf intra- und postoperative Blutungskomplikationen untersucht. In einer Zusatz-Gruppe erfolgte die Diagnose HIT erst postoperativ, so daß während und nach dem herzchirurgischen Eingriff mit Heparin antikoaguliert wurde.

Die kurzzeitige Heparinexposition bei HIT-Patienten ohne nachweislichen Antikörpertiter während des kardiopulmonalen Bypasses führte bei keinem Patienten der Heparin-Gruppe zu thromboembolischen Komplikationen. Eine prä- und postoperative Heparinantikoagulation sollte jedoch strengstens vermieden werden. Die alternative Antikoagulation mit Hirudin hingegen, für das kein Antidot zur Verfügung steht und das problematisch in der Steuerung ist, führte in über der Hälfte der untersuchten Fälle zu schweren Blutungen (zwölf von sechzehn Patienten intraoperativ und zehn Patienten postoperativ). Im Gegensatz zur Antikoagulation mit Hirudin hatte die kurzzeitige Heparinexposition während des kardiopulmonalen Bypasses bei HIT-Patienten ohne nachweislichen Antikörpertiter ein eindeutig geringeres Komplikationsrisiko und sollte bei möglichen Eingriffen bei Patienten mit Verdacht auf eine HIT in Betracht gezogen werden.

Da in dieser Studie nur ein kleines spezielles Patientenkollektiv untersucht wurde, können keine allgemeinen Aussagen zu einem Antikoagulationsregime bei Patienten mit einer HIT während eines chirurgischen Eingriffes gemacht werden. Um eine allgemeine Richtlinie festzusetzen, sind prospektive randomisierte Studien mit höheren Fallzahlen notwendig.

In der Zusatz-Gruppe, in der die Diagnose HIT erst postoperativ erfolgte, wurde während und nach dem herzchirurgischen Eingriff mit Heparin antikoaguliert. In dieser Gruppe ergaben sich in vier von neun Fällen thromboembolische Komplikationen. Die Zusatz-Gruppe macht die schwerwiegenden Folgen einer HIT deutlich und unterstreicht die Notwendigkeit, vor einem geplanten Eingriff eine detaillierte Anamnese hinsichtlich der letzten Antikoagulationstherapie bei vorhergehenden Eingriffen vorzunehmen, um allergische Reaktionen rechtzeitig zu erkennen. Die Thrombozytenzahl sollte grundsätzlich bei Heparinisierung und chirurgischen Eingriffen sowohl prä- als auch postoperativ in regelmäßigen und kurzen Abständen kontrolliert werden, um einen Abfall der Thrombozytenzahl rechtzeitig zu erkennen.

6 Conclusion

This retrospective study analyses two procedures of anticoagulation of patients with a heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT) undergoing cardiothoracic surgery with cardio-pulmonary bypass (CPB). Eight HIT patients of the so called heparin-group received short-term heparin treatment during CPB. Pre- and postoperative heparin exposure was strictly avoided. Sixteen patients of the so called hirudin-group were intraoperatively treated with hirudin. The study evaluated, if HIT-patients receiving heparin during CPB, developed thromboembolic complications and if platelet count decreased under 50 % postoperatively. In addition, both groups were examined concerning intra- and postoperative bleeding complications. In a supplementary group the diagnosis of HIT occurred postoperatively so that intra- as well as postoperative anticoagulation was proceeded with heparin.

Short-term reexposure to heparin in HIT patients without circulating HIT antibodies did not cause any thromboembolic complications in any patient of the heparin-group as long as pre- and postoperative administration of heparin was strictly avoided. However, the alternative anticoagulation with hirudin, of which no antidote is available and which is complicated in monitoring, caused major bleedings in over half of the investigated patients of the hirudin-group (twelve of sixteen patients intraoperatively and ten patients postoperatively). In contrast to hirudin anticoagulation, short-term reexposure to heparin during CPB in HIT patients without circulating HIT antibodies had a significantly lower risk of complications and should be taken into consideration during potential operations of patients with suspected HIT.

As only a small collection of patients were investigated in this study, no general statement concerning anticoagulation of HIT patients during cardiothoracic surgery can be made yet. To determine a general rule, further prospective randomised studies with larger numbers of patients are necessary.

In the supplementary group, in which HIT diagnosis occurred postoperatively, intra- and postoperative anticoagulation was proceeded with heparin. In this group, four of nine patients developed thromboembolic complications. The supplementary group demonstrates the serious consequences of HIT and underlines the necessity of a

detailed case history concerning previous anticoagulation in earlier operations in order to recognise any allergic reactions earlier on and to avoid heparin-induced complications. During heparinization, platelets should always be monitored pre-, intra- and postoperatively in short intervals to detect a decrease in platelet count as soon as possible.

7 Literaturverzeichnis:

Adelman B, Sobel M, Fujimura T, Ruggeri ZM, Zimmermann TS: Heparin-associated thrombocytopenia: observations on the mechanism of platelet aggregation. *J Lab Clin Med* 113: 204-10, 1989.

Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissac AM, Fressinaud E, Wolf M, Meyer D: Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 68: 95-96, 1992.

Amiral J, Bridey F, Wolf M, Boyer-Neumann C, Fressinaud E, Vissac AM, Peynaud-Debayle E, Dreyfus M, Meyer D: Antibodies to macromolecular platelet factor 4 heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb Haemost* 73: 21-28, 1995.

Bauer TL, Arepally G, Konkole BA, Mestichelli B, Sharipo SS, Cines DB, Poncz M, McNulty S, Amiral J, Hauck WW, Edie RN, Mannion JD: Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 95: 1242-1246, 1997.

Bell WR Jr: Defibrinogenating enzymes. *Drugs* 54 (Suppl.3): 18-31, 1997.

Bell WR, Tomasulo PA, Alving B, Duffy TP. Thrombocytopenia occurring during administration of heparin. *Ann Int Med* 85: 155-160; 1976.

Benayahu D, Aronson M: Comparative study of protamine chloride and sulphate in relation to the heparin rebound phenomenon. *Thrombosis Res* 32: 109-114, 1983.

Bhat JG, Gluck MC, Lowenstein J, et al.: Renal failure after open heart surgery. *Ann Intern Med* 84: 677-682, 1976.

Bradbrook ID, Magnani HN, Moelker HCT; Morrison PJ, Robinson J, Rogers HJ, Spector RG, Van Dinther T, Wijnand H: Org 10172: a low molecular weight heparinoid anticoagulant with a long half-life in man. *Br J Clin Pharmacol* 23: 667-675, 1987.

Brown CH, Lemuth RF, Hellums JD, Leverett J, Alfrey CP: Response of human platelets to shear stress. *ASAIO Transactions* 21:35.38, 1975.

Broze GJ Jr., Warren LA, Novotny WF, Higuchi DA, Girard JJ, Miletich JP: The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue factor complex also inhibits factor Xa: Insight into its possible mechanism of action. *Blood* 71: 335, 1988.

Burgis E: Beeinflussung des Gerinnungssystems. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie. 199-211, 2001.

Bucha E, Nowak G, Czerwinski R, Thielier H: R-hirudin as anticoagulant in regular hemodialysis therapy: Finding of therapeutic r-hirudin blood/plasma concentrations and respective dosages. *Clinical Appl Thrombosis/Hemostasis* 5: 164-170, 1999.

Choay J, Lormeau J-C, Petitou M, Sinay P, Fareed J: Structural studies on a biologically active hexasaccharide obtained from heparin. *Ann NY Acad Sci* 370: 644-649, 1981.

Choay J, Petitou M, Lormeau J-C, Sinay P, Casu B, Gatti G: Structure activity relationships in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun* 116: 492-499, 1983.

Chong BH, Fawaz I, Chesterman CN, Berndt MC: Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin-dependent antibody with platelets. *Br J Haematol* 73: 235-40, 1989.

Chong BH, Ismail F, Cade J et al.: Heparin-induced thrombocytopenia: Studies with a new low molecular weight heparinoid, Org 10172. *Blood* 73: 1592-1596, 1989a.

Chong BH: Heparin-associated thrombocytopenia. *Aust N Z J Med.* 22: 145-152, 1992.

Chong BH: Danaparoid for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds). *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. New York: Marcel Dekker 291-311, 2000.

Christiansen S, Jahn U, Meyer J, Scheld H, Van Aken H, Kehrel B, Hammel D: Anticoagulative management of patients requiring left ventricular assist device implantation and suffering from heparin-induced thrombocytopenia type II. *Ann Thorac Surg* 69: 774-777, 2000.

Cines DB, Tomaski A, Tannenbaum S: Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *N Engl J Med* 316: 581-589, 1987.

Cole CW, Bormanis J: Ancrod: a practical alternative to heparin. *J Vasc Surg* 8: 59-63, 1988.

Collins JD, Bassendine MF, Ferner R, et al.: Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet* 1 (8334): 1119-1123, 1983.

Collins R, Yusuf S, Scrimgeour A, Peto R: Substantial reduction in fatal pulmonary embolism and venous-thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 318: 1162-1173, 1988.

Consensus Conference: Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. JAMA 256: 744-749, 1986.

Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, et al.: Determinants of blood utilization during myocardial revascularization. Ann Thorac Surg 40: 380-384, 1985.

Culliford AT, Cunningham JN, Zeff RH, et al.: Sternal and costochondral infections following open-heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 72: 714-726, 1976.

Czer LDC, Bateman TM, Gray RJ, et al.: Treatment of severe platelet dysfunction and hemorrhage after cardiopulmonary bypass: reduction in blood product usage with desmopressin. In: J Am Coll Cardiol 9: 1139-1147, 1987.

Danhof M, de Boer A, Magnani HN, Stiekema JCJ: Pharmacokinetic considerations on Orgaran (Org 10172). Hemostasis 22: 73-84, 1992.

Debus J, Doll I, Reinisch I, Wolffgram T: Angiologie-Der venöse Rückstrom. In: Bob A, Bob K (Hrsg). Innere Medizin-Duale Reihe. 331-338, 1999.

Demers C, Ginsberg JS, Brill-Edwards P et al.: Rapid anticoagulation in using ancrod for heparin-induced thrombocytopenia. Blood 78: 2194-2197, 1991.

DeSwart CAM, Nymeyer B, Roeloffs JMN, Sixma JJ: Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. Blood 60: 1251-1258, 1982.

Didisheim P, Tirrell MV, Lyons CS, et al. : Relative role of surface chemistry and surface texture in blood-material interactions. ASAIO Transactions 29: 169-176, 1983.

Dotd J, Mueller HP, Seemueller U, Chang JY: the complete amino acid sequence of Hirudin, a thrombin specific inhibitor. FEBS Lett 165: 180-184, 1984.

Dotd J, Dohlet S, Schmitz T et al.: Distinct binding sites of Ala48-hirudin on α -thrombin. J Biol Chem 265: 713-718, 1990.

Dreyfus G, Massonet-Castel S, Pélissier E, Deloche A, Berthier B, Mauduit M, Guibourt P, Abry B, Carpentier A: Etude d'une héparine de bas poids moléculaire au cours des circulations extracorporelles. Premières applications cliniques. Arch Mal Coeur 79: 1851-1857, 1986.

Dunlop MG, Prowse CV, Dawes J: Heparin-induced platelet factor 4 release in patients with atherosclerotic peripheral vascular disease. Thromb Res 46: 409-410, 1987.

Eichler P, Olbricht K, Pötzsch B, Greinacher A. Anti-hirudin antibodies in patients treated with recombinant hirudin for more than five days, a prospective study (abstract). *Thromb Haemost: (Supplement): PS 2014*, 1997.

Eichler P, Friesen H-J, Lubenow N, Jaeger B, Greinacher A: Anti-hirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance. *Blood* 96: 2373-2378, 2000.

Ellison N, Jobes DR: Effective hemostasis in cardiac surgery. Philadelphia: WB Saunders Company 195-201, 1988.

Estes JW, Pelikan EW, Krüger-Thiemer E: A retrospective study of the pharmacokinetics of heparin. *Clin Pharma Therap* 10: 329-337, 1969.

European Consensus Statement: Prevention of venous thromboembolism. *Internat Angiology* 11: 151-159, 1992.

Fields WS: The history of leeching and hirudin. *Haemostasis* 21 (Suppl 1): 3-10, 1991.

Finsterbusch W, Long DM, Sellers RD, et al.: Renal arteriography during extracorporeal circulation in dogs, with a preliminary report upon the effects of low molecular weight dextran. *J Thorac Cardiovasc Surg* 41: 252-262, 1961.

Fischer KG: Hämodialyse bei Heparin induzierter Thrombozytopenie. *Haemostaseologie* 19: 42-29, 1999.

Fischlein T: Gerinnungsstörungen in der Herzchirurgie. *Hämostaseologie* 20: 110-116, 2000.

Forth W, Rummel W: Pharmakotherapeutische Beeinflussung der Blutgerinnung-Heparin. In: Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg). *Allg. und spez. Pharmakologie und Toxikologie*. 253-254, 1980.

Ganzer D, Gutezeit A, Mayer G, Greinacher A, Eichler P: Thromboembolieprophylaxe als Auslöser thromboembolischer Komplikationen. Eine Untersuchung zur Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 135: 543-549, 1997.

Gibbon LH: Application of a mechanical heart and lung apparatus in cardiac surgery. *Minn Med* 37: 171-85, 1954.

Gitlin SD, Deeb GM, Yann C, Schmaier AH: Intraoperative monitoring of danaparoid sodium anticoagulation during cardiovascular operations. *J Vasc Surg* 27: 568-575, 1998.

Glusa E: Pharmacology and therapeutic application of hirudin, a new anticoagulant. *Kidney Int* 53: 54-56, 1998.

Glusa E, Markwardt F: Platelet functions in recombinant hirudin-anticoagulated blood. *Haemostasis* 20: 112-118, 1990.

Gouault-Heilmann M, Huet Y, Contant G, Payen D, Block C, Rapin M: Cardiopulmonary bypass with a low molecular-weight heparin fraction. *Lancet* 2: 1374, 1983.

Gravlee G, Goldsmith J, Low J, et al.: Heparin sensitivity comparison of the ACT, SCT and APTT. *Anesthesiology* 71:A4, 1989.

Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C: A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 66: 734-736, 1991.

Greinacher A, Pötzsch B, Amiral J, Dummel V, Eichner A, Mueller-Eckhardt C: Heparin-associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Haemost* 71: 247-251, 1994.

Greinacher A, Amiral J, Dummel et al.: Laboratory Diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia, comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation (HIPA) test, and PF4/heparin ELISA. *Transfusion* 34: 381-385, 1994a.

Greinacher A, Eichler P: Die Heparin-assozierte Thrombozytopenie-Immunologische Aspekte. *Hämostaseologie* 15: 117-121, 1995.

Greinacher A: Recombinant Hirudin for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkekin TE, Greinacher A (eds). *Heparin- Induced Thrombocytopenia*. New York: Marcel Dekker: 15: 313-338, 1999.

Greinacher A, Jansens U, Berg G, Böck M, Kwasny H, Kemkes-Matthes B, Eichler P, Völpel H, Pötzsch B, Luz M: lepirudin (recombinant Hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 100: 587-593, 1999.

Greinacher A, Völpel H, Jansens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, Mueller-Velten HG, Pötzsch B: Recombinant Hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 99: 73-80, 1999a.

Griffith JC, Nichols G, Asher JD, Flandagan B: Heparin osteoporosis. In: *J Am Med Assoc* 193: 85-88, 1965.

Grismer JT, Levy MJ, Lillehei RC, et al.: Renal function in acquired valvular heart disease and effects of extracorporeal circulation. *Surgery* 5:24-41, 1964.

Grütter MG, Priestle JP, Rahuel J, et al.: Crystal structure of the thrombin-hirudin complex: a novel mode of serine protease inhibition. *EMBO J* 9: 2361-2365, 1990.

Haas S, Walenga JM, Jeske WP, Fareed J: Heparin-induced Thrombocytopenia. clinical considerations of alternative anticoagulation with various glycosaminoglycans and thrombin inhibitors. *Clinical & Applied Thrombosis-Hemostasis*. 5 (1): 52-59, 1999.

Hach-Wunderle V, Kainer K, Salzman G, Müller-Berghaus G, Pötzsch B: Heparin-related thrombosis despite normal platelet counts in vascular surgery. *Americ J Surg* 173: 117-119, 1997.

Hattersley PG: Activated coagulation time of the whole blood. *JAMA* 196: 150-154, 1966.

Hauptmann J, Brüggener E, Markwardt F: Effect of heparin, hirudin and a synthetic thrombin inhibitor on antithrombin III in thrombin-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Hemostasis* 17: 321-328, 1987.

Hirsh J, Levine MN: Low molecular weight heparins. *Blood* 79: 1-17, 1992.

Holmer E: Anticoagulant properties of heparin and heparin fractions. *Scand J Haematol* (1980b) 24, Suppl 35: 25-34, 1980.

Holmer E, Kurachi K, Söderström G: The molecular weight dependence of the rate enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, IXa, XIa, XIIa and kallikrein by antithrombin. *Biochem J* 193: 395-400, 1981.

Howell WH, Holt E: Two new factors in blood coagulation. Heparin and proantithrombin. *Am J Physiol* 47: 328-341, 1918.

Huhle G, Hoffmann U, Song X, Wang LC, HeeneDL, Harenberg J: Immunologic response to recombinant hirudin in HIT type II patients during long-term treatment. *Br J Haematol* 106: 195-201, 1999.

Hung TC, Hochmuth RM, Joist JH, Sutura SP: Shear-induced aggregation and lysis of platelets. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 22: 285-291, 1976.

Jaques LB, Kavanagh LW: Protamin neutralization for heparin. *Can J Pharmacol Sci* 12: 44-47, 1977.

Jorpes E, Edman P, Thaning T: Neutralization of action by protamin. *Lancet* 2: 975-976, 1939.

von Kaulla KN, Mc Donald ST, Taylor GH: The effect of heparin on fibrinolysis. J Lab Clin Med 48: 952-956, 1956.

Kelton JG, Sheridan D, Brain H, et al.: Clinical usefulness of testing for a heparin-dependent platelet-aggregation factor in patients with suspected heparin-associated thrombocytopenia. J Lab Clin Med 103, 606-612, 1984.

Kelton JG: Heparin-induced thrombocytopenia. Haemostasis 16: 137-186, 1986.

Kelton JG, Sheridan D, Santos A: Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies. Blood 72: 925-30, 1988.

Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE, Hayward CPM, Denomme GA, Horsewood P: Immunglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. Blood 83: 3232-3239, 1994.

Kern H, Ziemer S, Kox WJ: Bleeding after intermittent or continuous r-hirudin during CVVH. Intensive Care Med 25: 1311-1314, 1999.

King DJ, Kelton JG: Heparin-associated thrombocytopenia. Ann Intern Med. 100: 535-40, 1984.

Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH et al.: Complement and the damaging effects of cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 86: 845-852, 1983.

Klement D, Rammos S, van Kries R, Kirschke W, Kniemeyer HW, Greinacher A: Heparin as a cause of thrombus progression. Heparin-associated thrombocytopenia is an important differential diagnosis in paediatric patients even with normal platelet counts. Eur J Pediatr. 155: 11-14, 1996.

Kluft C, Dooijewaard G, Emeis JJ: Role of the contact system in fibrinolysis. Semin Thromb Hemost 13: 50-68, 1987.

Koide M, Yamamoto S, Matsuo M, Suzuki S, Arima N, Matsuo T: Anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia with spontaneous platelet aggregation in a patient requiring haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 10: 2137-2140, 1995.

Koster A, Kuppe H, Hetzer R, Sodian R, Crystal G, Mertzlufft F: Emergent cardiopulmonary bypass in five patients with heparin-induced thrombocytopenia type II employing recombinant hirudin. Anesthesiology 89: 777-780, 1998.

Koster A, Pasic M, Bauer M, Kuppe H, Hetzer R: Hirudin as Anticoagulant for cardiopulmonary bypass: importance of preoperative renal function. Ann Thorac Surg 69: 37-41, 2000.

Koza MJ, Walenga JM, Fareed J, Pifarre R: A new approach in monitoring recombinant hirudin during cardiopulmonary bypass. *Semin Thromb Hemostas* 19: 90-96, 1993.

Krian A: Incidence, prevention, and treatment of acute renal failure following cardiopulmonary bypass. *Int Anesthesiol Clin* 14: 87-101, 1976.

Kroll MH, Schafer AI: Biomechanical mechanism of platelet activation. *Blood* 74: 1181-1195, 1989.

Kuitunen AH, Salmenperä MT, Heinonen J, et al.: Heparin rebound: a comparative study of protamine chloride and protamine sulfate in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 5: 221-226, 1991.

Lambert M, Laterre PF, Leroy CH, Lavenne E, Coche E, Moriau M: Modifications of liver enzymes during heparin therapy. *Acta Clin Belg* 41: 307-310, 1986.

Lee DP, Warkentin TE: Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, eds. *Heparin-induced Thrombocytopenia*. Marcel Dekker New York 81-112, 2000.

LeGallois JJC, Nancrede NC, Nancrede JC, trans. *Experiments on the Principle of Life*. Philadelphia: M Thomas; 1813.

Lewis BE, Walenga JM, Pifarré R, Fareed J: Argatroban in the management of patients with Heparin-induced thrombocytopenia and Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome. In: Pifarré R, ed. *New Anticoagulants for the Cardiovascular Patient*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 223-229, 1997.

Lindhout T, Blezer R, Hemker HC: The anticoagulant mechanism of action of recombinant hirudin (39393) in plasma. *Thromb Haemost* 64, 464-468, 1990.

Lowe MB: Effects of nephrotoxins on ischemia in experimental hemoglobinuria. *J Pathol Bacteriol* 92: 319-323, 1966.

Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson L, Greinacher A: Temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest*. 122: 37-42, 2002.

Lundberg R: Renal function during anaesthesia and open heart surgery in man. *Acta Anaesth Scand (Suppl)* 27: 1-82, 1967.

Magnani HN: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 Patients treated with Organon (Org 10172). *Thromb Haemost* 70: 554-61, 1993.

Markwardt F: Untersuchungen über Hirudin. *Naturwissenschaften* 42: 537-538, 1955.

Markwardt F: Die Isolierung und chemische Charakterisierung des Hirudins. *Hoppe Syler's Z Physiol Chem* 308: 147-156, 1957.

Markwardt F: Hirudin as an inhibitor of thrombin. *Met Enzymol* 19: 924-932, 1970.

Markwardt F, Klöcking HP: Heparin-induced release of plasminogen activator. *Haemostasis* 6: 370-374, 1977.

Markwardt F: The development of Hirudin as an antithrombotic drug. *Thromb Res* 74: 1-23; 1994.

Matsuo T, Nakao K, Yamada T, Matsuo O: Effect of a new anticoagulant (MD 805) on platelet activation in the hemodialysis circuit. *Thromb Res* 41: 33-41, 1986.

Matsuo T, Kario K, Kodama K, Okamoto S: Clinical application of the synthetic thrombin inhibitor, Argatroban (MD-805). *Semin Thromb Hemost* 18: 155-160, 1992.

Mc Lean J: The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 41: 250-257, 1916.

Meuleman DG, Hobbelen PMJ, Van Dedem G, Moelker HCT: A novel anti-thrombotic heparinoid (Org 10172) devoid of bleeding inducing capacity: a survey of its pharmacological properties in experimental animal models. *Thromb Res* 27: 353-363, 1982.

Meuleman DG: Orgaran (Org 10172): its pharmacological profile in experimental models. *Haemostasis* 22: 58-65, 1992.

Meyer BJ, Badimon JJ, Chesebro JH, Fallon JT, Fuster V, Badimon L: Dissolution of mural thrombus by specific thrombin inhibition with r-hirudin: comparison with heparin and aspirin. *Circulation* 97 681-685, 1998.

Moghissi K, MacLell ES, Munday KA: Changes in renal blood flow and PAH extraction during extracorporeal circulation of short and long duration. *Cardiovasc Res* 3: 37-44, 1969.

Mohr R, Golan M, Martinowitz U, Rosner E, Goor DA, Ramot B: Effect of cardiac operation on platelets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92: 434-441, 1986.

Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M: Blood transfusion in clinical medicine. In: 9th ed. Oxford, England: Blackwell Scientific, 1993.

Murray DWG, Jaques LB, Perrett TS, Best CH: Heparin and the thrombosis of veins following injury. *Surgery* 2: 163-187, 1937.

Novoa E, Seegers WH: Mechanisms of alpha-thrombin and beta-thrombin-E formation: use of ecarin for isolation of meizothrombin 1. *Thromb Res* 18: 657-668, 1980.

Nowak G, Bucha E, Gööck T, Thieler H: Pharmakokinetik von Hirudin bei gestörter Nierenfunktion. *Hämostaseologie* 11: 152-157, 1991.

Nowak G, Bucha E, Gööck T, Thieler H, Markwardt F: Pharmacology of r-hirudin in renal impairment. *Thromb Res.* 66: 707-715, 1992.

Nowak G, Bucha E: Quantitative determination of Hirudin in blood and body fluids. *Sem Thromb and Haemost* 22 (2): 197-202, 1996.

Nurmohamed MT, Berckmans RJ, Morrien-Salomons WM, Rijnierse JJMM, Sturck A: Monitoring anti-coagulant therapy by activated thromboplastin time: hirudin assessment. *Thromb Haemost* 72: 685-692, 1994.

Ockelford PA, Carter CJ, Cerskus A, Smith CA, Hirsh J: Comparison of the in vivo hemorrhagic and antithrombotic effects of low antithrombin-III affinity heparin fraction. *Thromb Res* 27: 679-690, 1982.

Ofosu FA, Fenton JW, Maraganore J, Blajchman MA, Yang X, Smith L, Asnvari N, Buchanan MR, Hirsh J: Inhibition of the amplification reactions of blood coagulation by site-specific inhibitors of alpha-thrombin. *Biochem J* 283: 893-897, 1992.

Olbrich K, Wiersbitzky M, Wacke W, Eichler P, Zinke H, Schwock M, Möx B, Kraatz G, Motz W, Greinacher A: Atypical heparin-induced thrombocytopenia complicated by intercardiac thrombus, effectively treated with ultra-low-dose rt-PA lysis and recombinant hirudin (lepirudin). *Blood Coagul Fibrinolysis* 9: 273-277, 1998.

Olinger GN, Hussey CV, Olive JA, Malik MI: Cardiopulmonary Bypass for patients with previously documented heparin-induced platelet aggregation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 87: 673-7, 1984.

Olivecrona T, Bengtsson G, Marklund SE, Lindahl U, Hook M: Heparin-lipoprotein interactions. *Fed Proc* 36: 60-65, 1977.

Olsson P, Lagergren H, Ek S: The elimination from plasma of intravenous heparin: an experimental study on dogs and humans. *Acta Med Scand* 173: 619-630, 1963.

Oosta Gm, Gardner WT, Beeler DL, Rosenberg RD: multiple functional domains of the heparin molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 829-833, 1981.

Petitou M, Duchaussoy P, Lederman I, Choay J, Jaquinet JC, Sinay P, Tarri G: Synthesis of heparin fragments a methyl-pentoside with high affinity for antithrombin III. *J Carbohydr Res* 67: 67-75, 1987.

Platell CFE, Tan EGC: Hypersensitivity reactions of heparin: delayed onset thrombocytopenia and necrotizing skin lesion. *Aust and N Zeal J Surg* 56: 621-623, 1986.

Poetzsch B, Madlener K, Seelig C, Riess F, Greinacher A, Müller-Berghaus G: Monitoring of r-Hirudin anticoagulation during cardiopulmonary bypass-assessment of the whole blood ecarin clotting time. *Thromb Haemost* 77, 920-925, 1997.

Poetzsch B, Hund S, Madlener K, Unkrig C, Müller-Berghaus G: Monitoring of recombinant Hirudin: assessment of a plasma-based ecarin clotting time assay. *Thromb Res* 86: 373-383, 1997a.

Poetzsch B, Madlener K: Management of Cardiopulmonary Bypass Antikoagulation in Patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A (eds). *Heparin- Induced Thrombocytopenia*. New York: Marcel Dekker: 17: 355-369, 1999.

Poetzsch B, Madlener K: Heparin-induzierte Thrombozytopenie und extrakorporale Zirkulation, In: B. Kemkes-Matthes (Hrsg): *Heparin-induzierte Thrombozytopenie*, Uni-Medverlag, 1999a.

Poetzsch B, Madlener K: Management of cardiopulmonary bypass anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. In: T. E Warkentin, A. Greinacher (ed): *Heparin-Induced Thrombocytopenia*, Marcel Dekker, New York, Basel, 2000

Poetzsch B, Klövekorn WP, Madlener K: Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 343: 515, 2000a.

Porter GA, Kloster FE, Herr RJ, et al.: Relationship between alterations in renal hemodynamics during cardiopulmonary bypass and postoperative renal function. *Circulation* 34: 1005-1021, 1966.

Rapaport SI: Inhibition of factor VIIa/tissue factor-induced blood coagulation: with particular emphasis upon a factor Xa-dependent inhibitory mechanism. *Blood* 73: 359-365, 1989.

Rhodes GR, Dixon RH, Silver D: Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Surg Gynecol Obstet*. 136: 409-416, 1973.

Rhodes GR, Dixon RH, Silver D: Heparin induced thrombocytopenia: eight cases with thrombotic-hemorrhagic complication. *Ann Surg* 186: 752-758, 1977.

Riess FC, Pötzsch B, Jäger K, Bleese N, Schaper W, Müller-Berghaus G: Elimination von rekombinanten Hirudin aus der Blutzirkulation mittels Hämofiltration. *Haemostaseologie* 17: 200-204, 1997.

Roberts B, Rosato FE, Rosato EF: Heparin- a cause of arterial emboli? *Surgery* 55: 803-808, 1964.

Rosenberg RD, Damus PS: The purification and mechanisms of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem* 248: 6490-6505, 1973.

Rosenberg RD, Bauer KA: The heparin-antithrombin System: a natural anticoagulant mechanism. In: Colman W, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (Hrsg). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and clinical practice*. 837-860, 1994.

Sandset M, Abildgaard U, Larsen ML: Heparin induces release of extrinsic coagulation pathway inhibitor. *Thromb Res* 50: 803-813, 1988.

Schiele F, Vuilleminot A, Kramarz P, et al.: Use of recombinant hirudin as antithrombotic treatment in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 50: 20-25, 1995.

Schmidt OH, Lang W: Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic arterial occlusion treated with recombinant hirudin. *N Engl J Med* 337: 1389, 1997.

Selleng S, Lubenow N, Wollert HG, Müllejans B, Greinacher A: Emergency cardiopulmonary bypass in a bilaterally nephrectomized patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia: successful reexposure to heparin. *Ann Thorac Surg* 71: 1041-1042, 2001.

Sheridan D, Carter C, Kelton JG: A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 67: 27-32, 1986.

Singer RL, Mannion JD, Bauer TL, Armenti FR, Edie RN: Complications from heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Chest* 104: 1436-1440, 1993.

Slaughter TF, Greenberg CS. Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis-implications for perioperative management. *Anesthesiology* 87: 667-675, 1997.

Stiekema JC, Wijnand HP, van Dinther TG, Moelker HCT, Dawes J, Vincenzo A, Toeberich H: Safety and pharmacokinetics of the low molecular weight heparinoid Org 10172 administered to healthy elderly volunteers. *Br J Pharmacol* 27: 39-48, 1989.

Stone SR, Hofsteenge J: Kinetics of the inhibition of thrombin by hirudin. *Biochemistry* 25: 4622-4628, 1986.

Tardy B, Tardy-Poncet B, Viallon A, Piot M, Mazet E: Fatal danaparoid–sodium induced thrombocytopenia and arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 80: 530, 1998.

Taylor K: The effects of cardiopulmonary bypass and its pharmacological management. In: Butchart E, Bodnar E (eds). *Thrombosis, Embolism and Bleeding* 1.7: 105-118, 1992.

Thomas DP, Curtis AD, Barrowcliffe TW: A collaborative study designed to establish the 4th International Standard for heparin. *Thromb Haemost* 52: 148-153, 1984.

Thurnberg L, Backstrom G, Lindahl U: Further characterization of the antithrombin-binding sequence of heparin. *Carbohydr Res* 100: 393-410, 1982.

Towne JB, Bernhard VM, Hussey C, Garancis JC: White clot syndrome. Peripheral vascular complications of heparin therapy. *Arch Surg* 114:327-377, 1979.

Tschaut RJ (ed): *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis*. In: Lengerich, Berlin, Düsseldorf, Wien, Zagreb: Pabst, 1999.

Vanholder RC, Camez G, Veys N, Van Loo A, Dhondt AM, Ringoir S: Pharmacokinetics of recombinant hirudin in hemodialyzed end-stage renal failure patients. *Thromb Hemost*: 77: 650-655, 1997.

Verstraete M, Nurmohamed M, Kienast J, Siebeck M, Silling-Engelhardt G, Büller H, Hoet B, Bichler J, Close P: Biological effects of recombinant hirudin (CGP 39393) in human volunteers. *JACC* 22: 1080-1088, 1993.

Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH: Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 93: 81-88, 1994.

Visentin GP, Malik M, Cyganiak KA, Aster RH: Patients treated with unfractionated heparin during open heart surgery are at high risk to form antibodies reactive with heparin platelet factor 4 complexes. *J Lab Clin Med* 128: 376-383, 1996.

Visentin, GP: Heparin-induced Thrombocytopenia: Molecular Pathogenesis. *Thromb Haemost* 82 (2): 448-456, 1999.

Walenga JM, Backhos M, Messmore HL, Koza M, Wallock M, Orfei E, Fareed J, Pifarre R: Comparison of recombinant hirudin and heparin as an anticoagulant in a cardiopulmonary bypass model. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2: 105-111, 1991.

Walls JT, Curtis JJ, Silver D: Heparin-induced thrombocytopenia in patients who undergo open heart surgery. *Surgery* 108: 686-693, 1990.

Warkentin TE: Heparin-induced Thrombocytopenia. *Prog Hemost Thromb* 10: 1-34, 1991.

Warkentin TE, Hayward CPM, Boshkov LK, Santos AV, Sheppard JI, Bode AP, Kelton JG: Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: An explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 84: 3691-3699, 1994.

Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin.: *N Engl J Med* 332: 1330-1335, 1995.

Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Klama LN, Kelton JG: Formation of heparin-induced thrombocytopenia IgG without thrombocytopenia: analysis of a clinical trial [abstr]. *Blood* 86 suppl 1: 537, 1995a.

Warkentin TE, Kelton JG: A 14-year old study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 101: 502-507, 1996.

Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, et al.: The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*: 127: 808-812, 1997.

Warkentin TE: Limitations of conventional treatment options for heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 35 (Suppl. 5): 17-25, 1998.

Warkentin TE, Kelton JG: Timing of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in relation to previous heparin use: absence of an anamnestic immune response, and implications for repeat heparin use in patients with history of HIT [abstr]. *Blood* 92 (Suppl1): 182a, 1998a.

Warkentin TE: Heparin-Induced Thrombocytopenia: a clinicopathologic Syndrome. *Thromb Hemost* 82: 439-447, 1999.

Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 344: 1286-1292, 2001.

Warn-Cramer BJ, Almus FE, Rappaport SL: Studies of the factor Xa-dependent inhibitor of factor VIIa/tissue factor (extrinsic pathway inhibitor) from cell supernates of cultured human umbilical vein endothelial cells. *Thromb Hemost* 61: 101-105, 1989.

Wasser MNJM, Houbiers JGA, D'Amaro J, et al.: The effect of fresh versus stored blood on post-operative bleeding after coronary bypass surgery: a prospective randomized study. *Br J Haematol* 72: 81-84, 1989.

Weismann RE, Tobin RW: Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *Arch Surg* 76: 219-227, 1958.

Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J: Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 86: 385-391, 1990.

Weitz JI, Leslie B, Hudoba M: Thrombin binds to soluble fibrin degradation product where it is protected from inhibition by heparin-antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin-independent inhibitors. *Circulation* 97: 544-552, 1998.

Wilde MI, Markham A: Danaparoid: A review of its pharmacology and clinical use in the management of Heparin-induced thrombocytopenia. *Drugs* 54: 903-24, 1997.

Woodman RC, Harker LA: Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 9: 1680-97, 1990.

Yeh TJ, Brackney EL, Hall, et al.: Renal complications of open-heart surgery: predisposing factors, prevention, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 47: 79-97, 1964.

8 Anhang

8.1 Klinische Daten

Tab. 5-7: Klinische Daten

ACB: Aortokoronarer Bypass; ACVB: Aortokoronarer Venenbypass; AMB: Arteria mammaria Bypass; AK: Aortenklappe; AKS: Aortenklappenstenose; AKW: Aortenklappenwechsel; bds: beidseits; BP: Bypass; COLD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GIT: Gastrointestinaltrakt; HIPA-Test: Heparin-induced Platelet Aggregation Assay; HTX: orthotope Herztransplantation; HWI: Hinterwandinfarkt; KHK: koronare Herzkrankheit; li: links; m: männlich; MKV: Mitralklappenvitium; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PTCA: perkutane transluminale Coronarangioplastie; re: rechts; VSD ventrikel-Septum Defekt; VSWA: Vorderseitenwand Aneurysma; w: weiblich; Z.n.: Zustand nach;

Tab. 5: Heparin-Gruppe

Patient	m/w	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Nachweis einer HIT	Anamnese	Operationsindikation	Operation
1	w	81	75	HIPA-Test positiv	KHK	KHK	ACB; AMB
2	m	72	77	HIPA-Test positiv	KHK, Z.n. Bypass-OP; Z.n. Apoplex bei rechtsseitigem Karotisverschluß; Arterielle Hypertonie; Niereninsuffizienz; Z.n. Varizen-OP rechtes Bein;	KHK	ACB
3	m	72	78	HIPA-Test positiv	KHK; Z.n. Rekanalisationsversuch; Arterielle Hypertonie; Z.n. Varizen-OP linkes Bein; Ulcus Dieulafoy;	KHK	ACB
4	w	71	59	HIPA-Test positiv	Aortenklappenstenose; KHK;	Aortenklappenstenose	AKE
5	m	68	73	HIPA-Test positiv	Kombiniertes Aortenklappenvitium; Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion; Arterielle Hypertension; Niereninsuffizienz; COLD;	Kombiniertes Aortenklappenvitium	AKE
6	w	85	67	HIPA-Test positiv	Aortenklappenstenose; Kombiniertes Mitralklappenvitium; Z.n. kardialer Dekompensation; Diabetes mellitus; Infarkt im Mediastromgebiet links;	Aortenklappenstenose	AKE
7	m	39	65	HIPA-Test positiv	Kombiniertes Mitralklappenvitium; Prothesenthrombose der Aortenklappe;	Kombiniertes Mitralklappenvitium; Prothesenthrombose der Aortenklappe	AKW; MKE
8	m	68	Nicht bekannt	HIPA-Test positiv	Vorderseitenwandaneurysma; Mitralklappeninsuffizienz; Trikuspidalklappeninsuffizienz; eingeschränkte linksventrikuläre Funktion; mikroskopische Panarteriitis mit Nieren und Lungenbeteiligung;	Aortenklappenstenose; KHK	AKE; AMB; ACVB

Tab. 6: Hirudin-Gruppe

Patient	m/w	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Nachweis einer HIT	Anamnese	Operationsindikation	Operation
1	w	68	78	HIPA-Test positiv	KHK; Z.n. Vorderwandinfarkt; Diabetes mellitus; Arterielle Hypertonie;	KHK	ACVB
2	w	68	53	HIPA-Test positiv	KHK; Z.n. Hinterwandinfarkt; Arterielle Hypertonie; Z.n. kardialer Dekompensation; Diabetes mellitus;	KHK	ACVB
3	w	72	54	HIPA-Test positiv	KHK; Massive Aorta ascendens Verkalkung; COLD;	KHK	AMB
4	m	78	58	HIPA-Test positiv	KHK; Infarkt-Ventrikelseptumdefekt bei Z.n. Hinterwandinfarkt; Kardiogener Schock; Z.n. tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose bei HIT; Diabetes mellitus;	KHK; Infarkt-VSD bei Z.n. HWI	ACVB; Direktverschluß eines Infarkt-Ventrikelseptumdefektes
5	w	69	65	HIPA-Test positiv	KHK; Arteria carotis interna -Stenose bds.	KHK; Arteria carotis interna-Stenose bds.	ACVB; AMB
6	m	71	56	HIPA-Test positiv	KHK; Arteriosklerose mit linksseitiger Karotissklerose und pAVK;	KHK	PTCA; erfolgloser Rekanalisationsversuch; ACB
7	w	59	80	HIPA-Test positiv	KHK; Arterielle Hypertonie; Z.n. Karotistenosen bds.; 50%ige Rezidivstenose der linksseitigen A.carotis interna; Verschluß der rechtsseitigen A.carotis.interna; Diabetes mellitus;	KHK	ACVB
8	w	72	58	HIPA-Test positiv	Kombiniertes Aortenklappenvitium; Z.n. rechtsseitiger Femoralisthrombose; Z.n. Linksherzdekompensation; Diabetes mellitus;	Kombiniertes Aortenklappenvitium	AKE
9	m	57	70	HIPA-Test positiv	Kombiniertes Aortenklappenvitium; poststenotische Aortendilatation; absolute Arrhythmie; Z.n. akutem thrombotischem Verschluß der Aorta abdominalis (Leriche-Syndrom); Z.n. Embolektomie;	Kombiniertes Aortenklappenvitium; poststenotische Aortendilatation	AKE; Raffung der Aortenwand
10	m	73	66	HIPA-Test positiv	Kombiniertes Aortenklappenvitium; Aorta ascendens Verkalkung; absolute Arrhythmie, Z.n. kardialer Dekompensation;	Kombiniertes Aortenklappenvitium	AKE
11	m	64	83	HIPA-Test positiv	Paravalvulärer Aortenklappenringabszess bei Z.n. AKE wegen kombiniertem Aortenklappenvitium; postoperative Sternumosteomyelitis;	Paravalvulärer Aortenklappenringabszess bei Z.n. AKE	Aortenklappenwechsel; Sternumrefixation

Tab. 6: Hirudin-Gruppe, Fortsetzung

Patient	m/w	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Nachweis einer HIT	Anamnese	Operationsindikation	Operation
12	w	63	67	HIPA-Test positiv	Kombiniertes Mitralklappenvitium; Trikuspidalinsuffizienz	Kombiniertes Mitralklappenvitium; Trikuspidalinsuffizienz	MKE; Trikuspidalplastik
13	m	69	61	HIPA-Test positiv	Aortenklappenstenose; Mitralklappenstenose, Neuropathische sensible Ataxie;	Aortenklappenstenose; Mitralklappenstenose	AKE; MKE;
14	w	83	61	HIPA-Test positiv	KHK; kombiniertes Aortenklappenvitium;	KHK; kombiniertes Aortenklappenvitium	ACVB; AKE; Myektomie
15	m	53	70	HIPA-Test positiv	Z.n. dreimaliger Reanimation wegen Vorwärtversagen; Z.n. Implantation eines Defibrillators;;Z.n. apoplektischem Insult; Niereninsuffizienz; Z.n. GIT-Blutung; Diabetes mellitus;	Chronische Herzinsuffizienz	HTX
16	m	47	50	HIPA-Test positiv	Dialysepflichtige Niereninsuffizienz; Ischämische Kardiomyopathie bei KHK; Z.n. Vorderwandinfarkt und Hinterwandinfarkt; Z.n. kardiogenem Schock; höchstgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion;	Ischämische Kardiomyopathie; kardiogenem Schock; höchstgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion	HTX; Anlage einer Schrittmacherelektrode am rechten Ventrikel

Tab. 7: Zusatz-Gruppe, (postoperativ diagnostizierte HIT)

Patient	m/w	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Nachweis einer HIT	Anamnese	Operationsindikation	Operation
1	m	73	82	HIPA-Test am 8. p.o. Tag	pAVK; Abgangsstenose der A.carotis interna; COLD; Z.n. GIT-Ulkus; Z.n. Nephrolithiasis;	KHK	AMB; ACVB
2	w	70	60	HIPA-Test am 6. p.o. Tag	KHK	KHK	ACVB
3	m	80	83	HIPA-Test am 3. p.o. Tag	KHK	KHK	ACVB
4	m	47	79	HIPA-Test am 1. p.o. Tag	Z.n. Aneurysma dissecans aortae Typ A; Z.n. ACVB-OP; Z.n. Tamponade des rechten Vorhofs und Revisions-OP; Arterielle Hypertonie; Niereninsuffizienz; Z.n. multiplen bihemisphärischen Ischämien mit brachiofacial betonter Hemiparese re.; Kompartmentsyndrom des rechten Unterschenkels;	KHK	proximale Conduit-Implantation
5	w	62	78	HIPA-Test am 8. p.o. Tag	Kombiniertes Mitralklappenvitium	Kombiniertes Mitralklappenvitium	MKE
6	w	73	80	HIPA-Test am 23. p.o. Tag	Diabetes mellitus II mit diabetischer Neuropathie; Steatosis Hepatis; Lungenemphysem, Polymyalgia rheumatica; Z.n. Cholecystektomie; Z.n. oberer GIT-Blutung vor 7 Jahren; allgemeine zerebrale Dysfunktion;	Aortenklappenstenose	AKE, Entkalkung des vorderen Mitralsegels
7	w	67	83	HIPA-Test am 10. p.o. Tag	KHK; Aortenklappenstenose	KHK, Aortenklappenstenose	ACB; AKE
8	m	64	84	HIPA-Test am 8. p.o. Tag	KHK; Aortenklappenvitium	KHK	AMB, ACVB, AKE
9	w	79	60	HIPA-Test am 25. p.o. Tag	KHK; Kombiniertes Aortenklappenvitium; Z.n. Strumektomie; Totalprothesen beider Hüften;	KHK; Kombiniertes Aortenklappenvitium	ACVB; AKE

Tab. 8-10: Intra- und postoperativer Verlauf

AT III: Antithrombin III; EK: Erythrozyten; FFP: Fresh Frozen Plasma; I.E.: Internationale Einheiten; PPSB: Prothrombin Proconvertin Stuart-Faktor antihämoph. Faktor B; TK: Thrombozytenkonzentrat;

Tab. 8: Heparin-Gruppe

Patient	Aorten- Abklemm- zeit (min)	Perfu- sions- zeit (min)	Intraoperative Blutungskom- plikationen	Postoperative Blutungskom- plikationen	Thromboembolische Komplikationen	Psychische Auffällig- keiten	Verlauf
1	23	78	600 ml EK	600 ml EK	Keine	Keine	Intra- und postoperativ keine Komplikationen
2	46	72	900 ml EK	Keine	Keine	Psychisch antriebsarm	Intra- und postoperativ keine Komplikationen
3	89	116	300 ml EK	Keine	Keine	Keine	Intra- und postoperativ keine Komplikationen
4	40	92	300 ml EK	1200 ml EK, 600 ml FFP	Keine	postoperatives Durch- gangssyndrom	postoperatives Durchgangs- syndrom; ansonsten intra- und postoperativ keine Komplika- tionen
5	41	59	600 ml EK	Keine	Keine	keine	Intra- und postoperativ keine Komplikationen
6	66	93	600 ml EK	600 ml EK	Keine	Präoperativ Infarkt im Mediastromgebiet links und Vigilanzminde- rung, Postoperativ unauffällig, Areale rückläufig.	Intra- und postoperativ keine Komplikationen
7	70	121	300 ml EK	Keine	Keine	Keine	Intra- und postoperativ keine Komplikationen
8	98	109	keine	Keine	Keine	Keine	Intra- und postoperativ keine Komplikationen

Tab. 9: Hirudin-Gruppe

Patient	Aorten- Abklemm- zeit (min)	Perfu- sions- zeit (min)	Intraoperative Blutungskom- plikationen	Postoperative Blutungskom- plikationen	Thrombo- embolische Komplikationen	Psychische Auffälligkeiten	Verlauf
1	42	92	900 ml EK	300 ml EK	Keine		Intra- und postoperativ keine Komplika- tionen
2	62	86	1500 ml EK, 900 ml FFP	2100 ml EK, 600 ml FFP, 8 TK	Keine		Postoperativ verstärkte Nachblutung; blutiger Pleuraerguß; Hämatom im linken Oberschenkel; Arrhythmia absoluta
3		180	1000 ml EK, 400 ml FFP, 2 TK	600 ml EK, 1200 ml FFP	Keine		Intra- und postoperativ Blutungskomplika- tionen
4	83	127	400 ml EK, 1200 FFP	400 ml EK, 600 ml FFP	Keine		Intraoperativ vermehrte Blutungsneigung
5	76	116	400 ml EK	400 ml EK	Keine		Intra- und postoperativ keine Komplika- tionen
6	56	100	1400 ml EK, 700 ml FFP	8750 ml EK, 6300 FFP, 31 TK	Keine		Postoperativ Blutgerinnungsstörungen und diffuse Blutungen Rethorakotomie unmit- telbar postoperativ
7	86	126	1200 ml EK	1600 ml EK, 900 ml FFP	Keine	Hirnorganisches Psychosyndrom	Intra- und postoperativ Blutungskomplika- tionen; Perikardiotomie aufgrund einer Perikardtampnade am 3. postoperativen Tag
8	60	83	500 ml EK, 500 ml FFP	Keine	Keine		Intra- und postoperativ keine Komplika- tionen
9	75	90	Keine	Keine	Keine		Intra- und postoperativ keine Komplika- tionen
10	83	100	Keine	800 ml EK, 1200 ml FFP	Keine		Intraoperative Blutungskomplikationen; intraoperativ retrosternale Blutungsquelle; Rethorakotomie 6 Stunden postoperativ
11	63	87	3000 ml EK, 1200 ml FFP, 600 IE PPSB	2700 ml EK, 2400 ml FFP, 3000 IE PPSB	Keine		Intra- und postoperativ Blutungskomplika- tionen
12	82	125	3000 ml EK, 2 TK,, 1000 IE PPSB, 2g Fibrino- gen, 1000 IE AT III	3000 ml EK, 2 TK, 1000 IE PPSB, 6300 ml FFP, 1000 IE AT III	Keine		Intra- und postoperativ Blutungskomplika- tionen
13	83	144	300 ml EK, 1200 ml FFP, 1 TK	900 ml EK	Keine		Intra- und postoperativ Blutungskomplika- tionen Punktion eines blutigen Pleuraerguß am 2. postoperativen Tag (630 ml).
14	88	111	600 ml EK, 900 ml FFP	Keine	Keine		Intra- und postoperativ keine Komplika- tionen

Tab. 9: Hirudin-Gruppe, Fortsetzung

Patient	Aorten- Abklemm- zeit (min)	Perfu- sions- zeit (min)	Intraoperative Blutungskom- plikationen	Postoperative Blutungskom- plikationen	Thrombo- embolische Komplikationen	Psychische Auffälligkeiten	Verlauf
15	94	216	1800 ml EK, 2400 ml FFP, 2 TK	9600 ml EK, 5700 ml FFP, 12 TK	Keine		Intra- und postoperativ schwere Blutungs- neigung; Starke Nachblutung; Rethorako- tomie; Nierenversagen am 6. postoperati- ven Tag; Multiorganversagen am 18. post- operativen Tag;
16	62	201	3300 ml EK, 3600 ml FFP, 3000 IE PPSB	4200 ml EK, 3900 ml FFP, 6 TK	Pathologie: Anteile eines Abscheidungs- thrombus		Intra- und postoperativ Blutungskomplikati- onen; Rethorakotomie wegen Perikardtam- ponade bei diffuser Blutungsneigung unmit- telbar postoperativ; Sekundärer Thorax- verschuß am 4. postoperativen Tag; Herz- Kreislaufversagen am 28. postoperativen Tag.

Tab. 10: Zusatz-Gruppe (postoperativ diagnostizierte HIT)

Patient	Aorten- Abklemm- zeit (min)	Perfu- sions- zeit (min)	Intraoperative Blutungskom- plikationen	Postoperative Blutungskom- plikationen	Thromboembolische Komplikationen	Psychi- sche Auffällig- keiten	Verlauf
1	28	Keine Anga- ben	Keine Anga- ben	9000 ml EK	Sonographie: rechtsseiti- ger Verschuß der Vena jugularis interna, Throm- bosierung bis in die Vena cava superior. Teilthrom- bosierung der Vena jugularis der linken Seite; Thrombozyten auf 27.000/ μ l abgesunken. CT: Verschuß der rech- ten Vena jugularis interna und thrombotisches Material in der rechten Pulmonalarterie im Be- reich der ersten Segmen- taufzwei Gung.	Siehe Verlauf	Am ersten postoperativen Tag erhebli- chen Verschlechterung der Oxygenie- rung und Reintubation. Ende der ersten postoperativen Woche Schwellung beider Arme und des Kopfes. Sonogra- phie: rechtsseitiger Verschuß der Vena jugularis interna, Thrombosierung bis in die Vena cava superior. Teilthrombo- sierung der Vena jugularis der linken Seite; Thrombozyten auf 27.000/ μ l abgesunken; terminale Niereninsuffi- zienz unter Hirudintherapie CT: Verschuß der rechten Vena jugularis interna und thrombotisches Material in der rechten Pulmonalarterie im Bereich der ersten Segmentaufzweigung.; Sepsis. Übergabe in internistische Betreuung nach über drei monatigem Krankenhausaufenthalt als terminal niereninsuffizient und langzeitbeatmet
2	58	96	300 ml EK	1500 ml EK	Zerebraler ischämischer Insult	Zerebraler Insult	Zerebraler ischämischer Insult
3	80	115	Keine	Keine	akuter thrombotischer Verschuß der Arteria femoralis superficialis links und Infarkt occipital am 3. postoperativen Tag;		akuter thrombotischer Verschuß der Arteria femoralis superficialis links und Infarkt occipital am 3. postoperativen Tag; Tod am 22. postoperativen Tag, nach urämischem Koma.
4	127	163	800 ml FFP, 1 TK	Keine	Keine	Keine	Intra- und postoperativ keine Komplika- tionen
5	32	59	Keine	Keine	Keine	Keine	Intra- und postoperativ keine Komplika- tionen

Tab. 10: Zusatz-Gruppe (postoperativ diagnostizierte HIT), Fortsetzung

Patient	Aorten- Abklemm- zeit (min)	Perfu- sions- zeit (min)	Intraoperative Blutungskom- plikationen	Postoperative Blutungskom- plikationen	Thromboembolische Komplikationen	Psychi- sche Auffällig- keiten	Verlauf
6	28	55	Keine Anga- ben	Keine Anga- ben	Postoperativ Thrombosie- rungen im Bereich der Venae jugulares und Venae subclaviae		Postoperativ Thrombosierungen im Bereich der Venae jugulares und Venae subclaviae mit passagerer venöser Abflußbehinderung der oberen Extremitäten und des Kopfes und ausgeprägter Stauungsdermatitis beider Arme. Perikardtamponade am 3. postoperativen Tag; Rethorakotomie am vierten postoperativen Tag; Nieren- versagen und Herz-Kreislaufversagen in der 10. postoperativen Woche.
7	43	110	600 ml EK	600 ml EK	Keine	Keine	Intra- und postoperativ keine Komplika- tionen.
8	89	123	Keine	2100 ml EK	Keine	Keine	Intra - und postoperativ keine Komplika- tionen.
9	69	84	Keine	Keine	Keine	Keine	Intra - und postoperativ keine Komplika- tionen.

8.2 Labordaten

Tabellen mit Laborwerten der Heparin-Gruppe zu den Zeitpunkten 0 = präoperativ; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag; n.g. = nicht gemessen; STABW = Standardabweichung

Hämoglobin (g/dl) unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	10,4	10,1	10,2	10,4
Patient 2	12,7	10,6	10,4	11,0
Patient 3	9,7	n.g.	9,6	18,5
Patient 4	12,7	12,2	10,8	12,6
Patient 5	12,7	10,9	11,0	10,9
Patient 6	12,8	10,5	7,3	9,4
Patient 7	10,3	8,9	7,8	8,3
Patient 8	14,9	9,0	9,3	9,9
Mittelwert	12,03	10,31	9,55	11,38
STABW	1,74	1,14	1,36	3,14

Hämatokrit (%) unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	31	29	30	30
Patient 2	36	28	31	32
Patient 3	28	n.g.	29	33
Patient 4	36	34	31	36
Patient 5	36	33	33	32
Patient 6	34	33	25	30
Patient 7	32	27	24	26
Patient 8	44	26	28	31
Mittelwert	30,84	26,48	26,04	28,94
STABW	4,67	3,28	3,08	3,02

Erythrozyten (Mio/μl) unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	3,48	3,29	3,32	3,37
Patient 2	3,90	3,31	3,28	3,46
Patient 3	3,32	n.g.	3,27	n.g.
Patient 4	4,05	3,78	3,35	3,97
Patient 5	4,06	3,55	3,55	3,49
Patient 6	4,20	3,91	2,70	3,40
Patient 7	5,00	4,08	3,61	3,92
Patient 8	5,08	3,01	3,21	3,51
Mittelwert	4,14	3,56	3,29	3,59
STABW	0,63	0,38	0,28	0,25

Thrombozyten (x1000/ μ l) unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	175	217	183	235
Patient 2	331	76	104	143
Patient 3	340	n.g.	104	269
Patient 4	87	68	127	211
Patient 5	191	110	153	212
Patient 6	319	268	268	416
Patient 7	129	147	111	291
Patient 8	210	93	101	179
Mittelwert	222,75	139,86	143,88	244,50
STABW	96,66	76,10	57,82	83,70

Leukozyten (x1000/ μ l) unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	5,9	9,5	6,6	6,7
Patient 2	6,4	13,0	8,9	9,9
Patient 3	4,9	n.g.	18,2	7,5
Patient 4	5,3	10,9	8,3	9,4
Patient 5	6,0	9,6	4,9	5,0
Patient 6	12,8	15,7	17,5	11,5
Patient 7	5,3	12,4	9,5	5,7
Patient 8	6,0	17,0	9,1	10,8
Mittelwert	6,58	12,59	10,38	8,31
STABW	2,56	2,91	4,86	2,42

Quick/TPZ (%) unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	57,7	60,3	62,0	40,1
Patient 2	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 3	94,0	n.g.	93,0	100,0
Patient 4	97,8	65,6	84,4	33,8
Patient 5	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 6	106,0	64,0	48,0	64,0
Patient 7	65,9	n.g.	58,4	54,5
Patient 8	100,0	92,0	99,0	95,0
Mittelwert	90,63	78,00	68,47	71,17
STABW	20,00	14,52	20,77	27,67

APTT (sek) unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	48,0	62,2	62,0	40,1
Patient 2	38,0	55,0	58,0	55,0
Patient 3	35,0	n.g.	38,0	28,0
Patient 4	38,1	86,7	52,2	n.g.
Patient 5	40,0	63,0	135,0	n.g.
Patient 6	29,0	69,0	108,0	75,0
Patient 7	55,6	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 8	27,0	32,0	27,0	27,0
Mittelwert	38,84	61,32	68,60	45,02
STABW	9,40	17,92	38,84	20,23

INR unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	1,39	n.g.	1,60	1,89
Patient 2	1,04	1,10	1,02	1,07
Patient 3	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 4	n.g.	1,28	1,10	2,04
Patient 5	1,03	1,13	4,33	n.g.
Patient 6	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 7	n.g.	n.g.	1,46	1,53
Patient 8	1,10	1,10	1,10	n.g.
Mittelwert	1,14	1,15	1,77	1,63
STABW	0,17	0,09	1,28	0,43

AST (U/L) unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	8	n.g.	4	6
Patient 2	9	50	17	n.g.
Patient 3	22	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 4	12	26	n.g.	10
Patient 5	8	18	11	n.g.
Patient 6	9	16	24	13
Patient 7	16	n.g.	n.g.	8
Patient 8	n.g.	23	8	n.g.
Mittelwert	12,00	26,60	12,80	9,25
STABW	5,26	13,67	7,85	2,99

ALT (U/L) unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	9	n.g.	n.g.	6
Patient 2	n.g.	13	11	n.g.
Patient 3	26	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 4	24	n.g.	n.g.	10
Patient 5	n.g.	6	n.g.	n.g.
Patient 6	9	20	29	37
Patient 7	62	n.g.	n.g.	12
Patient 8	n.g.	15	n.g.	n.g.
Mittelwert	26,00	13,50	20,00	16,25
STABW	21,67	5,80	12,73	14,06

Kreatinin (mg/dl) unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	0,79	0,65	0,45	0,50
Patient 2	1,52	n.g.	1,16	1,11
Patient 3	1,00	n.g.	0,90	1,20
Patient 4	1,02	1,63	n.g.	0,92
Patient 5	1,30	1,00	1,01	0,94
Patient 6	0,90	1,00	1,00	1,00
Patient 7	1,08	1,16	n.g.	1,09
Patient 8	n.g.	1,10	1,00	1,10
Mittelwert	1,09	1,09	0,92	0,98
STABW	0,25	0,32	0,24	0,22

Harnstoff (mg/dl) unter Heparintherapie

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	28	19	29	n.g.
Patient 2	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 3	34	n.g.	33	35
Patient 4	45	52	n.g.	n.g.
Patient 5	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 6	49	95	127	61
Patient 7	40	48	n.g.	33
Patient 8	n.g.	37	56	26
Mittelwert	44,50	60,00	91,50	40,00
STABW	8,41	28,12	45,42	15,33

Tabellen mit Laborwerten der Hirudin-Gruppe zu den Zeitpunkten 0 = präoperativ; K1 = 1. postoperative Kontrolle; K2 = 2. postoperative Kontrolle; K3 = 3. postoperative Kontrolle; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag; n.g. = nicht gemessen; STABW = Standardabweichung

Hämoglobin (g/dl) unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	7,80	6,60	n.g.	n.g.	7,90	6,70	7,20
Patient 2	12,10	13,90	11,10	10,70	9,60	13,20	n.g.
Patient 3	12,10	11,50	n.g.	n.g.	9,20	10,90	9,50
Patient 4	14,90	9,90	n.g.	n.g.	8,90	9,70	9,70
Patient 5	13,10	9,10	9,30	8,70	8,50	10,20	n.g.
Patient 6	11,00	6,70	7,60	9,00	9,50	15,80	15,80
Patient 7	14,80	14,70	9,60	9,90	11,10	11,70	n.g.
Patient 8	11,30	10,20	9,80	n.g.	8,50	10,10	9,70
Patient 9	14,80	11,10	9,80	n.g.	9,30	9,40	8,60
Patient 10	14,80	9,80	9,20	n.g.	9,50	11,30	10,60
Patient 11	5,20	5,30	n.g.	n.g.	6,30	6,10	6,20
Patient 12	15,40	7,80	10,50	n.g.	10,70	10,10	10,40
Patient 13	13,80	9,60	10,10	9,90	10,10	8,60	11,60
Patient 14	14,40	12,20	11,20	10,90	10,40	10,80	11,60
Patient 15	10,00	7,30	7,20	9,30	8,40	10,60	10,10
Patient 16	10,70	9,80	13,20	12,60	10,90	9,90	11,30
Mittelwert	12,26	9,72	9,88	10,13	9,30	10,32	10,18
STABW	2,87	2,61	1,59	1,26	1,24	2,27	2,33

Hämatokrit (%) unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	0,29	0,26	n.g.	n.g.	0,32	0,31	0,31
Patient 2	37,00	40,00	33,00	32,00	28,00	39,00	n.g.
Patient 3	36,80	33,70	n.g.	n.g.	26,70	31,90	27,70
Patient 4	44,60	29,50	n.g.	n.g.	26,30	28,70	28,60
Patient 5	63,40	25,80	25,80	24,50	24,10	28,60	n.g.
Patient 6	33,00	19,00	22,00	26,00	27,00	47,00	48,00
Patient 7	44,00	41,00	27,00	28,00	34,00	33,00	n.g.
Patient 8	32,20	29,60	28,60	n.g.	24,30	28,40	27,60
Patient 9	42,80	31,30	27,10	n.g.	25,70	25,80	24,30
Patient 10	44,10	28,90	27,70	n.g.	28,50	33,70	31,50
Patient 11	0,36	0,32	n.g.	n.g.	0,39	0,32	0,34
Patient 12	46,40	23,00	31,00	n.g.	31,70	29,80	31,00
Patient 13	41,00	30,00	n.g.	n.g.	29,00	26,00	36,00
Patient 14	45,00	38,00	n.g.	n.g.	32,00	34,00	36,00
Patient 15	29,00	22,00	22,00	28,00	25,00	31,00	28,00
Patient 16	32,30	29,70	40,50	38,80	33,20	30,60	34,80
Mittelwert	35,77	26,38	28,47	29,55	24,76	28,01	27,24
STABW	16,01	11,86	5,45	5,19	10,01	11,98	13,34

Erythrozyten (Mio./ μ l) unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	2,88	2,86	n.g.	n.g.	3,52	3,43	3,31
Patient 2	4,36	4,81	3,86	3,73	3,26	4,48	n.g.
Patient 3	4,44	3,98	n.g.	n.g.	3,15	3,70	3,18
Patient 4	4,94	3,29	n.g.	2,96	2,96	3,21	3,18
Patient 5	4,13	2,95	2,97	2,83	2,76	3,26	n.g.
Patient 6	3,40	2,10	2,50	3,00	3,10	4,90	5,10
Patient 7	4,99	4,80	3,12	3,27	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 8	3,83	3,52	3,37	n.g.	2,86	3,28	3,14
Patient 9	5,10	3,78	3,26	n.g.	3,09	3,09	2,94
Patient 10	4,96	3,30	3,16	n.g.	3,22	3,80	3,61
Patient 11	4,04	3,57	n.g.	n.g.	4,26	3,54	3,85
Patient 12	4,93	2,69	3,57	n.g.	3,66	3,32	3,42
Patient 13	4,52	3,35	n.g.	n.g.	3,28	2,87	3,88
Patient 14	5,08	4,26	n.g.	n.g.	3,76	3,67	4,00
Patient 15	3,20	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	3,40	3,20
Patient 16	4,26	3,28	n.g.	4,14	3,91	3,58	3,80
Mittelwert	4,32	3,50	3,23	3,32	3,34	3,57	3,59
STABW	0,70	0,75	0,41	0,51	0,43	0,52	0,57

Thrombozyten (x1000/ μ l) unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	253	185	n.g.	n.g.	152	153	450
Patient 2	165	68	57	95	85	95	n.g.
Patient 3	280	57	n.g.	n.g.	57	274	374
Patient 4	124	35	n.g.	n.g.	37	145	318
Patient 5	164	193	186	190	148	227	n.g.
Patient 6	178	33	98	103	91	102	220
Patient 7	278	267	80	125	n.g.	109	n.g.
Patient 8	283	142	161	156	231	305	n.g.
Patient 9	264	127	141	n.g.	131	313	237
Patient 10	164	55	60	n.g.	71	139	261
Patient 11	414	300	n.g.	n.g.	154	340	492
Patient 12	375	125	153	n.g.	155	172	322
Patient 13	48	46	n.g.	n.g.	61	114	261
Patient 14	128	104	n.g.	n.g.	193	127	474
Patient 15	201	66	n.g.	n.g.	n.g.	43	44
Patient 16	n.g.	21	n.g.	77	73	41	56
Mittelwert	221,27	114,00	117,00	124,33	117,07	168,69	292,42
STABW	97,94	84,73	49,49	42,12	57,42	94,94	145,76

Leukozyten (x1000/μl) unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	9,30	20,30	n.g.	n.g.	17,80	7,90	10,00
Patient 2	4,60	6,40	5,70	6,70	9,50	13,00	n.g.
Patient 3	4,60	5,00	n.g.	n.g.	4,90	7,20	8,30
Patient 4	6,10	8,00	n.g.	n.g.	7,10	7,20	8,00
Patient 5	9,10	12,10	11,80	10,60	10,30	5,60	n.g.
Patient 6	4,60	4,80	3,50	4,60	2,70	8,40	10,40
Patient 7	8,50	8,00	2,90	5,20	n.g.	8,40	n.g.
Patient 8	7,00	11,40	8,60	n.g.	9,40	7,80	8,20
Patient 9	9,10	11,30	15,50	n.g.	13,20	7,70	7,20
Patient 10	8,30	9,40	14,40	n.g.	13,00	12,70	7,20
Patient 11	7,50	9,20	n.g.	n.g.	5,50	11,40	13,40
Patient 12	7,80	5,10	4,50	n.g.	7,20	7,60	8,70
Patient 13	6,10	9,40	n.g.	n.g.	12,80	8,50	9,60
Patient 14	6,40	6,60	n.g.	n.g.	11,80	9,20	10,30
Patient 15	13,00	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	10,40	18,80
Patient 16	n.g.	8,90	n.g.	8,90	17,90	31,10	38,40
Mittelwert	7,47	9,06	8,36	7,20	10,22	10,26	12,19
STABW	2,25	3,89	5,00	2,52	4,55	5,92	8,47

Quick/TPZ (%) unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	115	51	n.g.	n.g.	54	91	108
Patient 2	100	78	61	80	73	100	100
Patient 3	118	62	n.g.	n.g.	60	77	25
Patient 4	31	n.g.	n.g.	n.g.	43	44	34
Patient 5	103	45	50	43	42	87	83
Patient 6	76	49	71	76	52	61	67
Patient 7	120	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	13	50
Patient 8	47	n.g.	n.g.	n.g.	65	70	36
Patient 9	93	45	67	n.g.	65	46	35
Patient 10	96	71	n.g.	n.g.	58	32	27
Patient 11	58	47	87	71	68	24	31
Patient 12	41	42	74	n.g.	76	45	15
Patient 13	86	60	n.g.	n.g.	73	25	11
Patient 14	86	70	70	n.g.	n.g.	69	86
Patient 15	48	n.g.	n.g.	n.g.	48	67	67
Patient 16	77	49		56	56	84	51
Mittelwert	80,94	55,75	68,57	65,20	59,50	58,44	51,63
STABW	28,55	12,05	11,41	15,39	11,03	26,51	30,25

APTT (sek) unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	26	91	n.g.	n.g.	72	50	27
Patient 2	32	101	68	39	45	34	44
Patient 3	27	54	n.g.	n.g.	61	47	48
Patient 4	36	n.g.	n.g.	n.g.	88	43	36
Patient 5	29	73	66	58	71	31	30
Patient 6	180	167	91	72	63	33	n.g.
Patient 7	34	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	54	n.g.
Patient 8	87	76	70	n.g.	64	63	35
Patient 9	30	71	42	n.g.	53	37	71
Patient 10	30	41	n.g.	n.g.	67	66	43
Patient 11	69	121	88	98	86	63	40
Patient 12	37	95	50	n.g.	43	39	62
Patient 13	79	68	68	n.g.	89	72	60
Patient 14	36	104	70	n.g.	44	59	50
Patient 15	63	n.g.	n.g.	n.g.	56	57	72
Patient 16	70	94	n.g.	70	56	39	53
Mittelwert	54,06	88,92	68,11	67,40	63,87	49,19	47,93
STABW	39,38	31,96	15,58	21,56	15,28	13,14	14,30

INR unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	n.g.	1,90	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 2	0,99	1,15	1,33	1,12	1,19	0,97	
Patient 3	n.g.						
Patient 4	n.g.						
Patient 5	n.g.						
Patient 6	1,18	1,55	1,21	1,85	1,53	1,36	1,27
Patient 7	n.g.						
Patient 8	n.g.						
Patient 9	n.g.						
Patient 10	n.g.						
Patient 11	1,41	1,65	1,10	1,27	1,30	2,86	2,28
Patient 12	n.g.						
Patient 13	1,07	1,27	n.g.	n.g.	1,16	2,22	4,53
Patient 14	1,06	1,16	1,14	n.g.	n.g.	1,16	1,06
Patient 15	n.g.						
Patient 16	n.g.						
Mittelwert	1,14	1,45	1,20	1,41	1,30	1,71	2,29
STABW	0,16	0,30	0,10	0,39	0,17	0,80	1,59

AST (U/l) unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	21	n.g.	n.g.	n.g.	56	22	n.g.
Patient 2	9	n.g.	n.g.	n.g.	9	7	n.g.
Patient 3	11	81	n.g.	n.g.	91	n.g.	7
Patient 4	9	n.g.	n.g.	n.g.	18	8	5
Patient 5	7	n.g.	n.g.	n.g.	7	6	n.g.
Patient 6	42	n.g.	n.g.	n.g.	33	23	51
Patient 7	11	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	11
Patient 8	8	n.g.	n.g.	n.g.	7	8	6
Patient 9	n.g.	16	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	16
Patient 10	10	10	n.g.	n.g.	n.g.	7	n.g.
Patient 11	63	n.g.	n.g.	n.g.	43	20	22
Patient 12	16	10	21	n.g.	25	12	12
Patient 13	11	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	9
Patient 14	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	6	10	n.g.
Patient 15	18	n.g.	n.g.	33	34	31	101
Patient 16	8	97	n.g.	n.g.	97	37	61
Mittelwert	17,43	42,80	21,00	n.g.	35,50	15,92	27,36
STABW	15,94	42,62	n.g.	n.g.	31,57	10,48	30,79

ALT (U/L) unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	19	n.g.	n.g.	n.g.	15	19	n.g.
Patient 2	10	n.g.	n.g.	n.g.	6	6	n.g.
Patient 3	9	14	n.g.	n.g.	16	n.g.	2
Patient 4	8	n.g.	n.g.	n.g.	5	5	4
Patient 5	6	n.g.	n.g.	n.g.	3	6	n.g.
Patient 6	29	n.g.	n.g.	n.g.	18	14	33
Patient 7	16	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	17
Patient 8	8	n.g.	n.g.	n.g.	4	7	4
Patient 9	n.g.	11	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	4
Patient 10	9	5	n.g.	n.g.	n.g.	4	n.g.
Patient 11	104	n.g.	n.g.	n.g.	29	23	14
Patient 12	10	6	11	n.g.	11	7	4
Patient 13	14	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	18
Patient 14	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	7	n.g.
Patient 15	4	n.g.	n.g.	16	11	13	44
Patient 16	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	27	15	25
Mittelwert	18,92	9,00	11,00	16,00	13,18	10,50	15,36
STABW	26,39	4,24	n.g.	n.g.	8,90	6,16	13,89

Kreatinin (mg/dl) unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	0,85	0,80	n.g.	n.g.	0,82	0,72	0,85
Patient 2	0,96	n.g.	n.g.	n.g.	0,94	0,94	n.g.
Patient 3	1,00	0,80	n.g.	n.g.	1,00	1,00	0,90
Patient 4	1,70	1,10	n.g.	n.g.	1,20	1,10	0,99
Patient 5	0,88	0,86	0,84	0,86	0,95	1,03	n.g.
Patient 6	1,20	n.g.	n.g.	n.g.	2,61	1,36	1,43
Patient 7	0,87	n.g.	n.g.	n.g.	1,10	n.g.	n.g.
Patient 8	0,70	n.g.	0,70	n.g.	0,60	0,60	0,50
Patient 9	0,88	1,03	0,93	n.g.	0,94	0,85	0,88
Patient 10	0,90	1,00	n.g.	n.g.	0,70	0,70	1,00
Patient 11	0,94	0,97	n.g.	n.g.	1,11	1,18	1,27
Patient 12	1,01	0,77	0,92	n.g.	1,05	0,84	1,39
Patient 13	1,11	n.g.	n.g.	n.g.	0,78	n.g.	1,10
Patient 14	0,88	n.g.	n.g.	n.g.	1,23	0,82	0,95
Patient 15	1,80	n.g.	n.g.	n.g.	1,50	2,00	1,90
Patient 16	4,40	2,40		2,10	2,10	1,50	1,80
Mittelwert	1,26	1,08	0,85	1,48	1,16	1,05	1,15
STABW	0,89	0,51	0,11	0,88	0,52	0,37	0,40

Harnstoff (mg/dl) unter Hirudintherapie

Zeitpunkt	0	K1	K2	K3	1	4	10
Patient 1	29	n.g.	n.g.	n.g.	26	30	27
Patient 2	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	66	n.g.
Patient 3	20	n.g.	n.g.	n.g.	14	22	10
Patient 4	48	n.g.	n.g.	n.g.	28	37	17
Patient 5	18	18	19	18	18	22	n.g.
Patient 6	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	6	15	n.g.
Patient 7	33	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 8	11	n.g.	11	n.g.	9	14	9
Patient 9	11	14	12	n.g.	11	13	13
Patient 10	22	17	n.g.	n.g.	18	15	23
Patient 11	20	n.g.	n.g.	n.g.	20	32	33
Patient 12	40	28	39	n.g.	41	38	52
Patient 13	20	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	37,2
Patient 14	n.g.						
Patient 15	124	n.g.	n.g.	n.g.	133	245	263
Patient 16	72	53	n.g.	n.g.	n.g.	39	n.g.
Mittelwert	36,00	26,00	20,25	18,00	29,45	45,23	48,42
STABW	31,35	15,98	13,00	n.g.	35,73	61,80	76,59

Tabellen mit Laborwerten der Zusatz-Gruppe zu den Zeitpunkten 0 = präoperativ; 1 = 1. postoperativer Tag; 4 = 4. postoperativer Tag; 10 = 10. postoperativer Tag; n.g. = nicht gemessen; STABW = Standardabweichung

Hämoglobin (g/dl) in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	14,4	10,4	11,5	9,2
Patient 2	14,6	13,2	11,6	14,7
Patient 3	13,3	9,7	9,7	9,3
Patient 4	12,8	9,6	9,7	10,6
Patient 5	15,4	11,2	10,4	14,5
Patient 6	11,8	12,1	9,8	10,1
Patient 7	15,1	11,7	11,0	10,8
Patient 8	14,6	8,7	10,3	10,0
Patient 9	14,1	14,1	12,1	12,6
Mittelwert	14,01	11,19	10,68	11,31
STABW	1,16	1,77	0,91	2,11

Hämatokrit (%) in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	43,7	32,0	36,8	30,4
Patient 2	42,1	37,6	33,5	42,1
Patient 3	38,0	28,0	27,4	25,8
Patient 4	38,9	30,1	29,8	32,3
Patient 5	44,9	32,3	30,3	41,4
Patient 6	34,0	36,6	29,8	31,9
Patient 7	45,6	34,2	32,5	32,4
Patient 8	41,4	24,3	28,1	29,0
Patient 9	41,0	42,0	36,0	38,0
Mittelwert	41,07	33,01	31,58	33,70
STABW	3,66	5,33	3,33	5,60

Erythrozyten (Mio./ μ l) in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	4,66	3,40	3,81	3,06
Patient 2	4,67	4,36	3,85	4,87
Patient 3	4,16	3,00	2,93	2,96
Patient 4	4,30	3,20	3,27	3,52
Patient 5	4,64	3,33	3,11	4,30
Patient 6	3,60	3,87	3,24	3,34
Patient 7	5,19	3,99	3,75	3,74
Patient 8	4,40	2,58	3,00	2,78
Patient 9	4,42	4,51	3,89	3,99
Mittelwert	4,45	3,58	3,43	3,62
STABW	0,43	0,64	0,39	0,68

Thrombozyten (x1000/ μ l) in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	209	164	128	12
Patient 2	211	146	121	23
Patient 3	168	123	160	55
Patient 4	194	183	243	409
Patient 5	232	156	142	75
Patient 6	141	81	59	85
Patient 7	168	105	111	55
Patient 8	239	110	87	169
Patient 9	221	166	113	264
Mittelwert	178,30	123,50	116,80	115,70
STABW	33,02	33,94	51,76	131,78

Leukozyten (x1000/ μ l) in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	5,9	10,7	9,2	18,9
Patient 2	7,5	13,1	14,6	18,3
Patient 3	9,9	41,0	19,8	23,2
Patient 4	7,2	18,5	10,7	10,1
Patient 5	8,6	11,9	16,8	10,0
Patient 6	7,0	8,9	8,1	24,2
Patient 7	5,4	9,6	8,3	8,4
Patient 8	9,4	10,3	11,0	12,5
Patient 9	7,2	15,7	9,5	10,7
Mittelwert	7,57	15,52	11,99	15,14
STABW	1,49	10,04	4,14	6,07

Quick/PTZ (%) in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	79	73	n.g.	70
Patient 2	96	51	n.g.	51
Patient 3	91	59	58	75
Patient 4	79	68	46	37
Patient 5	87	n.g.	n.g.	30
Patient 6	84	67	64	62
Patient 7	100	97	n.g.	n.g.
Patient 8	100	n.g.	80	102
Patient 9	100	100	100	
Mittelwert	81,60	64,50	58,67	54,63
STABW	28,32	28,84	29,84	27,09

APTT (sek) in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	32	39	n.g.	29
Patient 2	44	37	n.g.	46
Patient 3	n.g.	71	43	45
Patient 4	36	42	50	48
Patient 5	26	n.g.	53	n.g.
Patient 6	31	32	27	21
Patient 7	32	33	43	38
Patient 8	32	n.g.	35	26
Patient 9	35	42	44	41
Mittelwert	33,50	42,29	42,14	36,75
STABW	5,18	13,26	8,80	10,17

INR in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	1,00	1,00	n.g.	1,10
Patient 2	1,00	1,60	n.g.	1,60
Patient 3	1,05	n.g.	1,29	1,15
Patient 4	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 5	1,14	n.g.	n.g.	2,35
Patient 6	0,90	1,10	1,20	1,20
Patient 7	0,98	1,01	n.g.	n.g.
Patient 8	1,02	n.g.	1,15	1,01
Patient 9	1,00	0,98	n.g.	n.g.
Mittelwert	1,01	1,03	1,18	1,52
STABW	0,07	0,26	0,07	0,51

AST (U/L) in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	17	n.g.	19	55
Patient 2	14	32	n.g.	40
Patient 3	7	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 4	8	28	27	n.g.
Patient 5	9	n.g.	7	n.g.
Patient 6	20	n.g.	108	n.g.
Patient 7	9	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 8	17	n.g.	764	n.g.
Patient 9	6	27	11	6
Mittelwert	10,70	22,00	134,29	27,75
STABW	5,16	2,65	300,20	25,11

ALT (U/L) in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	25	n.g.	14	61
Patient 2	22	18	n.g.	19
Patient 3	9	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 4	n.g.	18	47	n.g.
Patient 5	15	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 6	8	n.g.	87	9
Patient 7	17	n.g.	n.g.	n.g.
Patient 8	20	n.g.	673	n.g.
Patient 9	5	5	n.g.	n.g.
Mittelwert	15,13	13,67	205,25	29,67
STABW	7,20	7,51	313,26	27,59

Kreatinin (mg/dl) in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	1,00	1,00	1,60	2,30
Patient 2	0,90	0,90	0,80	1,10
Patient 3	1,30	2,00	1,70	2,60
Patient 4	1,10	1,10	0,90	n.g.
Patient 5	1,05	0,90	0,75	n.g.
Patient 6	1,10	1,30	1,70	2,50
Patient 7	0,60	0,86	0,68	n.g.
Patient 8	1,03	0,92	2,43	0,81
Patient 9	0,79	0,95	1,11	0,60
Mittelwert	0,99	1,10	1,30	1,65
STABW	0,20	0,36	0,59	0,91

Harnstoff (mg/dl) in der Zusatzgruppe

Zeitpunkt	0	1	4	10
Patient 1	15	15	50	82
Patient 2	23	30	n.g.	49
Patient 3	40	51	96	147
Patient 4	49	77	67	n.g.
Patient 5	39	33	34	n.g.
Patient 6	20	19	50	78
Patient 7	33	36	91	n.g.
Patient 8	42	37	101	25
Patient 9	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Mittelwert	32,63	37,25	69,86	76,20
STABW	12,03	19,53	26,40	45,86

8.3 Fragebogen Hirudin/Heparin/Zusatz-Gruppe:

Patientenstammdaten:

1. Name des Patienten:
2. Alter und Geschlecht:
3. Gewicht und Größe:
4. Diagnose:
5. Art des Eingriffes:

Dauer des Krankenhausaufenthaltes:

Hämostaseologische Medikation :

prä-OP: Marcumar Heparin/ LMW- Heparin Orgaran
 ASS Sonstiges Hirudin

Intra-OP:

post-OP: Marcumar Heparin/ LMW- Heparin Orgaran
 ASS Sonstiges Hirudin

Herzchirurgischer Eingriff:

Abklemmzeiten:

Maschinenzeiten:

Flußindex:

Δp Oxygenator:

Blutverlust:

Klinischer Verlauf:

Blutungskomplikationen:

<u>intra-OP:</u>	Erythrozytenkonserven:	TK:
	Gerinnungsfaktoren:	FFP's:
<u>post-OP:</u>	Erythrozytenkonserven:	TK:
	Gerinnungsfaktoren:	FFP's:

Thromboembolische Komplikationen:Psych. Auffälligkeiten beim Pat.:OP-Bericht:**Laborbefunde:**

(postoperative (p.o.) Kontrollen nur in der Hirudin-Gruppe)

	Prä.op.	p.o. Kontrolle	p.o. Kontrolle	p.o. Kontrolle	1. p.o. Tag	4. p.o. Tag	10. p.o. Tag
Blutbild:							
Hb							
Hkt							
Erys							
Thrombozyten							
Leukozyten							
Gerinnung:							
aPTT ECT/ anti Fxa- Einheiten							
Quickwert/ INR							
Leberwerte:							
GOT							
GPT							
γGT							
Bilirubin							
Nierenfunktion:							
Kreatinin							
CK							
Harnstoff							

Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Datum:

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich folgenden Personen meinen herzlichsten Dank aussprechen: Herrn Prof. Dr. Gert Müller-Berghaus für die Vergabe der Dissertation, Frau Dr. Katharina Madlener für die hervorragende und intensive Betreuung, meinem Mann Moritz Schenck, meinen Eltern Anne und Bernt Dohna und meiner Freundin Verena Schmid. Ferner möchte ich mich ganz herzlich bei folgenden Kliniken für die Bearbeitung meiner Fragebögen und somit Unterstützung meiner Doktorarbeit bedanken:

Herzchirurgische Klinik, Augsburg

Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim

Rhön Klinikum AG, Abteilung für Herz-und Gefäßchirurgie, Bad Neustadt/Saale

Herzzentrum Frankfurt AG, Abteilung für Herz-und Gefäßchirurgie

Chirurgische Universitätsklinik Freiburg, Abteilung für Herz-und Gefäßchirurgie

Albertinen Krankenhaus, Hamburg

Klinik für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, Karlsburg

Klinik für Herzchirurgie, Karlsruhe

Marienkrankenhaus Kassel, Abteilung für Herz-und Gefäßchirurgie

Klinikum Passau, Abteilung für Herz-und Gefäßchirurgie

Krankenhaus Siegburg GmbH, Abteilung für Herz-und Gefäßchirurgie

Stadtpital Triemli, Abteilung für Herzchirurgie, Zürich

Lebenslauf

**Francesca Alexandra Freifrau Schenck zu Schweinsberg,
geb. Burggräfin und Gräfin zu Dohna-Schlodien, geb. 1.10.1975**

Eltern: Dr. jur. Bernt Burggraf und Graf zu Dohna-Schlodien,
geb. 14.10.1944
Anneliese Burggräfin und Gräfin zu Dohna-Schlodien,
geb. van der Kamp, geb. 29.09.1945

Geschwister: Stefanie Burggräfin und Gräfin zu Dohna-Schlodien,
geb. 30.12.1973

Ehemann: Moritz Freiherr Schenck zu Schweinsberg, geb. 5.02.1972

Schulbildung:

1982 - 1986 Pestalozzi Schule Gerlingen

1986 - 1992 5. bis 10. Klasse Gymnasium Gerlingen

1992/93 Alexandra College, Dublin, Irland

1995 Allgemeine Hochschulreife Gymnasium Gerlingen

Soziales Jahr:

**Oktober 1995 -
Februar 1996** Freiwilliges Soziales Jahr in der Neurochirurgischen Klinik des
Universitäts- Klinikums Heidelberg

Studium:

März 1996	Beginn des Medizinstudiums an der Justus-Liebig-Universität Gießen
März 1998	Physikum
April 1999	1. Staatsexamen
Oktober 1999- Juni 2000	Gaststudent an der Université de Lausanne (Schweiz) im Rahmen des Socrates/Erasmus Programmes der EU
September 2001	2. Staatsexamen
Oktober 2001- Februar 2002	1. Tertial des Praktischen Jahres: Innere Medizin, Abteilung Kardiologie (Hochtaunus Kliniken gGmbH Bad Homburg)
Februar 2002- April 2002	2. Tertial des Praktischen Jahres: Cardiothoracic Surgery (Royal Prince Alfred Hospital, University of Sydney, Australien)
April 2002- Juni 2002	2. Tertial (zweite Hälfte) des Praktischen Jahres: (Hochtaunus-Kliniken gGmbH Bad Homburg)
Juni 2002- September 2002	3. Tertial des Praktischen Jahres: Hautklinik des Universitätsklinikums Gießen
November 2002	3. Staatsexamen

Beruf:

Februar 2003	Arzt im Praktikum an der Hautklinik des Universitätsklinikums der Justus-Liebig Universität Gießen
--------------	--