

**Evaluation *Point-of-Care* gesteuerter, faktorenbasierter
Gerinnungstherapie bei kinderherzchirurgischen
Operationen unter extrakorporaler Zirkulation**

Eine retrospektive Kohortenstudie

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Johannes Hofmann

aus Gießen

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinisches Zentrum für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

&

Hessisches Kinderherzzentrum und Zentrum für angeborene Herzfehler
Abteilung Kinderherzchirurgie

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias M. Müller

Gutachter: Prof. Dr. med. Hakan Akintürk

Tag der Disputation: 24.11.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	4
2.1	Studiendesign.....	4
2.2	Gerinnungsalgorithmus.....	4
2.3	Gerinnungsanalytik.....	7
2.3.1	<i>Point-of-Care</i> Methoden / Viskoelastische Assays (VEAs).....	7
2.3.2	<i>Activated clotting time</i> – ACT.....	17
2.3.4	Konventionelle Gerinnungsanalytik/Labordiagnostik.....	18
2.4	Patientinnenkollektiv.....	18
2.4.1	Einschlusskriterien.....	18
2.4.2	Ausschlusskriterien.....	19
2.4.3	Patientinnengruppen.....	19
2.5	Untersuchungsparameter.....	20
2.5.1	Patientinnenspezifische Parameter.....	20
2.5.2	Prozedurspezifische Parameter.....	20
2.6	Gerinnungs- und Transfusionsmanagement.....	24
2.6.1	Prä-CPB Management.....	24
2.6.2	CPB- und Post-CPB Management.....	24
2.6.3	Thoraxverschluss.....	25
2.6.4	Postoperatives Management.....	26
2.7	Gerinnungsprodukte/ Substitute des Gerinnungsalgorithmus.....	26
2.7.1	Prothrombinkomplex (PPSB).....	26
2.7.2	Tranexamsäure (TXA).....	27
2.7.3	Antithrombin III (ATIII).....	27
2.7.4	Protamin.....	27

2.7.5 Fibrinogen	27
2.7.6 Desmopressin.....	28
2.7.7 Rekombinanter Faktor 7a (FVIIa)	28
2.7.8 Faktor 13 (FXIII)	28
2.8 Statistische Auswertung.....	28
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Übersicht	30
3.2 POC Parameter und Faktorensubstitution	36
3.3 Algorithmus-Protokolladhärenz.....	38
3.4 Blutungsereignisse	40
3.5 Postoperative Gerinnungstherapie	43
3.6 ROC Analyse	44
4 Diskussion	45
4.1 Schlussfolgerung	58
5 Limitationen.....	59
6 Ausblick.....	60
7 Zusammenfassung	61
8 Summary	62
9 Tabellenverzeichnis	63
10 Abbildungsverzeichnis.....	64
10 Abkürzungen	65
Literaturverzeichnis.....	67
Anhang.....	82
Publikationsverzeichnis	83
Ehrenwörtliche Erklärung	84
Danksagung	85

1 Einleitung

Die perioperative Behandlung kinderherzchirurgischer Patientinnen stellt komplexe Anforderungen an das interdisziplinäre Behandlungsteam. Neben den unterschiedlichen Herzfehlern und Operationstechniken umfasst diese sehr heterogene Patientinnengruppe¹ Früh- und Neugeborene, Klein- und Schulkinder, als auch Jugendliche und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern.

Eine zentrale Rolle spielt dabei während pädiatrischer kardiochirurgischer Eingriffe mit kardiopulmonalem Bypass (cardiopulmonary bypass, CPB) das Gerinnungssystem. Intraoperative Störungen der Hämostase können in klinischen Blutungen resultieren. Publikationen beschreiben ein Risiko von bis zu 30 % für Hämorrhagien bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern (Drop et al. 2020). Morbidität und Mortalität der Patientinnen werden dadurch signifikant beeinflusst. Williams et al. (Williams et al. 1998) und Savan et al. (Savan et al. 2014) wiesen nach, dass der postoperative Blutverlust umgekehrt proportional mit dem Patientinnenalter korreliert ist.

Zu den bekannten Ursachen von perioperativen Gerinnungsstörungen bei pädiatrischen kardiochirurgischen Patientinnen zählen Antikoagulation, Hypothermie, systemische Inflammation, subklinische Gerinnungsaktivierung und Dilutionseffekte, große Wundflächen, exzessiver Blutverlust und ein noch unreifes Gerinnungssystem oder eine bereits vorbestehende Koagulopathie (Chan et al. 1997; Lazarus et al. 2014; Levy und Tanaka 2003; Höfer et al. 2016; Spiezia et al. 2017; Karkouti et al. 2010; Wolf et al. 2014; Salvin et al. 2011; Guzzetta et al. 2015; Kipps et al. 2011).

Der Gerinnungsstatus und potenzielle Koagulopathien lassen sich durch Standard-Labortests und *Point-of-Care* (POC) Analytik bestimmen. Die POC Analytik bietet deutlich kürzere Analysezeiten, verglichen mit etablierten „konventionellen“ laborbasierten Analysen, wie beispielsweise der Bestimmung des INR/Quick Wertes, der Fibrinogenkonzentration oder der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPPT). Innerhalb von 10 Minuten können erste Aussagen über den aktuellen Gerinnungszustand getroffen werden (Hiwase et al. 2024; Olde Engberink et al. 2014; Scott et al. 2018).

¹ In dieser Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit kontinuierlich das generische Femininum verwendet, es sind jedoch selbstverständlich stets alle Geschlechter bzw. Geschlechtsidentitäten äquivalent angesprochen.

Kurze Prozesszeiten und die Möglichkeit zeitnaher Kontrolluntersuchungen erlauben eine effiziente und zielgerichtete Behandlung defizitärer Gerinnungssegmente. Etablierte POC Methoden im Kontext pädiatrischer Herzchirurgie sind beispielsweise die aktivierte Gerinnungszeit (*activated clotting time*, ACT) und viskoelastische Assays (*viscoelastic assays*, VEAs). Zu den VEAs zählen die Thromboelastographie (TEG®) und die Rotationsthemboelastometrie (ROTEM®). Diese sind für die Untersuchung von Koagulopathien und das zielgerichtete Management von Blutungen besonders geeignet, da sie ein multifaktorielles, differenziertes Bild der aktuellen Gerinnungssituation aufzeigen können.

Analysierbare Aspekte sind beispielsweise:

- Heparinwirkung
- Geschwindigkeit der Koagulation
- Stabilität und Lyse von Blutgerinnseln
- Hyperfibrinolyse
- Thrombozyteneinfluß
- Informationen über Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen, sowie visualisierte und numerisch dargestellte Elemente der extrinsischen und intrinsischen Gerinnungskaskade

Untersuchungen zur POC Analytik in der pädiatrischen Herzchirurgie konnten eine signifikante Reduktion des Blutproduktverbrauchs, postoperativer Thoraxdrainagevolumina innerhalb der ersten 12 postoperativen Stunden und eine kürzere Dauer der Behandlung auf der Intensivstation nachweisen (Scott et al. 2018; Rugeri et al. 2007; Romlin et al. 2011; Nakayama et al. 2015).

Der Einsatz von POC Gerinnungsanalytik erlaubt eine zeitnahe und an den Bedarf defizitärer Systeme angepasste Form der Gerinnungstherapie, anstatt Blut- und Gerinnungsprodukte nach klinischer Erfahrung und individuellem Ermessen zu substituieren. Der Einsatz von Gerinnungsfaktorenkonzentraten als therapeutische Alternative nimmt gegenüber *fresh frozen plasma* (FFP) basierten Therapieansätzen bei Koagulopathien kontinuierlich zu. Eingefasst in prädefinierte Transfusionsalgorithmen konnten bei kinderkardiologischen (und auch bei adulten kardiologischen) Patientinnenkollektiven Blutverluste und Transfusionsvolumina intra- und postoperativ vermindert und die postoperative intensivmedizinische Beatmungsdauer verkürzt werden

(Wikkelsø et al. 2016; Romlin et al. 2011; Nakayama et al. 2015; Whitney et al. 2013; Sun et al. 2014).

Publizierte pädiatrische Transfusionsalgorithmen substituieren Faktorenkonzentrate und Blutprodukte primär reaktiv (bei fortbestehender Blutungsneigung) nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation (Whitney et al. 2013; Machovec und Jooste 2019; Faraoni et al. 2015; Jámbor et al. 2008).

Im Gegensatz dazu verwendet das Gießener Kinderherzzentrum einen antizipativen, auf einem Transfusionsalgorithmus basierenden Therapieansatz, der Thrombozytenkonzentrat (TK) vor Beendigung des CPB sowie Fibrinogenkonzentrat (FK) und Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) gleichzeitig mit Protamin (zur Heparinantagonisierung) substituiert.

Obwohl der Einsatz von Transfusionsalgorithmen in der pädiatrischen Herzchirurgie mit positivem Einfluss auf das Patientinnenoutcome assoziiert werden konnte, ist die Anwendung eines frühen, antizipierenden Transfusionsalgorithmus bisher in der Literatur, soweit der Untersuchendengruppe bekannt, nicht beschrieben.

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Auswirkungen des lokalen, antizipatorischen, POC kontrollierten Transfusionsalgorithmus auf die Inzidenz von chirurgischen Revisionen nach pädiatrischer Herzchirurgie unter CPB als Endstadium einer postoperativen Blutung zu untersuchen.

Wir definierten eine revisionsbedürftige Nachblutung durch die chirurgische Revisionsbedürftigkeit und nicht durch die Quantifizierung des Blutverlustes anhand von Drainageflüssigkeiten, da gegenwärtig in der Literatur Uneinheitlichkeit bezüglich idealer Grenzwerte in pädiatrischen Patientinnenkollektiven zum Blutverlust über Drainagen pro Zeit besteht und multiple Faktoren diesen Parameter und dessen korrekte Analyse beeinflussen können (Guzzetta et al. 2015; Dennhardt et al. 2020; Naguib et al. 2023).

Sekundär wurde der Einfluss des Transfusionsalgorithmus auf konventionelle- und POC Gerinnungsparameter analysiert, sowie weitere patientinnen- und operationspezifische Risikofaktoren für eine chirurgisch relevante Nachblutung untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Nach dem positiven Votum der lokalen Ethikkommission (Zeichen: AZ 65/19) führten wir eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie durch. Die Datensammlung erfolgte über hausinterne elektronische Narkoseprotokolle und elektronische intensivmedizinische Stationsakten (NarcoData und ICUData, IMESO-IT GmbH, Gießen, Deutschland). Die Datenextraktion von ROTEM® Daten aus dem ROTEM® delta (Werfen, Barcelona, Spanien) erfolgte mittels geräteinterner Software patientinnenspezifisch für jeden Eingriff. Haemochron® (Accriva Diagnostics inc, San Diego, USA) ACT Daten wurden aus Narkoseprotokollen und intensivmedizinischen elektronischen Patientinnenakten des hausinternen Patientinnendatenmanagementsystems extrahiert.

Das Kinderherzzentrum Gießen diente als Analyse- und Datenbasis. Alle Daten wurden durch drei Untersuchende unabhängig voneinander analysiert und die Ergebnisse auf Plausibilität kontrolliert.

2.2 Gerinnungsalgorithmus

Die Grundlage der POC gesteuerten Gerinnungstherapie stellt der in unserem Zentrum für Kinderherzanästhesie entwickelte und implementierte Transfusionsalgorithmus dar, welcher im Folgenden als Flussdiagramm und tabellarisch dargestellt ist (Abb.1; Tab.1).

Nach Beendigung der anästhesiologischen Maßnahmen zur Narkoseeinleitung erfolgt die Gabe von Tranexamsäure in einer Dosis von 10 mg/kgKG über 15 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Applikation von 5 mg/kgKG/Std. Bei Patientinnen mit einer präoperativen ATIII-Aktivität unter 70 % der Norm (Standard-Laboranalytik) erfolgt eine Substitution von ATIII mit 30-50 IE/kgKG.

In der Wiedererwärmungsphase vor Ende des CPB wird ab dem Erreichen einer Körperkerntemperatur (KKT) von 36,5 °C mit der Transfusion von TK mit einer Gesamtdosis von 10-30 ml/kgKG begonnen. Parallel werden die weiteren

Gerinnungspräparate vorbereitet und zum Ende des CPB eine KKT $>36,5$ °C, ein pH (gemessen im arteriellen Blut) von 7,35-7,45 und ein ionisiertes Serumcalcium von >4 mg/dl angestrebt.

Nach Beendigung des CPB und Entfernen der Kanülen für die Herz-Lungen-Maschine (HLM) wird Heparin mit Protamin im Verhältnis 1:1 antagonisiert, Calciumgluconat wird fraktioniert mit 30 mg/kgKG, PPSB mit 25-75 U/kgKG und Fibrinogen mit 0,08-0,15 g/kgKG verabreicht.

Nach der Protamingabe und der Faktorensubstitution erfolgt eine POC Kontrolle, bestehend aus ACT und ROTEM®. Liegt der Wert der ACT-Messung $\leq 10\%$ über dem Ausgangs ACT Wert, erfolgt keine weitere Gabe von Protamin, liegt der Wert $\geq 10\%$ des Ausgangs ACT Werts, wird Protamin in einer Dosis von 100 IU/kgKG erneut verabreicht und die ACT im Anschluss nochmals kontrolliert. In der ROTEM® Analyse wird eine EXTEM-CFT (*clot formation time*) von <100 s und eine FIBTEM-MCF (*maximum clot firmness*) >10 mm angestrebt. Bei einer EXTEM-CFT >100 s wird PPSB mit 20 % der Initialdosis resubstituiert und bei einer FIBTEM-MCF <10 mm wird Fibrinogen mit 20 % der Initialdosis verabreicht. Hierbei ist es von besonderer Bedeutung, ob klinisch eine Blutung fortbesteht. Finden sich klinisch keine Zeichen für eine vermehrte Blutungsneigung, wird auf eine weitere Faktorensubstitution verzichtet.

Im Falle einer Wiederholungsgabe von Gerinnungsfaktoren erfolgt immer eine erneute Kontrolle von ACT- und ROTEM® Analytik; bei fortbestehender klinischer Blutung/Koagulopathie wird eine Intensivierung der Gerinnungstherapie mit Desmopressin mit 0,3-0,4 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ und FXIII mit 20-50 IE/kgKG erwogen. FFP wird bei fortbestehender Blutungsneigung und pathologischen INTEM Parametern verabreicht.

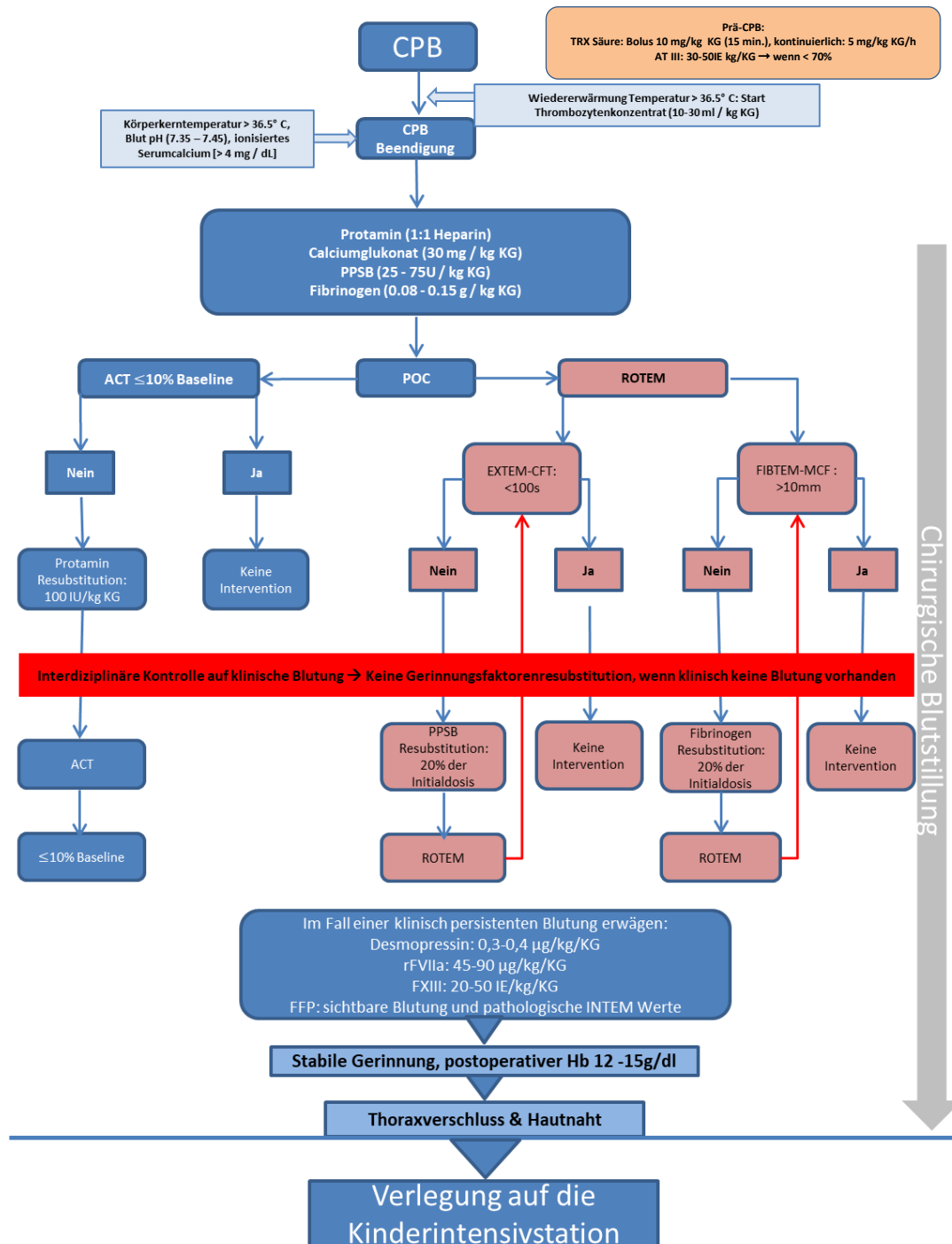
Bei weiterhin nicht kontrollierbaren Blutungen erfolgt als *ultima ratio* die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIA) mit 45-90 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$.

Bei Nichterreichen der prädefinierten POC Parameter ohne klinisch relevante Blutungen werden keine Gerinnungsfaktoren verabreicht.

Ist eine stabile Gerinnungssituation etabliert und der postoperative Hämoglobin (Hb) Wert bei 12-15 mg/dl stabil, erfolgt der Thoraxverschluss und die Hautnaht, sowie anschließend der Transfer auf die pädiatrische Intensivstation (pediatric intensiv care unit, PICU).

Abbildung 1

Intraoperativer, zielgerichteter Gerinnungsalgorithmus bei pädiatrischen Patientinnen mit CPB-abhängiger Operation.



Anmerkungen: ACT = aktivierte Gerinnungszeit; ATIII = Antithrombin III; CBP = kardiopulmonaler Bypass; EXTEM-CFT = EXTEM-clot formation time; FIBTEM-MCF = FIBTEM-Maximum Clot Firmness; Hb = Hämoglobin; kgKG = Kilogramm Körpergewicht; ROTEM = Rotationsthromboelastometrie; rFVIIa = rekombinanter Faktor VIIa; rFXIII = rekombinanter Faktor XIII; TRX = Tranexamsäure

Tabelle 1

Algorithmusgestützte Dosierungstabelle für die Gerinnungstherapie post CPB mit angewandten „cut-off-Werten“ für das POC-Monitoring

Prä CPB	
Tranexamsäure	Bolus über 15 min: 10 mg/kgKG kontinuierlich: 5 mg/kgKG/h
Antithrombin III	Substitution von 30-50 IU/kgKG (falls <70 % der Norm)
Post CPB	
Protamin	1:1 Heparin
Calciumgluconat	30 mg/kgKG; Repetition nach BGA-Auswertung
Fibrinogenkonzentrat	0,08-0,15 g/kgKG
4 Faktoren Prothrombinkomplex Konzentrat (PPSB)	25-75 IE/kgKG
Thrombozytenkonzentrat	10-30 ml/kgKG
Postoperativer Ziel Hb Wert	12-15 g/L
Gefrorenes Frischplasma (FFP)	Substitution falls klinische Blutung & pathologische INTEM Werte
Ultima ratio	
Desmopressin	0,3-0,4 µg/kgKG
Rekombinanter Faktor VIIa	45-90 µg/kgKG
Faktor XIII	20-50 IE/kgKG
POC Monitoring Ziele (Hemochron®, ROTEM®)	
Baseline ACT (sek)	≤ 10 %
FIBTEM-MCF (mm)	> 10 (Fibrinogen > 2 g/l)
EXTEM-CFT (sek)	< 100 (Quick > 50 %)

Anmerkungen: kgKG = Kilogramm Körpergewicht, BGA = Blutgasanalyse.

2.3 Gerinnungsanalytik

2.3.1 Point-of-Care Methoden / Viskoelastische Assays (VEAs)

Die POC Gerinnungsanalytik anhand viskoelastischer Assays stellt ein etabliertes Verfahren dar, um bettseitig und zeitnah eine Aussage zum aktuellen Gerinnungsstatus zu erhalten. Die Methode der Thrombelastographie ist schon in der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts von Professor Hartert in Heidelberg entwickelt worden (HARTERT 1948). Deswegen spricht man in angloamerikanischen Veröffentlichungen auch heute noch von Thrombelastographie; ein System firmierte unter dem Patentnamen TEG® (Haemonetics SA, Signy, Switzerland).

In den achtziger Jahren stieg auf Grund neuer, blutverlustreicher Therapieverfahren wie der Herzchirurgie und der Lebertransplantation das Interesse an POC Analytikmethoden der Koagulation (Kang et al. 1985).

Die TEG® Methode wurde zu Beginn der 1990er Jahre an der Ludwig Maximilian Universität München weiterentwickelt. Es erfolgte die Patentierung unter dem Begriff ROTEM® (Werfen, Barcelona, Spain).

Seitdem unterliegt sie einem kontinuierlichen Verbesserungsprozess und einer Ausweitung seiner Indikationen in operativen und nicht operativen Bereichen (Hartmann et al. 2020; Hans und Besser 2016).

Zum heutigen Zeitpunkt sind die führenden POC VEA Systeme das ROTEM® (Rotationsthrombelastometrie) und das TEG® (Thrombelastographie).

Sie dienen beide zur Untersuchung von Koagulopathien und zum zielgerichteten Blutungsmanagement, indem sie ein Gesamtbild der Gerinnungsbildung, dessen Stärke und dessen Lyse im Vollblut messen und somit eine qualitative und quantitative Aussage zu Thrombozyten, Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren getroffen werden kann. (Selby 2020)

Beide Systeme nutzen Vollblut und stellen die Koagulation in Echtzeit dar, nutzen aber diskret differente Methoden. Beispielsweise bewegt sich im ROTEM® der Stempel *in* der Küvette, beim TEG® die Küvette *um* den Stempel. Die Gerinnungsbildung und –lyse, sowie -stabilität wird also erfasst, indem die Auswirkungen einer kontinuierlichen, rotierenden Kraft auf die Blutprobe, beziehungsweise das entstehende Gerinnsel gemessen wird (Korpálová et al. 2018).

Beide Geräte können mit vier Kanälen parallel Analysen durchführen. Obwohl prinzipiell beide Systeme analoge Informationen über das Gerinnsel liefern, sind diese Informationen nicht eins zu eins vergleichbar, was an der Nutzung von unterschiedlichen Testansätzen (*Assays*) und Gerinnungsaktivatoren liegt. Zudem wird eine unterschiedliche Nomenklatur angewendet.

2.3.1.1 ROTEM®

Detailliert wird im Folgenden auf das ROTEM® System eingegangen, da dies in unserer Klinik den POC VEA Standard darstellt. Im Kinderherzzentrum kommt die in Abbildung 2 gezeigte ROTEM® delta Geräteversion zum Einsatz.

Abbildung 2

POC-Gerät ROTEM® delta

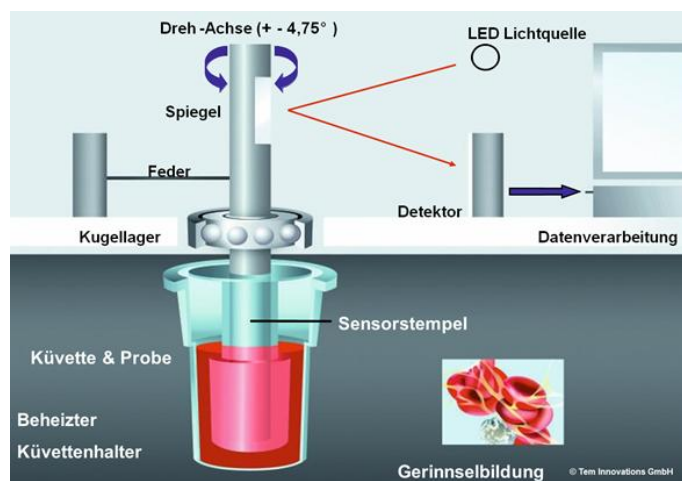


Quelle: www.werfen.com/de/de/haemostaseologie/rotem-delta

Das ROTEM® Hämostaseanalysesystem misst über einen rotierenden Sensorstempel die viskoelastischen Änderungen in einer Vollblutprobe (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3

Technik der Rotationsthrombelastometrie



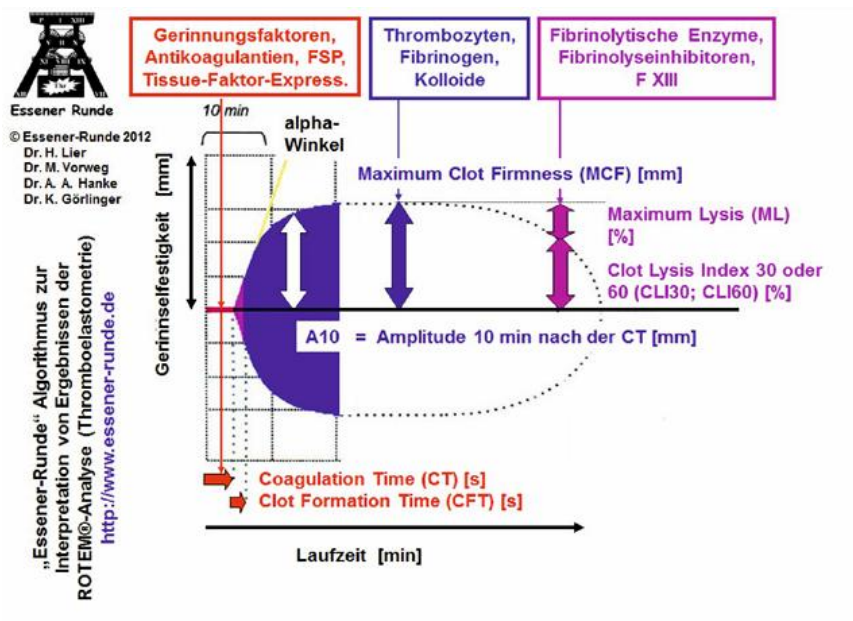
Quelle: tem innovations GmbH; München.

Es wird dazu eine definierte Menge Vollblut in eine Messküvette pipettiert. Anschließend taucht ein zylindrischer Stempel in die Messküvette ein, so dass zwischen der Küvettenwand und dem Stempel ein definierter blutgefüllter Raum verbleibt. Der

Stempel beginnt von links nach rechts alternierend zu rotieren. Im Laufe der Zeit kommt es zur Koagulation des Blutes (es wird visköser und zunehmend elastischer), was das Gerät über eine Widerstandserhöhung bei der Rotation des Stempels detektiert. Das Ergebnis wird als Kurvenform optisch dargestellt und numerisch im Rahmen von Referenzwerten aufgelistet. Aus historischen Gründen wird die Kurve seit Hartert doppelseitig dargestellt. Die Kurvenform und Nomenklatur, Referenzwerte und erste Interpretationsaussagen zeigt Abbildung 4.

Abbildung 4

ROTEM® Temogramm und Referenzwerte



ROTEM® Referenzbereiche

	Coagulation Time CT [sec]	Clot Formation Time CFT [sec]	Amplitude nach 10 Minuten A10 [mm]	Amplitude nach 20 Minuten A20 [mm]	Maximum Clot Firmness MCF (normalerweise nach 20 bis 40 min erreicht) [mm]	Clot Lysis Index 30 / 60 min CLI30 CLI60 [%]	
INTEM	100-240	30-110	44-66	50-71	50-72	94-100	85-100
EXTEM	38-79	34-159	43-65	50-71	50-72	94-100	85-100
HEPTEM	100-240	30-110			50-72	Eine deutlich verkürzte CT im HEPTEM im Vergleich zum INTEM weist auf einen Heparineffekt hin.	
FIBTEM			7-23	8-24	9-25	MCF <9mm — weist auf eine verminderte Fibrinogenplasmakonzentration (<100 mg/dl) oder Fibrinpolymerisationsstörungen hin. MCF >25mm — weist auf eine erhöhte Fibrinogenplasmakonzentration hin (≥300 mg/dl). Unter diesen Bedingungen kann die MCF in INTEM und EXTEM trotz Thrombozytopenie normal sein.	
APTEM	38-79	34-159			50-72		

Disclaimer: Dieser Algorithmus zeigt ein vereinfachtes schematisches Diagramm. Daher kann er auch nicht alle möglichen klinischen Möglichkeiten widerspiegeln und ersetzt nicht die individuelle klinische Entscheidung.

Quelle: www.essener-runde.de/rotem-faltkarte.

2.3.1.2 ROTEM® Parameter

In den Anfangszeiten des Verfahrens wurde eine Analyse mit Vollblut ohne Adjuvantien durchgeführt. Gegenwärtig wird eine Citratblutprobe (340 µl) genutzt, welche mit unterschiedlichen Reagenzien versetzt wird, um die verschiedenen Hämostasesubsegmente zu analysieren. Im Folgenden soll auf die unterschiedlichen Messansätze eingegangen werden;

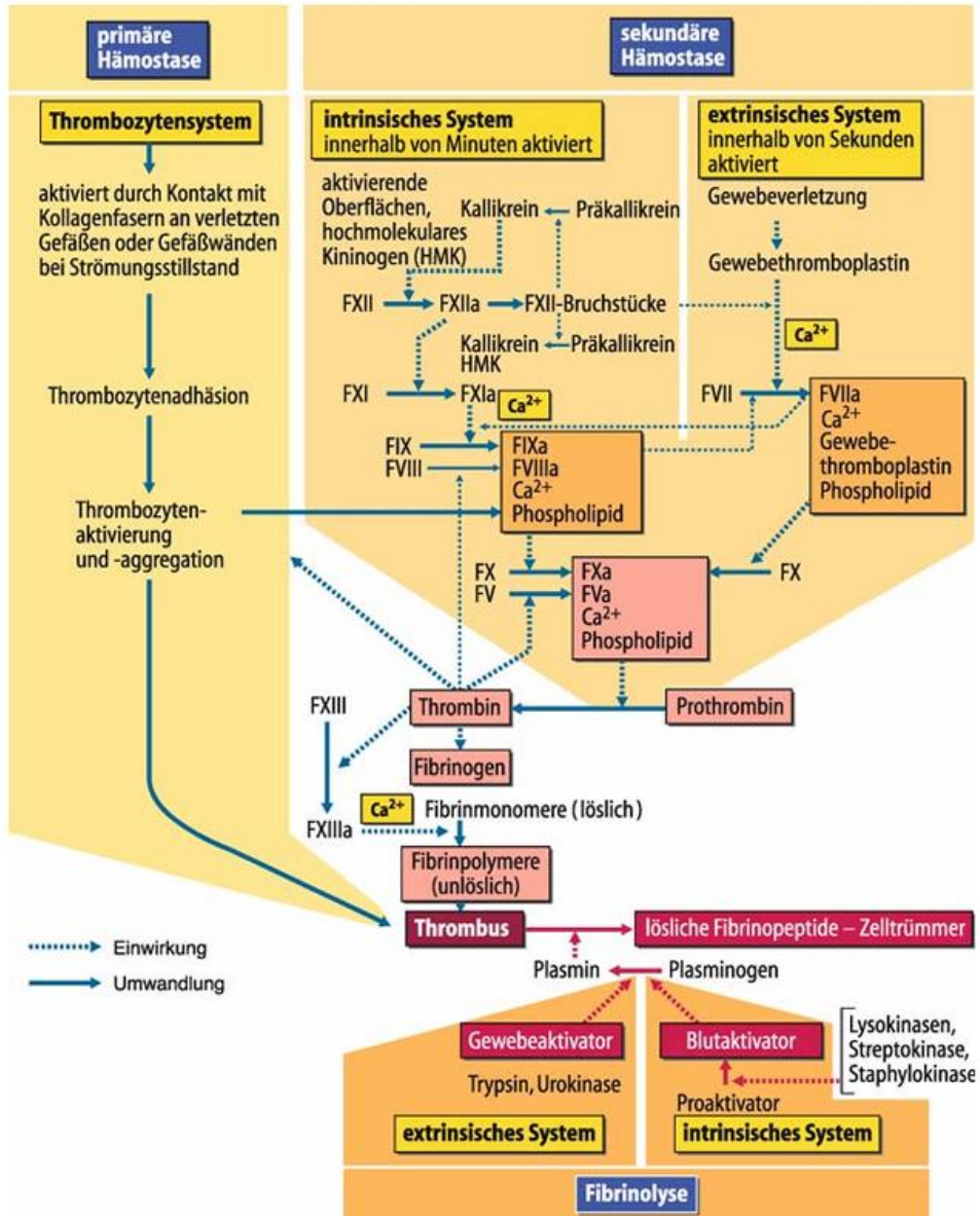
Die notwendigen Reagenzien sind normierte, kommerziell erhältliche Präparate in kleinen Phiolen. In der vorliegenden Untersuchung wurden die folgenden Reagenzien eingesetzt:

- STARTEM®: 0,2 mol/l CaCl₂ in HEPES (2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure) Puffer pH 7,4 und 0,1% Natriumazid
- INTEM®: partielles Thromboplastinphospholipid aus Kaninchenhirn (Chlorophorm-Extrakt), Ellagsäure, Puffer und Konservierungsmittel
- EXTEM®: Thromboplastin aus Kaninchenhirn, Konservierungsmittel, Heparin - Inhibitor und Puffer
- FIBTEM®: Cytochalasin D / DMSO (Dimethylsulfoxid) Lösung, 0,2 mol/l CaCl₂ in HEPES Puffer pH 7,4 und Konservierungsmittel
- APTM®: EXTEM® Reagenzien plus Aprotinin
- HEPTM®: INTEM® Reagenzien plus lipophile Heparinase
- NATM®: Vollblut welches rekalkifiziert wird

Zur Rekapitulation vor der Beschreibung der Messverfahren sei hier eine schematische Darstellung der Gerinnungskaskade aus dem Buch „Physiologie des Menschen: Springer Berlin Heidelberg, 2007. - ISBN 9783540329084 als Abbildung 5 eingefügt.

Abbildung 5

Schematisierte Darstellung der Gerinnungskaskade; adaptiert aus „Physiologie des Menschen“ Springer Verlag - Heidelberg.



EXTEM®

Es werden 300 µl Citratblut 20 µl EXTEM und 20 µl STARTEM zugesetzt. Durch die Beigabe von „tissue factor“ und Calcium wird die Gerinnung aktiviert. Die Gerinnselbildung setzt nach circa 70 Sekunden ein. Mit diesem Testansatz wird der

extrinsische Teil der Gerinnungskaskade erfasst. Er gibt Hinweise über die Funktion bzw. das Vorhandensein der Faktoren I, II, V, VII und X. In der konventionellen Laboranalyse ist dieser Wert vergleichbar mit der Prothrombinzeit (PTZ). Die Gerinnestärke wird in diesem Testansatz hauptsächlich durch Fibrinogen und Thrombozyten beeinflusst. Auch gibt die Auflösung des Thrombus einen Hinweis auf die Fibrinolyse.

INTEM®

Hier wird der intrinsische Weg der Gerinnungskaskade mittels Oberflächenaktivierung getestet (ähnlich wie bei der ACT und der aPPT). 20µl STARTEM zur Rekalzifizierung werden mit 20 µl INTEM und 300 µl Citratblut vermischt. Es werden die Faktoren I, II, V, X, VII, VIII, IX, XI und XII erfasst. In der konventionellen Laboranalyse ist dieser Wert vergleichbar mit der aktivierten Partiellen Thromboplastinzeit (aPPT). Klinisch relevant sind vor allem ein sichtbar werdender Mangel an Faktor VIII und IX und die Anwesenheit von Heparin. Auch in diesem Testansatz kann die Auflösung des Thrombus einen Hinweis auf die Fibrinolyse geben.

FIBTEM®

Im FIBTEM werden mit 20 µl EXTEM und 20 µl FIBTEM 300 µl Citratblut aktiviert. Hierdurch ist die Thrombozytenfunktion blockiert und erlaubt eine Aussage zur Fibrinogenbildung und zur Fibrinogenpolymerisation. In der konventionellen Laboranalyse ist dieser Wert vergleichbar mit der, nach dem *Clauss Assay* bestimmten, Fibrinogenkonzentration.

APTEM®

20 µl STARTEM und 20 µl APTEM werden mit 300 µl Citratblut vermischt. Aprotinin blockiert die Fibrinolyse. Somit kann im Vergleich EXTEM vs. APTEM eine (Hyper-) Fibrinolyse schneller visualisiert werden. Außerdem kann abgewogen werden, ob die systemische Gabe eines Antifibrinolytikums, wie beispielsweise von Tranexamsäure, sinnvoll ist.

HEPTEM®

In diesem Messansatz werden 20 µl INTEM mit 20 µl HEPTEM und mit 300µl Citratblut vermischt. Somit kann durch den *in vitro* Abbau von vorhandenem Heparin auch bei

vollheparinisierten Patientinnen eine Analyse erfolgen. Das Ergebnis kann mit den Parametern im INTEM abgeglichen werden.

2.3.1.3 Interpretation der Rotationstrombelastometrie

Mit dem ROTEM® kann der gesamte Verlauf der Gerinnselformung von der Fibrinogenaktivierung über die Fibrinpolymerisation bis zur Auflösung des Gerinnsels graphisch visualisiert werden.

Clotting time – CT:

Die CT wird in Sekunden gemessen. Sie beginnt mit dem Beginn der Signalaufzeichnung und endet mit dem Beginn der Gerinnung. Eine verlängerte Gerinnungszeit deutet auf einen Faktorenmangel oder eine Heparinisierung hin. Die Thrombinbildung und folgend die Polymerisation des Gerinnsels sind verzögert.

Clot formation time – CFT:

Die CFT wird ab Gerinnungsbeginn und ebenfalls in Sekunden gemessen, bis eine Festigkeit des *Clots* von 20 mm erreicht ist. Zeigt sich hier eine Pathologie, so liegt wahrscheinlich eine Polymerisationsstörung und/oder ein Substratmangel (Fibrinogen, Thrombozyten, FXIII) vor.

Maximum clot firmness – MCF:

Die MCF misst die Gerinnselfestigkeit in Millimeter. Im Temogramm bildet sie sich als Amplitude ab. Sie beginnt ab dem Einsetzen der Gerinnung bei 0 mm und steigt dann kontinuierlich an bis zu einer hypothetischen Festigkeit von 100 mm. Abhängig ist die MCF von der Thrombozytenzahl und -aktivität, dem Fibrinogengehalt und der Konzentration von FXIII im Blut, sowie von der Fibrinolyse.

Maximum lysis – ML:

Die ML visualisiert die Auflösung des Gerinnsels, wird in Prozent angegeben und beschreibt den Verlust an Gerinnselfestigkeit im Verhältnis zur MCF. Eine hohe bzw. beschleunigte ML ist ein Indikator für eine Hyperfibrinolyse. Beeinflusst wird die ML von der fibrinolytischen Aktivität des Blutplasmas und von Antifibrinolytika, sowie von der Gerinnselfestigkeit (Thrombozyten, Faktor XIII)

In den Abbildungen 6 und 7 sind die Referenzwerte der einzelnen Messparameter und Entscheidungspfade zur klinischen Gerinnungsoptimierung dargestellt.

Abbildung 6

ROTEM® Referenzwerte und Interpretationshilfe (André)

> Referenzbereiche (Lang et al. 2006)				
	CT	CFT	MCF	ML
	Gerinnungszeit <i>Clotting time</i>	Gerinnsel- bildungszeit <i>Clot Formation Time</i>	Max.Gerinnsel- festigkeit <i>Maximum Clot Firmness</i>	Maximale Lyse <i>Maximum Lysis</i>
	[s]	[s]	[mm]	[% der MCF]
EXTEM	38-79	34-159	50-72	< 15
INTEM	100-240	30-110	50-72	< 15
HEPTEM	<i>Eine deutlich kürzere CT im HEPTEM im Vergleich zum INTEM zeigt einen Heparin-Effekt an</i>			
APTEM	<i>Eine bessere Gerinnselbildung (kürzere CFT, höhere MCF) im APTEM im Vergleich zum EXTEM zeigt eine Fibrinolyse an.</i>			
FIBTEM			9-25	
	<i>MCF < 9 mm vermindertes Fibrinogenspiegel oder Polymerisationshemmung. Therapie: Fibrinogengabe (oder größere Menge von FFP). MCF > 25 mm erhöhter Fibrinogenspiegel. Dies kann zu einer normwertigen Gerinnselbildung im EXTEM oder INTEM trotz Thrombozytopenie führen.</i>			

> Ergebnisse INTEM/EXTEM – Klinische Interpretation

MCF

- MCF > 72 mm: erhöhte Reserve der Hämostase
- MCF 50 - 72 mm: Normalwert
- MCF 46 - 49 mm: in der Regel intakte Hämostase bei reduzierter Reserve
- MCF 40 - 45 mm: Blutungsrisiko
- MCF 30 - 39 mm: hohes Blutungsrisiko
- MCF < 30 mm: in der Regel keine effektive Hämostase

CFT

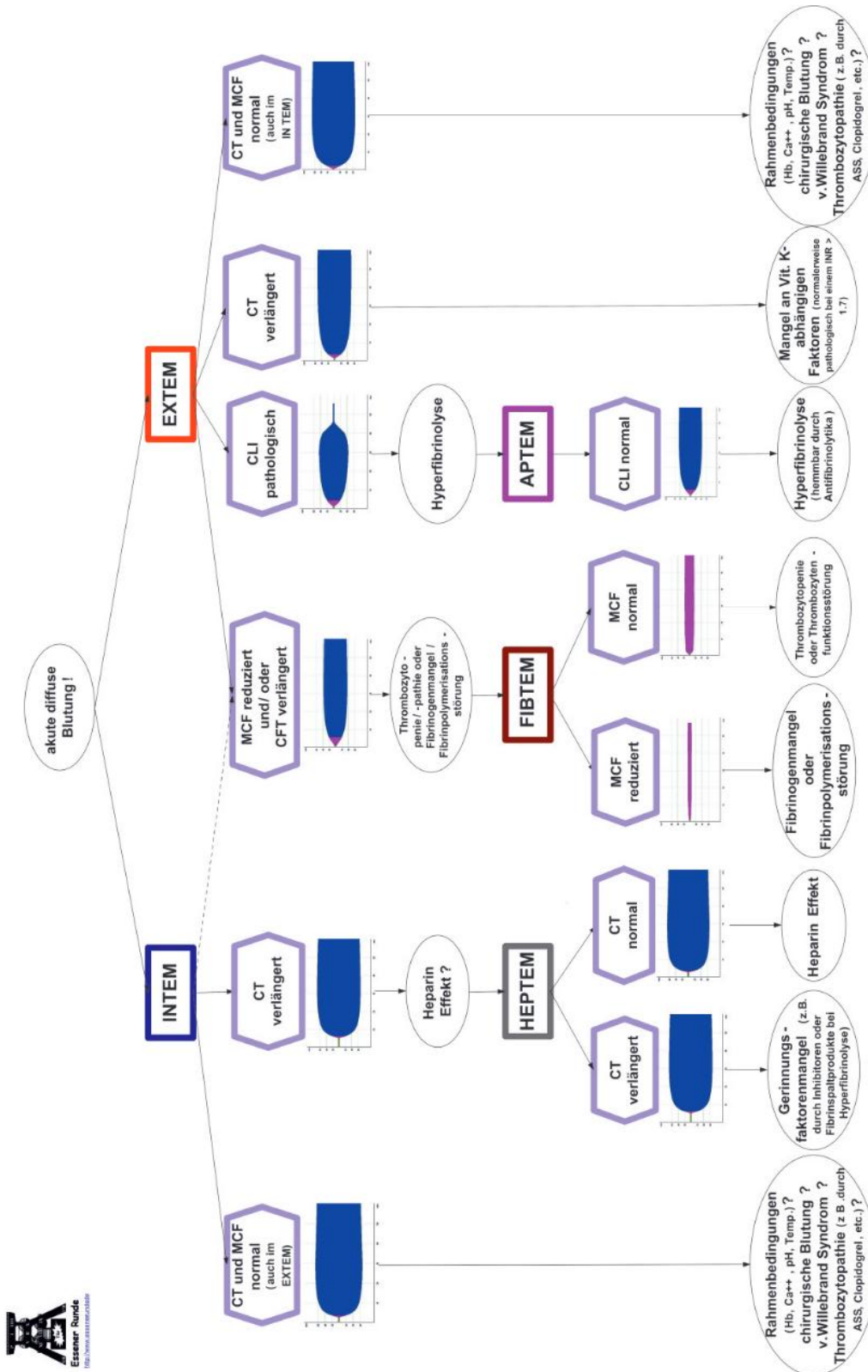
- CFT 34 - 159 s: Normalwert
- CFT 160 - 220 s: in der Regel intakte Hämostase bei reduzierter Reserve
- CFT 221 - 300 s: Blutungsrisiko
- CFT 301 - 400 s: hohes Blutungsrisiko
- CFT > 400 s: in der Regel keine effektive Hämostase

Fibrinolyse

- Auflösung des Gerinnsels innerhalb von 20 Minuten (fulminante Lyse): normalerweise akute Blutung
- Auflösung des Gerinnsels innerhalb von 20-40 Minuten: hohes Blutungsrisiko
- Auflösung des Gerinnsels nach mehr als 40 Minuten: häufig klinisch unauffällig, kann sich zur fulminanten Lyse steigern

Abbildung 7

ROTEM® Entscheidungsbaum



Quelle: www.essener-runde.de/rotem-faltkarte

2.3.2 Activated clotting time – ACT

Die *activated clotting time* ist ein etabliertes und verbreitetes POC Verfahren, das in den 1960iger Jahren von Hattersley entwickelt wurde (Hattersley 1966). Die ACT wird klinisch vor allem zur Kontrolle der Heparinwirkung eingesetzt. Besondere Bedeutung hat sie in der Kardiochirurgie zur Überwachung einer ausreichenden Antikoagulation für den CPB und die extracorporale Membranoxygenation (ECMO).

Verschiedene Hersteller bieten ACT Messgeräte an, die alle mit Vollblutproben arbeiten. Bei dem in der vorliegenden Studie genutzten *hemochron signature elite*[®] (Accriva Diagnostics inc, San Diego, USA) (Abbildung 8), wird ein unbehandelter Blutstropfen (ca.35 µl) in eine vom Hersteller bereitgestellte Kartusche (Abbildung 9) gegeben und die vollautomatische Messung gestartet. Die Probe wird eingesogen (ca.15 µl) und mit einem Aktivator (Kaolin, oft auch Celite oder Glaskügelchen [dies ist nicht normiert]) versetzt. Im Kanal der Kartusche wird die Blutprobe so lange hin und her bewegt, bis die Koagulation beginnt. Dieser Zeitwert wird in Sekunden auf dem Gerätedisplay ausgegeben.

Gängige Normwerte sind je nach Hersteller 80-100 Sekunden; es müssen jedoch hausinterne Eichungen durchgeführt werden. Bei Vollheparinisierung, beispielsweise für eine Operation mit CPB, wird eine ACT von >480 s angestrebt.

Abbildung 8

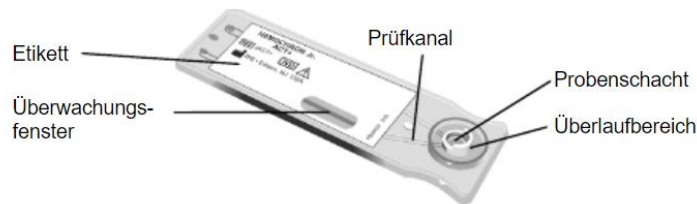
Hemochron[®] *signature elite*



Quelle: www.werfen.com/de/de/haemostaseologie/hemochron-signature-elite

Abbildung 9

Hemochron® signature elite Messküvette



Quelle: www.werfen.com/de/de/haemostaseologie/hemochron-signature-elite

2.3.4 Konventionelle Gerinnungsanalytik/Labordiagnostik

Die Standardgerinnungsanalytik am Universitätsklinikum Gießen erfolgt im Zentrallabor als vollautomatische Diagnostik mit dem System Atellica® (Siemens healthineers, Forchheim, Deutschland). Die Thromboplastinzeit (TPZ) wird turbidimetrisch bestimmt und als Quick Wert in % sowie als „*international normalized ratio*“ (INR) angegeben. Fibrinogen wird mit der Methode nach Clauss analysiert (g/l). Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) wird photometrisch gemessen und in Sekunden ausgegeben.

2.4 Patientinnenkollektiv

2.4.1 Einschlusskriterien

- Patientinnen <18 Jahre
- Kardiochirurgische Operation mit CPB am Kinderherzzentrum Gießen zwischen dem 01.12.2017 und 31.11.2018
- Gerinnungsfaktorentherapie basierend auf dem hausinternen POC-kontrollierten Behandlungsalgorithmus (Tabelle 1)
- Durchführung einer intraoperativen POC Gerinnungsanalytik, bestehend aus ROTEM und ACT
- Postoperative Labordiagnostik: vollautomatische Gerinnungsanalytik mit Bestimmung von PTT, aPTT, Thromboplastinzeit Quick, INR und Fibrinogen
- Postoperative Aufnahme der Patientinnen auf die Kinderintensivstation

2.4.2 Ausschlusskriterien

- Prä- oder postoperative ECMO-Therapie
- Bei Patientinnen, welche innerhalb des Untersuchungszeitraumes mehr als einen Eingriff benötigten, wurden die einzelnen Eingriffe und die dabei erhobenen Parameter isoliert betrachtet.

2.4.3 Patientinnengruppen

Die Gesamtkohorte der Patientinnen wurde in zwei Gruppen, basierend auf einem unterschiedlichen *priming* der HLM, wie folgt unterteilt:

- Gruppe A: Patientinnen mit ≤ 10 kgKG mit postoperativer Blutung und chirurgischer Revision bzw. keiner chirurgischen Revision.
- Gruppe B: Patientinnen mit > 10 kgKG mit postoperativer Blutung und chirurgischer Revision bzw. keiner chirurgischen Revision.

Dem *Priming*volumen der HLM wurde bei Patientinnen ≤ 10 kgKG ein blutgruppenkompatibles FFP (125 ml) und ein blutgruppenkompatibles Erythrozytenkonzentrat (EK) (150 ml), sowie 7500 IE Heparin hinzugefügt. Nach dem Filtrieren der initialen *Priming*lösung wurde ein Restvolumen von ca. 170 ml vor dem CPB erreicht.

Bei Patientinnen > 10 kgKG wurde, auf Grund des größeren Blutvolumens, auf das FFP verzichtet und nur ein EK, sowie 2500 IE Heparin dem *Priming*volumen hinzugefügt. Hier resultierte nach der Filtration ein *Priming*volumen von 600 ml bis 1000 ml.

In Abhängigkeit vom präoperativen Ausgangs Hb Wert wurde ab einem Körpergewicht von ≥ 20 kg nur dann ein EK dem *Priming*volumen beigefügt, wenn der berechnete Hb Wert während des CPB durch Dilution auf einen Wert $< 9,0$ g/dl abfallen würde.

2.5 Untersuchungsparameter

2.5.1 Patientinnenspezifische Parameter

Die folgenden patientinnenspezifischen Parameter wurden erfasst:

- Körpergröße
- Körpergewicht
- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- Zyanotischer oder nicht-zyanotischer Herzfehler
- Frühgeburtlichkeit und Termingeburtlichkeit
- Konnatale syndromale Erkrankung
- Bekannte vorbestehende Koagulopathie

2.5.2 Prozedurspezifische Parameter

Die folgenden prozedurspezifischen Parameter wurden erfasst:

- *Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery-1* (RACHS-1) Score
- Dauer des CPB
- Dauer der Aortenabklemmzeit
- Tiefste Körperkerntemperatur (KKT) während des CPB

Die Risikostratifizierung der herzchirurgischen Operationen erfolgte anhand des RACHS-1 Score, welcher nachfolgend beschrieben werden soll;

Der RACHS-1 Score wurde 2002 von Jenkins et al. (Jenkins et al. 2002) in einer großen multizentrischen Studie zur Risikostratifizierung der Krankenhausmortalität nach Operation von angeborenen Herzfehlern bei Kindern (Alter unter 18 Jahren) entwickelt. Die Einteilung erfolgt anhand der durchgeführten Operationen in 6 Risikogruppen mit aufsteigender Mortalität. In Risikogruppe 1 lag die Mortalität bei 0,4 %, in der Risikogruppe 2 bei 3,8 %, in der Risikogruppe 3 bei 9,5 %, in der Risikogruppe 4 bei 19,2 % und in der Risikogruppe 6 bei 47 %. In der Risikogruppe 5 befanden sich zu wenige Patienten für eine statistische Auswertung.

Folgend findet sich die Klassifizierungstabelle für die einzelnen kinderherzchirurgischen Prozeduren nach Jenkins et al.:

Risk category 1:

- *Atrial septal defect surgery (including atrial septal defect secundum, sinus venosus atrial septal defect, patent foramen ovale closure)*
- *Aortopexy*
- *Patent ductus arteriosus surgery at age >30 d*
- *Coarctation repair at age >30 d*
- *Partially anomalous pulmonary venous connection surgery*

Risk category 2

- *Aortic valvotomy or valvuloplasty at age >30 d*
- *Subaortic stenosis resection*
- *Pulmonary valvotomy or valvuloplasty*
- *Pulmonary valve replacement*
- *Right ventricular infundibulectomy*
- *Pulmonary outflow tract augmentation*
- *Repair of coronary artery fistula*
- *Atrial septal defect and ventricular septal defect repair*
- *Atrial septal defect primum repair*
- *Ventricular septal defect repair*
- *Ventricular septal defect closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection*
- *Ventricular septal defect closure and pulmonary artery band removal*
- *Repair of unspecified septal defect*
- *Total repair of tetralogy of Fallot*
- *Repair of total anomalous pulmonary veins at age >30 d*
- *Glenn shunt*
- *Vascular ring surgery*
- *Repair of aorta-pulmonary window*
- *Coarctation repair at age \leq 30 d*
- *Repair of pulmonary artery stenosis*
- *Transection of pulmonary artery*
- *Common atrium closure*
- *Left ventricular to right atrial shunt repair*

Risk category 3

- *Aortic valve replacement*
- *Ross procedure*
- *Left ventricular outflow tract patch*
- *Ventriculomyotomy*
- *Aortoplasty*
- *Mitral valvotomy or valvuloplasty*
- *Mitral valve replacement*
- *Valvectomy of tricuspid valve*
- *Tricuspid valvotomy or valvuloplasty*
- *Tricuspid valve replacement*
- *Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age >30 d*
- *Repair of anomalous coronary artery without intrapulmonary tunnel*
- *Repair of anomalous coronary artery with intrapulmonary tunnel (Takeuchi)*
- *Closure of semilunar valve, aortic or pulmonary*
- *Right ventricular to pulmonary artery conduit*
- *Left ventricular to pulmonary artery conduit*
- *Repair of double-outlet right ventricle with or without repair of right ventricular obstruction*
- *Fontan procedure*
- *Repair of transitional or complete atrioventricular canal with or without valve replacement*
- *Pulmonary artery banding*
- *Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia*
- *Repair of cor triatriatum*
- *Systemic to pulmonary artery shunt*
- *Atrial switch operation*
- *Arterial switch operation*
- *Reimplantation of anomalous pulmonary artery*
- *Annuloplasty*
- *Repair of coarctation and ventricular septal defect closure*
- *Excision of intracardiac tumor*

Risk category 4

- *Aortic valvotomy or valvuloplasty at age ≤ 30 d*
- *Konno procedure*
- *Repair of complex anomaly (single ventricle) by ventricular septal defect enlargement*
- *Repair of total anomalous pulmonary veins at age ≤ 30 d*
- *Atrial septectomy*
- *Repair of transposition, ventricular septal defect, and subpulmonary stenosis (Rastelli)*
- *Atrial switch operation with ventricular septal defect closure*
- *Atrial switch operation with repair of subpulmonary stenosis*
- *Arterial switch operation with pulmonary artery band removal*
- *Arterial switch operation with ventricular septal defect closure*
- *Arterial switch operation with repair of subpulmonary stenosis*
- *Repair of truncus arteriosus*
- *Repair of hypoplastic or interrupted arch without ventricular septal defect closure*
- *Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch with ventricular septal defect closure*
- *Transverse arch graft*
- *Unifocalization for tetralogy of Fallot and pulmonary atresia*
- *Double switch*

Risk category 5

- *Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age ≤ 30 d*
- *Repair of truncus arteriosus and interrupted arch*

Risk category 6

- *Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation)*
- *Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions*
- *Damus-Kaye-Stansel procedure*

2.6 Gerinnungs- und Transfusionsmanagement

Die erste POC Gerinnungsanalytik wird nach Beendigung des CPB und nach der vollständigen algorithmusbasierten antikoagulatorischen Therapie durchgeführt (s. Abb. 1 und Tab. 1). Wiederholungsuntersuchungen erfolgten nach jeder zusätzlichen Gabe von Gerinnungsfaktoren und gerinnungsaktiven Substanzen.

2.6.1 Prä-CPB Management

Es wurden die beiden oben beschriebenen gewichtsadaptierten Strategien für das *priming* der Herz-Lungen-Maschine (HLM) genutzt.

Bei allen Patientinnen wurde Tranexamsäure während der gesamten Operation kontinuierlich verabreicht. 10 mg/kgKG als Bolus nach Narkoseinduktion über 15 Minuten und anschließend kontinuierlich mit 5 mg/kgKG/Std. Vor Beginn des CPB wurde körperrgewichtsadaptiert unfraktioniertes Heparin verabreicht (KG \leq 10kg: 800 IE Heparin/kg/KG; KG >10kg: 400 IE Heparin/kg/KG). Der ACT Zielwert für eine ausreichende Antikoagulation zur Freigabe für den Beginn des CPB betrug \geq 480 Sekunden.

2.6.2 CPB- und Post-CPB Management

Nach dem Erreichen einer Körperkerntemperatur von 36,5 °C am CPB begann die Substitution von Thrombozytenkonzentraten (TK). Nach Beendigung des CPB erfolgte die Antagonisierung von Heparin im Verhältnis 1:1 mit Protamin, unter gleichzeitiger Sicherstellung und Erhaltung optimaler physiologischer Konditionen für die Hämostase (KKT >36,5 °C, pH 7,35-7,45, ionisiertes Calcium >4 mg/dl, Hämatokrit >35 %). Parallel wurden Fibrinogenkonzentrat (0,08-0,15 g/kgKG), PPSB (25-75 IU/kgKG) und Thrombozyten (hier bereits Substitutionsstart vor Ende CPB; 10-30 ml/kgKG) verabreicht.

Im Anschluss erfolgte die POC Gerinnungsanalytik mit dem viskoelastischen Verfahren ROTEM® (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM) und der ACT Bestimmung. Die konventionelle postoperative Laboranalyse der Gerinnung (Quick, INR, Fibrinogen) erfolgte nach Verlegung aus dem OP und Aufnahme auf die Kinderintensivstation.

Die Zielparameter des ROTEM® wurden so festgelegt, dass die CFT im EXTEM mit <100 s vergleichbar mit einem Quick >50 % ist und die MCF im FIBTEM mit >10 mm einer Plasmafibrinogenkonzentration von >2 g/L entspricht (Drotarova et al. 2023; Haas et al. 2012; Vries et al. 2020)].

Im Falle einer fortbestehenden klinischen Blutung und pathologischen POC Parametern wurden anhand der POC Ergebnisse weitere Faktorenkonzentrate bzw. Protamin verabreicht. Hierbei wurden 20 % der Initialdosis von Fibrinogen und/oder PPSB verabreicht oder bei einer ACT \geq 10 % des Ausgangswerts eine erneute Protamindosis von 100 IE/kgKG verabreicht. Im Anschluss wurde erneut eine POC-Gerinnungsanalytik durchgeführt.

Pathologische ROTEM®- und ACT Parameter wurden stets unter Berücksichtigung der klinischen Blutungssituation betrachtet. Eine zusätzliche Substitution von Gerinnungsfaktoren bei pathologischen ROTEM®- oder ACT- Ergebnissen wurde nur durchgeführt, wenn klinisch eine Blutungssituation vorlag.

Aus unserer Sicht ist eine Korrektur von POC Parametern ohne klinisches Korrelat nicht indiziert, da der positive Vorhersagewert von POC Gerinnungsanalytik für ausgeprägte Blutungen gering ist und eine überschießende Therapie mit dem Risiko von thrombembolischen Komplikationen verbunden ist (Bianchi et al. 2020).

2.6.3 Thoraxverschluss

Die intraoperative Entscheidung zum primären Thoraxverschluss basiert auf der klinischen Beurteilung des Operationsgebietes auf Bluttrockenheit, der POC Gerinnungsanalytik, und der klinischen Beurteilung des Patientinnenstatus.

Letzterer beinhaltet die kontinuierliche Beurteilung der folgenden hämodynamische Parameter:

- Zerebrale Nahinfrarot Spektroskopie (NIRS): Abfallstoleranz <20 % nach dem *weaning* vom CPB
- Herzfrequenz: keine Steigerung >20
- Arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) in der Pulsoxymetrie: kein Abfall >20 %
- Zentralvenöser Druck: keine akuten Veränderungen \pm 20 %
- Invasive Blutdruckmessung (systolischer/mittlerer/diastolischer arterieller Druck): keine akuten Veränderungen \pm 20 %

- Kontinuierliche transösophageale Echokardiographie: Füllungszustand, Kontraktilität
- Vasopressorenbedarf: stabil, keine Steigerung

Sowie die Beurteilung laborchemischer Blutverlustparameter:

- Hämoglobin und Hämatokrit: Abfalltoleranz maximal 10 %
- Laktat (Ziel <2 mmol/l; bei kompensiertem Schock: keine Steigerung)
- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung: ScVO₂: 60-80 %

2.6.4 Postoperatives Management

Die postoperative Entscheidung für eine chirurgische Revision stellte ebenfalls einen Multiparameteransatz dar.

Eine klinische Verschlechterung nach Aufnahme auf die Kinderintensivstation resultierte in einer sofortigen Reevaluation der oben genannten klinischen sowie laborchemischen Parameter und in einer transthorakalen Echokardiographie.

Zunehmende freie parakardiale Flüssigkeit, zunehmender Hämatothorax, sowie starke Blutverluste über die Thoraxdrainagen (≥ 8 ml/kgKG/h für ≥ 2 zusammenhängende Stunden in den ersten 12 post operativen Stunden), die mit einer hämodynamischen Instabilität mit Steigerung der Vasopressoren-/Inotropikatherapie und/oder Volumenbedarf einhergingen, stellten eine Indikation zur chirurgischen Revision dar.

2.7 Gerinnungsprodukte/ Substitute des Gerinnungsalgorithmus

Die im Algorithmus zur Gerinnungstherapie verwendeten Gerinnungsfaktorenkonzentrate, gerinnungsaktivierenden und –hemmenden, sowie antihyperfibrinolytischen Substanzen werden nachfolgend näher beschrieben.

2.7.1 Prothrombinkomplex (PPSB)

PPSB besteht aus einem Gerinnungsfaktorengemisch. Es beinhaltet Faktor II/Prothrombin, Faktor VII/Prokonvertin, Faktor IX/antihämolytischer Faktor B und Faktor X/Stuart-Prower-Faktor, Protein C und Protein S, sowie Antithrombin. Nur der

Faktor IX ist in einer standardisierten Menge vorhanden. Herstellerabhängig ist noch Heparin beigefügt (Johansen et al. 2015).

2.7.2 Tranexamsäure (TXA)

TXA wirkt antifibrinolytisch. Sie hemmt reversibel die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin durch eine Blockade der Bindungsstelle für Lysin am Plasminogen. Aktives Plasmin wird ebenfalls, aber nur in geringem Ausmaß, durch TXA gehemmt (Prudovsky et al. 2022).

2.7.3 Antithrombin III (ATIII)

ATIII wird in der Leber synthetisiert und ist ein relevanter Gerinnungsinhibitor. Es wirkt primär durch die Inaktivierung von Thrombin und Faktor Xa. Auch die Faktoren IXa, Xia und XIIa werden gehemmt.

Verstärken lässt sich die ATIII Wirkung durch Heparin; die Effektivität steigt um circa den Faktor 1000 (Pötzsch und Madiener 2002; Rezaie AR 2020; Rosenberg RD. 1975).

2.7.4 Protamin

Protamin ist ein basisches Protein und wird primär aus dem Sperma oder dem Rogen spezieller Lachsarten gewonnen. Als Protaminsulfat oder –hydrochlorid wird es zur 1:1 Antagonisierung von Heparin eingesetzt. Als basisches Polipeptid mit einem großen Anteil von Arginin ist es stark positiv geladen und besitzt somit eine hohe spezifische Affinität zu den sauren Heparinmolekülen. Gemeinsam bilden Heparin und Protamin einen inaktiven Komplex; dieser ist somit auch ohne Wirkung auf Antithrombin III.

In Abwesenheit von Heparin wirkt es in hohen Dosen selbst leicht gerinnungshemmend durch die Hemmung von Fibrinpolymerisation und den plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Boer et al. 2018).

2.7.5 Fibrinogen

Fibrinogen oder Faktor I wird in der Leber synthetisiert. Es wird durch Thrombin zu Fibrin gespalten und ist ein zentrales Element der Gerinnungskaskade (Singbartl und Singbartl 2015).

2.7.6 Desmopressin

Desmopressin ist primär ein Antidiuretikum. Prokoagulatorisch wirkt es sekundär, indem es von Willebrand Faktor aus Endothelzellen freizusetzen vermag. Hierdurch steigt auch der Plasmaspiegel von Faktor VIII (Svensson et al. 2014).

2.7.7 Rekombinanter Faktor 7a (FVIIa)

Eptacog α (NovoSeven®) ist ein rekombinanter Faktor VIIa mit einem Molekulargewicht von ungefähr 50.000 Dalton, gentechnologisch hergestellt aus Babyhamsternierenzellen und wirkt direkt, unter Umgehung der anderen Faktoren, auf FX. Es bildet zusammen mit Calcium und *tissue factor*, sowie negativ geladenen Phospholipiden, einen Komplex, welcher die Faktoren IX und X spaltet und aktiviert. Die initiale Zulassung ist beschränkt auf Thrombophilie A und B, sowie die Thrombasthenie Glanzmann. Allerdings wird es bei lebensbedrohlichen und unstillbaren Blutungen schon seit Langem erfolgreich im *off-label-use* eingesetzt (Bhat et al. 2011; Carroll et al. 2020).

2.7.8 Faktor 13 (FXIII)

FXIII wirkt in der aktivierten Form FXIIIa als Katalysator für die Fibrinvernetzung und trägt somit zur Stabilität des Thrombus bei (Guilabert et al. 2022).

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit R (R Core Team, Version 3.6.0 – „Planting of a Tree©“ 2019, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und mit SPSS (SPSS statistics, Version 27, IBM, Armonk, New York, USA).

Zunächst wurde eine deskriptive statistische Analyse durchgeführt. Hierbei wurden kategorielle Daten als relative oder absolute Häufigkeiten und kontinuierliche Daten als Median (Interquartilenabstand) dargestellt.

Gruppenvergleiche wurde für kategorielle Daten mit dem *Chi-Square* Test durchgeführt. Während kontinuierliche Daten mit dem t-Test für normalverteilte Daten und mit dem *Mann-Whitney u*-Test beziehungsweise dem *Wilcoxon*-Test für nicht normalverteilte Daten untersucht wurden.

Area under the curve (AUC) und Schwellenwerte wurden mittels ROC Analyse bestimmt, die p-Werte mittels logistischer Regressionsanalyse. Genauigkeit wurde anhand der *area under the ROC curve*, basierend auf der Sensitivität, berechnet.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

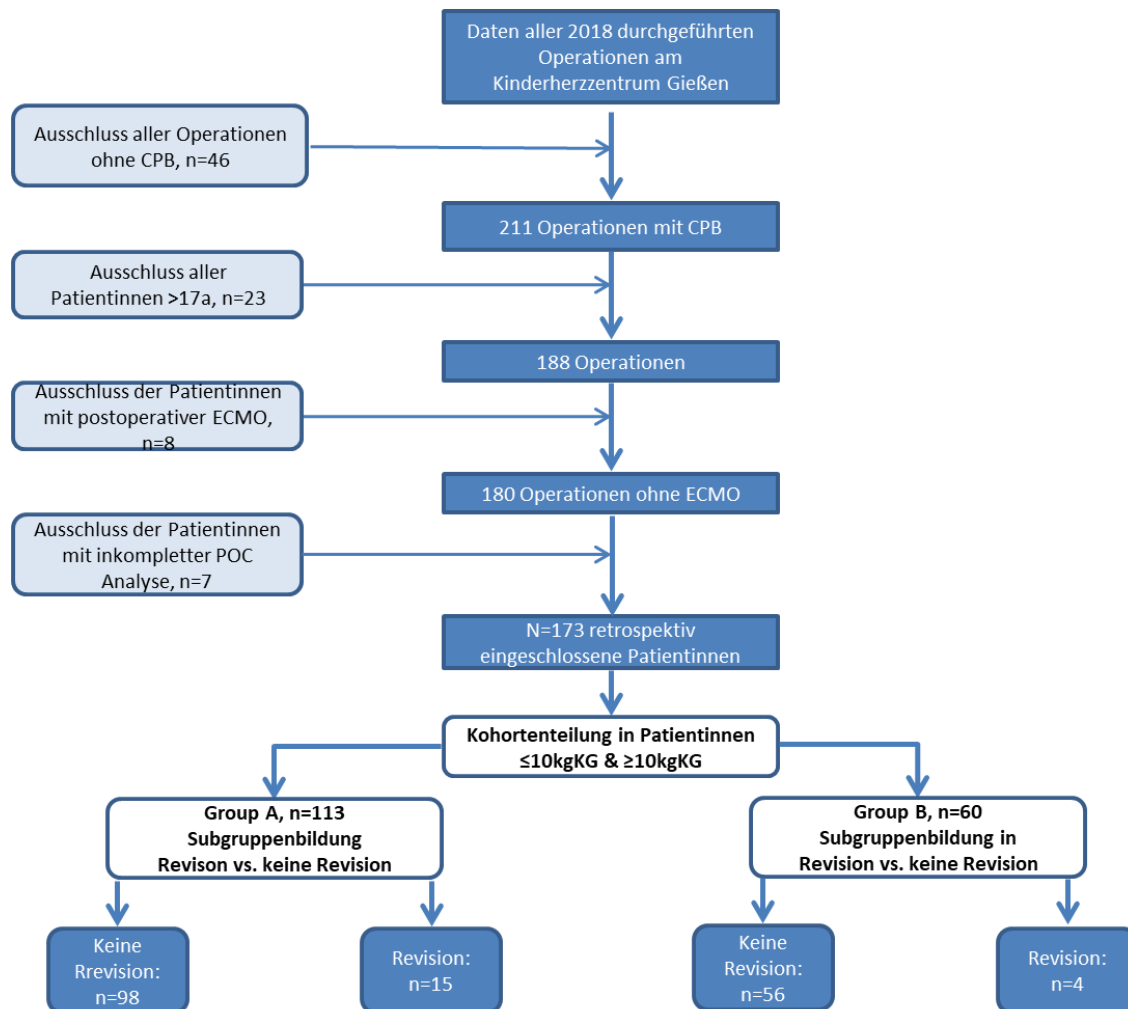
Während des Untersuchungszeitraums wurden N=257 Patientinnen kinder-kardiochirurgisch mit CPB operiert. N=84 Patientinnen erfüllten nicht die Einschlusskriterien und wurden ausgeschlossen (s. PRISMA Chart, Abb. 10).

N=173 Patientinnen wurden abschließend in die endgültige Analyse eingeschlossen. Davon wurden bei einem Körpergewicht ≤ 10 kg 113 Patientinnen (65,3 %) der Gruppe A zugeordnet. 60 Patientinnen (37,4 %) wogen zum Operationszeitpunkt > 10 kg und wurden somit in Gruppe B zusammengefasst.

N=6 Patientinnen wurden mehr als einmal während des Studienzeitraumes mit CPB operiert, wobei keine dieser Patientinnen eine chirurgische Revision benötigte (s. Abb.10).

Abbildung 10

Flussdiagramm der Studienpatientinnen



Anmerkungen: CPB = Kardiopulmonaler Bypass; ECMO = Extrakorporale Membranoxigenierung, POC = point of care.

Demografische Parameter/Basisparameter und Prozessparameter der beiden Subgruppen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Bei den Kindern der Gruppe A (≤ 10 kg) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Patientinnen die chirurgisch auf Grund einer Blutung revidiert werden mussten ($n=15$) und denen, die einen unauffälligen postoperativen Verlauf zeigten ($n=98$). In der Revisionsgruppe fanden sich mehr Neugeborene und Patientinnen mit zyanotischen Herzfehlern. Unterschiede fanden sich zwischen diesen Subgruppe auch beim RACHS-1 Score, der tiefsten KKT am CPB und der CPB Dauer.

In Gruppe B zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen für die CPB Dauer und die Aortenabklemmzeit (*aortic clamping*).

Tabelle 2

Demographische Basis- und Prozessparameter beider Subgruppen

Gruppe A (n=113)			
	Keine Revision (n=98) [95 % CI]	Revision (n=15) [95 % CI]	p Wert
Gewicht (kg)	5.7 [5.4-6.1]	5.2 [4.2-6.2]	0.255
Alter (Tage)	183 [156-209]	120 [67-173]	0.163
Neonaten (%)	12 [12.2]	5 [33.3]*	0.031
Zyanotischer Herzfehler (%)	56 [57.1]	14 [93.3]*	0.007
RACHS-1-Score 1/2 (%)	53 [54.1]	1 [6.7]*	0.001
RACHS-1-Score 3/4 (%)	26 [26.5]	7 [46.7]	0.109
RACHS-1-Score 5/6 (%)	19 [19.4]	7 [46.7]*	0.021
CPB-Temperatur <30° (%)	24 [24.4]	8 [53.3]*	0.031
CPB Dauer (min)	166 [152-181]	212 [172-251]*	0.016
Aortenabklemmzeit (min)	85 [75-94]	89 [57-120]	0.767
Gruppe B (n=60)			
	Keine Revision (n=56) [95 % CI]	Revision (n=4) [95 % CI]	p
Gewicht (kg)	26.4 [21.1-31.6]	52.9 [11.1-95,7]	0.083
Alter (Tage)	2658 [2170-3146]	4250 [1787-6713]	0.077
Zyanotischer Herzfehler (%)	22 [3]	2 [50%]	0.673
RACHS-1-Score (%)	0 [0]	0 [0]	-
RACHS-1-Score 1/2 (%)	30 [53.6]	1 [25]	0.271
RACHS-1-Score 3/4 (%)	22 [39.3]	2 [50]	0.689
RACHS-1-Score 5/6 (%)	4 [7.1]	1 [25]	0.230
CPB-Temperatur <30° (%)	3 [5.3]	1 [25]	0.351
CPB Dauer (min)	127 [110-145]	254 [97-508]*	0.042
Aortenabklemmzeit (min)	49 [36-61]	128 [43-212]*	0.028

Anmerkungen: Gruppe A ≤10 kg Körpergewicht, Gruppe B >10 kg Körpergewicht. Alle Daten sind als Median und mit Konfidenzintervall angegeben. Statistisch signifikante p-Werte (p < 0.05) sind fett gekennzeichnet (a p < 0.05 vs. keine Revision); CI = Konfidenzintervall 95%, CPB = Kardiopulmonaler Bypass, RACHS-1 score = *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1 score*.

Additive Informationen zu präexistierenden kardialen und/oder syndromalen Vorerkrankungen, Frühgeburtlichkeit und Koagulopathien sowie eine Auflistung der unterschiedlichen chirurgischen Interventionen sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt.

Tabelle 3*Erweiterte Basisparameter*

Gruppe A (<10 kgKG)		
	Revision (n)	Keine Revision (n)
Frühgeborene (20)	2	18
Univentrikuläres Herz (21)	4	17
Vorbestehende		
Gerinnungsstörung (33)	1	32
Syndromale Erkrankung (4)	2	2
Spezifikationen	MTHFR Polymorphismus (1) VACTERL Assoziation (1) Partielle Trisomie 5q Monosomie 11q (Valproat assoziiert) (1)	Trisomie 21 (14) MTHFR Polymorphismus (1) Dandy Walker Syndrom (1) Barth Syndrom (1) Chr15 Duplikation (1) Ch21 Duplikation (1) Chr2q10p Deletion (1) VACTERL Assoziation (1) Trisomie 21 + Myelodysplastisches Syndrom (1) Trisomie 21 + Morbus Hirschsprung (1) Pierre Robin Sequenz (1) Adams Oliver Syndrom (1) Ectopia cordis (1) Ehlers Danlos Syndrom (1) Trisomie 21 + Temporomandibuläre Störung (1) MTHFR Polymorphismus + Phenylketonurie (1) Di George Syndrom (1) Unklare genetische Syndrome (3)
Gruppe B (>10 kgKG)		
	Revision (n)	Keine Revision (n)
Frühgeborene (3)	0	3
Univentrikuläres Herz (3)	0	3
Vorbestehende		
Gerinnungsstörung (11)	0	4
Syndromale Erkrankung (4)	1	7
Spezifikationen	Marfan Syndrom (1)	Trisomie 21 (2) Mitochondriopathie (1) MTHFR Polymorphismus (2) Hyperkeratosis universalis congenita (1) Noonan Syndrom (1) Protein S Elevation (1) Heterotaxy Syndrom + MTHFR Polymorphismus (2)

Anmerkungen: MTHFR = Methylentetrahydrofolatreduktase, VACTERL = vertebral defects–anal atresia–cardiac defects–tracheo-esophageal fistula–renal anomalies–limb abnormalities.

Tabelle 4*Durchgeführte Operationen getrennt nach Gruppe A und B*

Gruppe A (≤ 10 kgKG, n=113)			
Art der Operation	Alle	Revision (n=15)	Keine Revision (n=98)
Aorto pulmonarer Shunt und Unifokalisation der MAPCA`s	1	1	0
Aortenbogenrekonstruktion und ISTHA Resektion	1	0	1
Aortopulmonaler Shunt	1	0	1
Arterielle switch Operation	7	2	5
Arterielle switch Operation und VSD Verschluss	2	0	2
Arterielle switch Operation und VSD Verschluss und Aortenbogenrekonstruktion	1	1	0
ASD Verschluss und Mitralklappenrekonstruktion	1	0	1
ASD Verschluss und Pulmonalklappenkommissurotomie	1	0	1
ASD Verschluss und VSD Verschluss	3	0	3
ASD Verschluss und VSD Verschluss und Pulmonalklappenrekonstruktion	1	0	1
Atrioventrikularkanaldefektverschluss	15	0	15
BCPC	4	0	4
BCPC und Aortopulmonale Shuntresektion	1	0	1
BCPC und Aortopulmonaler Shuntverschluss und ASD Erweiterung	1	0	1
BCPC und linke und rechte Pulmonalarterienerweiterung	2	0	2
Biventrikuläre Korrektur	14	3	11
Comprehensive Stage II	9	3	6
Comprehensive Stage II und Schrittmacherimplantation	1	0	1
Comprehensive Stage II und Trikuspidalklappenrekonstruktion und Mitralklappenverschluss	1	0	1
Double outlet right ventricle Korrektur	3	0	3
Erweiterung der Pulmonalvenenmündung	1	0	1
HTX	2	0	2
Erweiterung der linken und rechten Pulmonalarterie und Aortopulmonaler Shunt	1	0	1
Mitralklappenersatz und Schrittmacherimplantation	1	0	1
Pulmonalatesiekorrektur	1	0	1
Pulmonalklappenrekonstruktion und VSD Verschluss und ASD Verschluss	1	0	1
Aortenbogenrekonstruktion und ISTHA Resektion	1	0	1
Subaortenmembranresektion und Ross-Konno und VSD Verschluss	1	0	1
Umgekehrter Pott Shunt und ASD Verschluss and PAPVR Korrektur	1	0	1
RV PA Homograft Implantation und RVOT Stentextraktion	1	0	1
RV PA Homograft Implantation und VSD Verschluss	1	0	1
RV PA Conduit und VSD Verschluss	1	0	1
RVOT PA Conduit und VSD Verschluss und Omphalozelenkorrektur	1	0	1
TOF Korrektur und Aortopulmonale Shuntresektion	1	0	1

TOF Korrektur	11	2	9
TOF-Korrektur und ASD Verschluss	1	0	1
TOF Korrektur und PAPVR Korrektur	1	0	1
Truncus arteriosus communis Reparatur	3	2	1
Truncus pulmonalis Erweiterung und Aortopulmonaler Shunt	1	0	1
VSD Verschluss	9	0	9
VSD Verschluss und Pulmonalklappenrekonstruktion	1	0	1
VSD Verschluss und Pulmonalklappenkommissurotomie	1	1	0

Gruppe B (>10 kgKG, n=60)

Art der Operation	Alle	Revision (n=4)	Keine Revision (n=56)
Aortenklappenrekonstruktion und Aortenersatz (supracoronare Aorta ascendens)	1	1	0
Aortenklappenrekonstruktion	2	0	2
Aortenklappenersatz	1	0	1
Aortenklappenrekonstruktion und Rekonstruktion Linksventrikulärer Ausflusstrakt	1	0	1
Aortopulmonaler Shunt und Pulmonalvenenerweiterung	1	0	1
ASD Schaffung und PAB und umgekehrter Pott-Shunt	1	1	0
ASD Erweiterung und Mitralklappenrekonstruktion und PAB	1	0	1
ASD Verschluss	3	0	3
ASD Verschluss und VSD Verschluss	1	0	1
Atrioventrikularkanaldefektreparatur	5	0	5
Atrioventrikularkanaldefektreparatur und Mitralklappenrekonstruktion	1	0	1
Pulmonalklappenkommissurotomie			
BCPC	1	0	1
BCPC und ASD Verschluss	1	0	1
BCPC und linke und rechte Pulmonalarterienerweiterung und Pulmonalvenenzusammenfluss und Anastomose zum linken Atrium	1	0	1
Double chambered right ventricle Reparatur und VSD Verschluss	1	0	1
HTX	4	1	3
Mitralklappenrekonstruktion	1	0	1
Mitralklappenrekonstruktion und ASD Verschluss	1	0	1
Mitralklappenersatz	1	0	1
PAPVR Korrektur	1	1	0
Subaortenmembranresektion und Aortenklappenersatz	1	0	1
Subaortenmembranresektion und Mitralklappenersatz	1	0	1
Rekonstruktion Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt	1	0	1
Ross Operation	2	0	2
Ross-Konno und Schrittmacherimplantation	1	0	1
RV-PA contegra Implantation und VSD Verschluss und Rekonstruktion linke Pulmonalarterie und subtotaler ASD Verschluss	1	0	1
RV-PA Homograft Implantation	3	0	3

RV-PA Homograft Implantation und Erweiterung linke Pulmonalarterie	1	0	1
RV-PA Homograft Implantation und rechtspulmonales banding und Reduktion vena cava superior	1	0	1
RV-PA Homograft Implantation und Rekonstruktion Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt	2	0	2
RV-PA Homograft Implantation	3	0	3
RV-PA-Homograft Implantation und LPA Rekonstruktion	1	0	1
Senning Operation	1	0	1
TCPC	7	0	7
Trikuspidalklappenrekonstruktion und Aorta ascendes Rekonstruktion	1	0	1
VSD Verschluss	3	0	3

Anmerkungen: ASD = atrialer Septumdefekt, BCPC = bidirektionale cavo-pulmonale Konnektion, HTX = Herztransplantation, LPA = linke Pulmonalarterie, MAPCAS = wesentliche aortopulmonale Kollateralarterien, PAB = Pulmonalarterien banding, PAPVR = partielle anomale Pulmonalvenenumkehr, RV-PA = Rechter Ventrikel zur Pulmonalarterie, RVOT = Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, TCPC = totale Cavopulmonale Verbindung, TOF = Fallot Transposition, VSD = Ventrikulärer Septumdefekt.

3.2 POC Parameter und Faktorensubstitution

Eine zusätzlich durchgeführte Subgruppenanalyse der POC Parameter und Faktorensubstitution in Zusammenhang mit den postoperativen Revisionen zeigt die Tabelle 5.

Tabelle 5

Revisionsrisikofaktoren im Vergleich mit POCG und Transfusion/Substitution

Gruppe A (≤10 kgKG, n = 113)			
Parameter	Aortenabklemmzeit >100 min	Aortenabklemmzeit <100 min	p
Intraop. Fibrinogenkonzentrat (mg/kg)	193.1 [122.5–235.3]	147.1 [113.3–183.7]	0.02
Intraop. PPSB (IE/kg)	69.2 [53–91.2]	53.9 [48.7–73.8]	0.02
Intraop. Transfusion (ml/kg)	193.7 [149.9–264]	169.5 [127.1–203.1]	0.04
	CPB >200 min	CPB <200 min	

Intraop. Erythrozytenkonzentrat (ml/kg)	122.5 [95.4–158.4]	71.1 [50.9–104.1]	<0.01
Intraop. Fibrinogen (mg/kg)	208.3 [181.8–247.8]	141.2 [111.1–181.8]	<0.01
Intraop. Thrombozytenkonzentrat (ml/kg)	36.3 [28.4–46]	29.2 [23.6–37.8]	0.01
Intraop. Transfusion (ml/kg)	216.1 [171.3–282.9]	157.3 [123–197.7]	<0.01
FIBTEM MCF (mm)	19.5 [16.5–24]	17 [14–20]	0.02
	Frühgeborenes	Reifgeborenes	
Intraop. TXA	21.7 [16–29.2]	42.4 [26.4–55.3]	<0.01
	Zyanotischer Herzfehler	Nicht zyanotischer Herzfehler	
Letzte intraop. ACT (s)	119 [109.3–580.3]	110.5 [103–113.5]	0.02
Intraop. Erythrozytenkonzentrat (ml/kg)	97.8 [67.4–137]	68.1 [54.1–103.7]	0.01
Intraop. Transfusion (ml/kg)	192.5 [143.9–232.6]	158.2 [123.9–193.8]	0.02
Gruppe B (>10 KG, n = 60)			
Parameter	Frühgeborenes	Reifgeborenes	<i>p</i>
Intraop. TXA (mg/kg)	14 [12.6–14.8]	26.1 [19.5–34.1]	0.02
	Zyanotischer Herzfehler	Nicht Zyanotischer Herzfehler	
Intraop. Fibrinogen (mg/kg)	96.3 [84.7–126]	85.8 [62.5–105.3]	0.03
Intraop. Transfusion (ml/kg)	62.1 [43.7–89.1]	28.8 [9.2–56.7]	0.01

Anmerkungen: Statistisch signifikante p-Werte ($p < 0.05$) sind fett gekennzeichnet; ACT = *activated clotting time*, Intraop. = intraoperativ, MCF = *maximum clot firmness*, PPSB = 4-Faktoren Prothrombin Komplex Konzentrat, TXA = Tranexamsäure.

Außer in der Anzahl der Thrombozyten differierten die untersuchten präoperativen Gerinnungsparameter der beiden Studiengruppen nicht signifikant, was in Tabelle 6 ersichtlich wird.

Tabelle 6*Präoperativ erhobene Gerinnungsparameter beider Subgruppen*

Gruppe A (≤ 10 kgKG; n = 113)			
	Keine Revision (n=98)	Revision (n=15)	p-Wert
Prä op Fibrinogen (g/l)	2.3 (2.2-2.4)	2.1 (1.7-2.5)	0.69
Prä op PTT (s)	39.3 (36.3-42.3)	44 (32.9-55.1)	0.35
Prä op Quick (%)	89 (85.5-92.6)	89.2 (80.9-97.6)	0.95
Prä op INR	1.1 (1.1-1.2)	1.1 (1-1.2)	0.84
Prä op ATIII (%)	87.5 (84.2-90.8)	86.5 (77.3-95.8)	0.53
Prä op Thrombozyten (giga/l)	310.6 (290.9-330.4)	353.1 (308.1-398.2)	0.04
Prä op Hb (g/l)	22 (10.6-33.4)	14.1 (13.2-15.1)	0.15
Gruppe B (>10 kgKG; n=60)			
	Keine Revision (n=56)	Revision (n=4)	p-Wert
Prä op Fibrinogen (g/l)	2.7 (2.5-2.9)	2.1 (1.7-2.5)	0.97
Prä op PTT (s)	35.1 (32.4-37.8)	36 (28-44)	0.38
Prä op Quick (%)	84 (78.6-89.3)	81 (61.1-100.9)	0.4
Prä op INR	1.2 (1.1-1.3)	1.1 (1-1.2)	0.92
Prä op ATIII (%)	100 (96,9-103)	86.8 (63.5-110)	0.067
Prä op Thrombozyten (giga/l)	245.8 (228.3-263.3)	194.5 (155.1-233.9)	0.026
Prä op Hb (g/l)	17.7 (12.3-23.1)	15.1 (8.5-21-8)	0.75

Anmerkungen: Statistisch signifikante p-Werte ($p < 0.05$) sind fett gekennzeichnet.

3.3 Algorithmus-Protokolladhärenz

Bei 71 % (n=123) der Patientinnen wurden durch die Anwendung des Transfusionsalgorithmus die gesetzten Zielparameter der FIBTEM- und EXTEM Werte erreicht. Die intraoperativen thrombelastometrischen Zielparameter unterschieden sich in den beiden Subgruppen (Revision/ keine Revision) nicht signifikant;

Gruppe A Mittelwert EXTEM CFT: 128 [88-170] vs.116 [85-146], $p=0.397$

Gruppe A Mittelwert FIBTEM MCF: 19 [16-22] vs. 21[16-26], $p=0.277$;

Gruppe B Mittelwert EXTEM CFT: 98 [84-113] vs.81 [61-1021], $p=0.413$;

Gruppe B Mittelwert FIBTEM MCF: 17 [14-19] vs. 19[13-26], $p=0.206$.

Eine klinisch stabile intraoperative Gerinnungssituation wurde hierunter erreicht, sodass ein primärer Thoraxverschluss in 99,4 % (n=172) aller Patientinnen erfolgen konnte.

Um eine EXTEM CFT <100 s zu erreichen, musste eine Wiederholungs-dosis PPSB in 23,1 % (n=40) verabreicht werden. Während 15,8 % (n=3) der Patientinnen, welche eine chirurgische Revision benötigten, eine erneute PPSB Gabe erhielten, waren es bei den nicht revisionsbedürftigen Patientinnen 27,1 % (n=42). In der gewichtsadaptierten Subgruppenanalyse benötigten 13,3 % (n=2) der Kinder ≤10 kg die chirurgisch revidiert werden mussten, eine PPSB Repetition, bei den Kindern >10 kg waren es 25 % (n=1). Somit wurde eine EXTEM CFT <100 s in 71 % der Patientinnen aus Gruppe A und in 77 % in Gruppe B erreicht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden.

Zum Erreichen einer FIBTEM MCF >10 mm benötigten 86 Patientinnen (49,7 %) eine Repetitionsdosis Fibrinogenkonzentrat. Dies waren 57,9 % (n=11) der Patientinnen aus der Revisionsgruppe und 48,4 % (n=75) aus der Gruppe, welche nicht revidiert werden musste. In der gewichtsadaptierten Subgruppenanalyse erhielten reevaluierte Patientinnen ≤10 kg in 66,7 % (n=10) Fällen nochmals Fibrinogen, bei der Gruppe >10 kg waren es 25 % (n=1). Somit wurde eine FIBTEM MCF >10 mm in 83 % in Gruppe A und 86 % in Gruppe B erreicht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden.

Zusammengefasst betrachtet konnte festgestellt werden, dass die POC Zielparameter nach Nutzung des Gerinnungsprotokolls mit dem Ziel eines primären Thoraxverschlusses bei zeitgleich „trockenem“ Situs nach kontinuierlicher klinischer Inspektion in n=79 Fällen nicht erreicht wurden. Die gesetzten *cut-off* Werte wurden im EXTEM in n=78 Fällen und im FIBTEM in n=10 Fällen nicht erreicht; beide Parameter zugleich wurden in n=9 Fällen nicht erreicht. Visualisiert wird dies in Tabelle 7.

Tabelle 7

POC Zielparameter des Algorithmus intraoperativ nicht erreicht

Gruppe		Alle	FIBTEM-MCF nicht erreicht	EXTEM-CFT nicht erreicht	FIB- & EXTEM nicht erreicht
A (n=113)	Revision (n)	5	0	5	0
	Keine Revision (n)	57	6	51	6
B (n=60)	Revision(n)	1	0	1	0
	Keine Revision (n)	16	4	12	3

Anmerkungen: Gruppe A: <10 kgKG, Gruppe B: >10 kgKG.

6 Patientinnen (3,5 % der Gesamtkohorte) mit nicht erreichten POC Zielparametern mussten chirurgisch revidiert werden. Hiervon gehörten 5 der Gruppe A und 1 der Gruppe B an.

Intraoperativ wurde die ACT bestimmt, nachdem Protamin verabreicht wurde. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden gewichtsadaptierten Gruppen gezeigt werden. Gleichwohl zeigte die erste gemessene ACT nach Aufnahme auf die Kinderintensivstation eine ACT Erhöhung in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B (Gruppe A: 117.0 s \pm 12.8 s vs. Gruppe B: 110 s \pm 13.0 s; p=0.04)

3.4 Blutungsereignisse

Insgesamt mussten 19 Patientinnen (11,0 %), mit postoperativer Blutung chirurgisch revidiert werden. 15 Patientinnen (13,3 %) gehörten Gruppe A an, 4 Patientinnen (6,7 %) Gruppe B. Während der Reoperation/Revision wurde bei 3 Patientinnen (n=2 Gruppe A, n=1 Gruppe B) eine chirurgische Ursache festgestellt. Bei den übrigen 16 Patientinnen (84,2 %; 9,2 % der Gesamtkohorte) wurde eine diffuse Koagulopathie beschrieben.

Die revisionsbedürftigen Patientinnen der Gruppe A benötigten intraoperativ, als auch postoperativ, signifikant mehr Blutprodukte im Vergleich zu den revisionsbedürftigen Patientinnen aus der Gruppe B.

Eine Übersicht der intra- und postoperativ transfundierten Blutprodukte zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8*Gruppenunterschiede intra- und postoperativ verabreichter Blutprodukte*

Gruppe A (≤ 10 kgKG, n = 113)			
	Keine Revision (n = 98)	Revision (n = 15)	p
Intraop. Volumen Blutprodukte (ml/kgKG)	177.9 (163.2-192.5)	248.1 (174.2-322.1)*	0.008
Intraop. Volumen EK (ml/kgKG)	88.6 (79.8-97.5)	129.8 (85.4-174.3)*	0.021
Intraop. Volumen FFP (ml/kgKG)	57.1 (52.4-61.8)	74.3 (50.7-97.8)	0.07
Intraop. Volumen TK (ml/kg KG)	32.1 (29.2-35.1)	44 (35.4-52.7)*	0.001
Postop. Volumen Blutprodukte (ml/kg KG)	26.3 (24.5-31)	80.3 (46.6-114) *	<0.005
Postop. Volumen EK (ml/kgKG)	9 (6.6-11.5)	35.3 (20.8-49.8) *	<0.005
Postop. Volumen FFP (ml/kgKG)	13.9 (11.4-16.3)	29.5 (16.3-42.6) *	0.008
Postop. Volumen TK (ml/kgKG)	3.4 (1.9-4.9)	15.6 (3.6-27.5)	0.001
Gruppe B (>10 kgKG, n=60)			
	Keine Revision (n = 56)	Revision (n = 4)	p
Intraop. Volumen Blutprodukte (ml/kg KG)	100.4 (81.5-119.2)	40.6 (32.4-113.5)	0.06
Intraop. Volumen EK (ml/ kgKG)	28.9 (21.6-36.2)	16.8 (20.5-54.1)	0.5
Intraop. Volumen FFP (ml/kgKG)	10.6 (7-14.2)	13 (5.8-31.8)	0.6
Intraop. Volumen TK (ml/kgKG)	10.5 (8.5-12.4)	10.8 (9.2-30.8)	0.6
Postop. Volumen Blutprodukte (ml/kgKG)	8 (4-12.1)	11.4 (7.5-30.3)	0.33
Postop. Volumen EK (ml/kgKG)	1.2 (0.3-5.2)	4.4 (4.9-13.6)	0.25
Postop. Volumen FFP (ml/kgKG)	4.9 (1.8-8)	5.1 (1.6-11.8)	0.32
Postop. Volumen TK (ml/kgKG)	1.9 (0.52-3.3)	1.9 (1.9-5.8)	0.35

Anmerkungen: Statistisch signifikante p-Werte ($p < 0.05$) sind fett gekennzeichnet. Alle Daten sind als Median und mit Konfidenzintervall angegeben. CFT = *Clotformation time*, CI = Konfidenzintervall, FFP = *fresh frozen plasma*, MCF = *maximum clot firmness*, TK = Thrombozytenkonzentrat, EK = Erythrozytenkonzentrat.

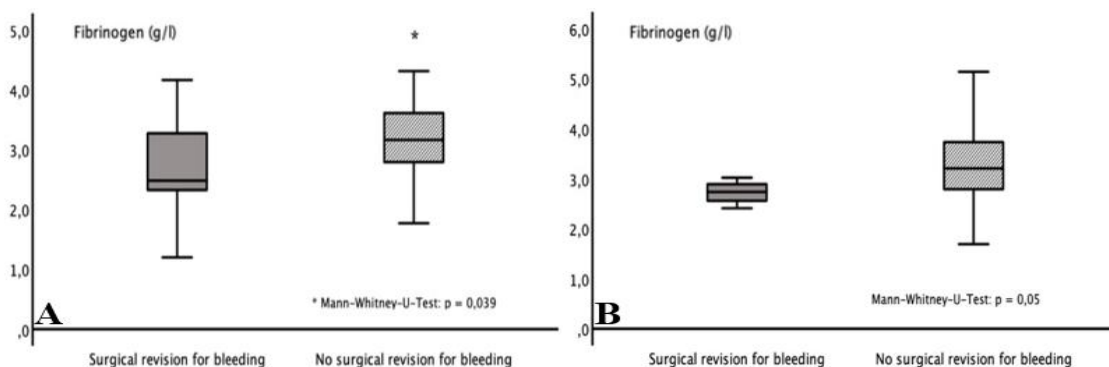
Die Fibrinogenwerte (g/l) im Plasma der Patientinnen unterschieden sich bei Aufnahme auf die Kinderintensivstation nicht signifikant zwischen revidierten und nicht revidierten Patientinnen in den beiden gewichtsadaptierten Gruppen. Revisionspflichtige

Patientinnen aus Gruppe A wiesen 12 Stunden postoperativ signifikant niedrigere Fibrinogenwerte auf ($p=0,039$).

In Gruppe B imponierte ein analoger, nahezu signifikanter Trend zu niedrigeren Fibrinogenwerten 12 h postoperativ; in der Gruppe der revidierten Patientinnen eine nichtsignifikante Tendenz ($p=0,05$) (s. Abb. 11).

Abbildung 11

Fibrinogenwerte 12 Stunden post OP



Anmerkungen: Medianwerte mit Quartilen; Fibrinogenwerte: Bestimmung mit Verfahren nach Clauss. Auswertung durch *Mann-Whitney-U-Test*. * = Signifikante Unterschiede; A = Gruppe A, B = Gruppe B.

Bei den postoperativen Gerinnungsparametern der Kinder zeigten sich nur bei vereinzelten Werten signifikante Differenzen. In Gruppe A zeigt sich ein signifikant höherer Quickwert 12 h postoperativ bei den revidierten Kindern im Vergleich zu den nichtrevidierten Kindern ($p=0,026$).

Ebenfalls in Gruppe A fand sich 12 h postoperativ ein signifikant niedrigerer Fibrinogenwert bei den revidierten Kindern im Vergleich zu den nicht revidierten Kindern ($p=0,039$).

In Gruppe B zeigte sich ein deutlich signifikanter Unterschied in einer niedrigeren Thrombozytenzahl bei den revidierten Kindern im Vergleich zu den nichtrevidierten Kindern derselben Subgruppe ($p=0,002$).

In Tabelle 9 sind die postoperativen Gerinnungsparameter detailliert aufgeführt.

Tabelle 9*Postoperative, konventionell analysierte Gerinnungsparameter*

Gruppe A (≤ 10 kgKG, n = 113)			
	Keine Revision (n=98)	Revision (n=15)	p
Post op. Hb (g/l)	133 (129-137)	125 (111-139)	0.066
12h post op. Hb (g/l)	133 (129-138)	122 (102-142)	0.303
Post op. Quick (%)	64 (58-69)	72 (58-86)	0.912
12h post op. Quick (%)	70 (66-74)	86 (74-98)*	0.026
Post op. Fibrinogen (g/l)	2.9 (2.7-3.1)	3.3 (2.9-3.6)	0.299
12h post op. Fibrinogen (g/l)	3.1 (2.9-3.3)	2.8 (2.3-3.4)*	0.039
12h post op. AT III (%)	89 (82-97)	84 (75-93)	0.473
Post op. Thrombozytenzahl (giga/l)	249.3 (234.4-264.3)	277.3 (229.8-324.7)	0.16
Post op. Thrombozytenzahl (giga/l)	281 (262.9-299)	276.3 (225.6-327.1)	0.64
Gruppe B (>10 kgKG, n=60)			
	Keine Revision (n = 56)	Revision (n = 4)	p
Post op. Hb (g/l)	128 (121-135)	116 (76-156)	0.483
12h post op. Hb (g/l)	121 (113-129)	98 (66-130)	0.067
Post op. Quick (%)	67 (63-71)	53 (41-66)	0.830
12h postop Quick (%)	91 (47)	74 (73)	0.095
Post op. Fibrinogen (g/l)	2.70 (2.5-3.0)	2.1 (1.3-3.1)	0.139
12h post op. Fibrinogen (g/l)	3.5 (3.2-3.9)	2.6 (2.2-3.1)	0.05
12h post op. AT III (%)	95 (80-110)	74 (61-87)	0.273
Post op. Thrombozytenzahl (giga/l)	184.7 (168.9-200.4)	173.5 (113.8-233.2)	0.68
12h post Thrombozytenzahl (giga/l)	200.6 (184.9-216.4)	124 (108.1-139.9)*	0.002

Anmerkungen: Statistisch signifikante p-Werte ($p < 0.05$) sind fett gekennzeichnet. Alle Daten sind als Median und mit Konfidenzintervall angegeben; ATIII = Antithrombin III, Hb = Hämoglobin, CI = Konfidenzintervall.

3.5 Postoperative Gerinnungstherapie

In der statistischen Analyse der postoperativen Gerinnungsfaktorentherapie auf der Kinderintensivstation konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den revidierten und nicht revidierten Patientinnen gefunden werden. Bei den nicht revidierten Patientinnen in der Gruppe >10 kgKG (Gruppe B) fand sich eine tendenziell vermehrte Gabe von FFP bei den nicht revidierten Patientinnen ($p=0.06$).

3.6 ROC Analyse

Die Ergebnisse der ROC Analyse für eine chirurgische Revision sind in der Tabelle 10 dargestellt.

In Gruppe A waren die Dauer des CPB, die Menge der intraoperativen Transfusion von EK und TK und die Fibrinogenkonzentratsubstitution signifikant mit dem Auftreten einer postoperativen chirurgischen Revision assoziiert. Die AUC der genannten Parameter lag isoliert für die intraoperative Transfusion von TK bei $>0,7$ (AUC TK intraoperativ: 0,75)

In Gruppe B waren postoperative chirurgische Revisionen signifikant mit der Dauer des CPB und der Aortenabklemmzeit assoziiert. Die AUC lag bei beiden Parametern $\geq 0,8$ (CPB Dauer: 0,8; Aortenabklemmzeit: 0,85). Die kalkulierten *odds ratios* lagen bei allen Parametern bei maximal 1,05.

Tabelle 10

AUC Werte zur Datenvalidierung zur Vorhersage einer Revisionsoperation

Gruppe A (≤ 10 kgKG, n = 113)					
Parameter	AUC	Schwellenwert	<i>p Wert</i>	OR	OR-Bereich
CPB Dauer (min)	0.69	171.5	0.03	1.01	0.14-7.18
EK intraop (ml)	0.67	110.5	0.02	1.02	0.14-7.21
Fibrinogen intraop (mg)	0.64	206.2	0.01	1.01	0.14-7.19
TK intraop (ml)	0.75	37.2	0.02	1.05	0.15-7.45
Gruppe B (>10 kgKG, n=60)					
Aortenabklemmzeit (min)	0.83	86.5	0.02	1.03	0.15-7.32
CPB Dauer (min)	0.80	156.5	0.02	1.02	0.14-7.23

Anmerkungen: Statistisch signifikante p-Werte ($p < 0.05$) sind fett gekennzeichnet; AUC = *area under the curve*, OR = *odds ratio*.

4 Diskussion

In der Literatur werden bei kinderherzchirurgischen Operationen mit CPB Revisionsraten von 8 % bis 69 % beschrieben. (Dennhardt et al. 2020; Mumford et al. 2017; Bercovitz et al. 2018; Faraoni 2018). Auffallend ist die Heterogenität der betrachteten Studien. Diese differieren beispielsweise bezüglich der betrachteten chirurgischen Interventionen, demografischen Faktoren, Prozessvariablen und der perioperativen Gerinnungstherapie. Die oben beschriebenen Unterschiede in der Inzidenz chirurgischer Revisionen können sicherlich zum Teil hierauf zurückgeführt werden.

Gegenwärtig besteht keine einheitliche Definition, wann eine postoperative Nachblutung revisionspflichtig wird. Eine aktuelle Metaanalyse pädiatrischer herzchirurgischer Patientinnen konnte 21 unterschiedliche Definitionen einer postoperativen Blutung identifizieren (Bercovitz et al. 2018). Faroni et al. beschreiben, dass die Übertragung der Kriterien von unterschiedlichen pädiatrischen kardiochirurgischen Zentren zu einer Veränderung der Inzidenz relevanter Nachblutungen in anderen Zentren führt.

Sie beobachteten zum Beispiel eine Zunahme der Blutungsinzidenz von 24 % auf 69,4 % bei der Verwendung neuer Kriterien (Faraoni 2018; Bercovitz et al. 2018; Mumford et al. 2017).

Diese annähernde Verdreifachung der Inzidenz von Nachblutungen bei einer Änderung der Blutungskriterien zeigt, wie kritisch die Ergebnisse in der Literatur betrachtet werden müssen.

Aufgrund dieser Limitationen definierten wir für die vorliegende Arbeit die Notwendigkeit einer chirurgischen Revision als Marker einer relevanten, postoperativen Blutung unter der Annahme, dass so der Endpunkt einer Hämorrhagie erreicht ist, welcher bis dahin nicht durch eine konservative, prokoagulatorische Therapie kontrolliert werden konnte.

Studien in adulten Patientinnenkohorten beschreiben eine Revisionsoperationsrate auf Grund von postoperativen Nachblutungen zwischen 1,14 % und 3,8 % (Dimberg et al. 2019; Ellassal et al. 2021). Im Gegensatz hierzu werden für pädiatrische Kollektive wesentlich höhere Revisionsraten von bis zu 69,4 % beschrieben, sodass konstatiert werden kann, dass sich Daten zur Inzidenz von Revisionen in pädiatrischen Studien

deutlich von denen in adulten Kollektiven unterscheiden (Dennhardt et al. 2020; Javed et al. 2021; Ly et al. 2011; Faraoni 2018).

Signifikante Risikofaktoren für eine chirurgische Revision zeigten sich in der vorliegenden Studie in beiden untersuchten Gewichtsgruppen:

A. Risikofaktoren für eine chirurgische Revision in Gruppe A (≤ 10 kgKG)

- Neonaten ($p=0,031$)
- Hypothermie (<30 °C) während CPB ($p=0,031$)
- Zyanotische Herzfehler ($p=0,007$)
- Komplexe Interventionen ($p=0,031$)
- Prolongierte CPB Dauer ($p=0,016$)

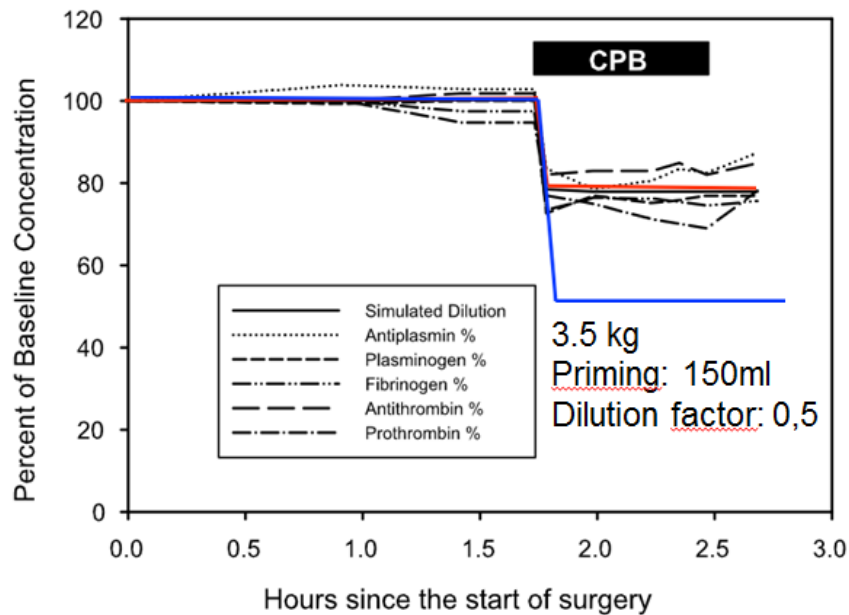
B. Risikofaktoren für eine chirurgische Revision in Gruppe B (>10 kgKG)

- Prolongierte CPB Dauer ($p=0,042$)
- Prolongierte Aortenabklemmzeit ($p=0,028$)

Neonaten und Säuglinge bzw. Kinder ≤ 10 kgKG wiesen ein erhöhtes Risiko für chirurgische Revisionen auf. Ein zentraler Faktor hierbei ist die ausgeprägtere Hämodilution durch den CPB im Vergleich zu Patientinnen mit einem höheren Körpergewicht und damit assoziierten größeren Blutvolumina. Die CPB assoziierte Hämodilution ist umso ausgeprägter, desto geringer das Blutvolumen der Patientin ist. Klinisch resultiert eine Reduktion von zellulären und subzellulären Faktoren des Gerinnungssystems, beispielsweise der Thrombozytenkonzentration oder des Fibrinogens, um 50 % - 75 % (Durandy 2015; Chan et al. 1997). Sniecinski et al (Sniecinski und Chandler 2011) wiesen nach Initiierung des CPB bei erwachsenen Patientinnen einen Verdünnungseffekt durch die *Priming*lösung der HLM von ca. 25 % nach. Umgerechnet auf eine Patientin mit einem Körpergewicht von 3,5 kg potenziert sich dieser Effekt zu einer klinisch signifikanten dilutionsbedingten Reduktion von Antiplasmin, Plasminogen, Fibrinogen, Antithrombin und Prothrombin (Abb. 12).

Abbildung 12

Dilutionseffekt durch priming der HLM (Sniecinski und Chandler 2011)



Zyanotische Herzfehler stellen in der Kohorte ≤ 10 kgKG einen weiteren identifizierten Risikofaktor dar.

Die chronische Hypoxämie stimuliert ausgeprägt die Erythropoese, wobei die überschießende Erythropoese die Thrombozytopoese supprimiert (Beguin 1999) und die Thrombozytenzahl bei Patientinnen umgekehrt zum Hämatokrit variiert (Gross et al. 1968; Henriksson et al. 1979), wobei eine Thrombozytopenie eine hohe Inzidenz aufweist. Waldman et al. (Waldman et al. 1975) beschreiben eine Reduktion der durchschnittlichen Thrombozytenüberlebensrate bei zyanotischen Patientinnen. Es wurde auch über Defizite bei der Thrombozytenadhäsion und -aggregation berichtet (Mauer et al. 1972; Bhargava et al. 1976).

Bei zyanotischen Patientinnen kann additiv eine gesteigerte Fibrinolyse beobachtet werden (Brodsky et al. 1969; Dennis et al. 1967). Es ist unklar, ob dies auf eine niedriggradige disseminierte intravaskuläre Gerinnungsaktivierung, eine primäre Fibrinolyse oder auf einen erhöhten katabolen Umsatz von Fibrinogen zurückzuführen ist (Henriksson et al. 1979).

Eine reduzierte Herzfunktion, Hypoxämie und chronische passive Stauung der Leber können ebenfalls zu einer Unterproduktion von Gerinnungsfaktoren führen, insbesondere der Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X (Henriksson et al. 1979).

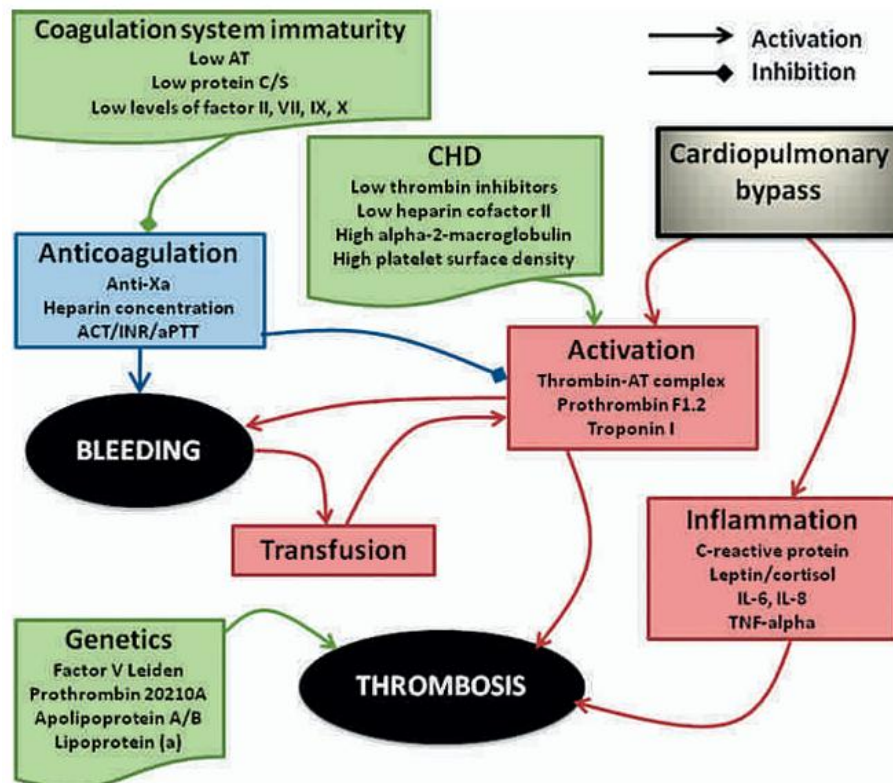
Eine Hypothermie $<30\text{ °C}$ am CPB war in der Kohorte $\leq 10\text{ kgKG}$ ebenfalls mit einer erhöhten Inzidenz an chirurgischen Revisionen assoziiert. Die Koagulabilität des Gerinnungssystems nimmt mit jedem reduzierten Grad Celsius KKT um circa 1 % ab. Chirurgische Interventionen bei einer KKT $<30\text{ °C}$ sind in unserem Zentrum mit einem höheren Komplexitätsgrad der chirurgischen Intervention assoziiert (beispielsweise selektive Kopfperfusion im Kontext von Aortenbogenrekonstruktionen) (Mikhail 1999; Ruetzler und Kurz 2018). (Zajonz et al. 2025).

Die Dauer des CPB war in der von uns untersuchten Kohorte in beiden Studienarmen mit einem erhöhten Risiko chirurgischer Revisionen assoziiert.

Die Initiierung eines CPB und die Exposition des Patientinnenblutes gegenüber Fremdoberflächen wirkt sich in vielfältiger Weise auf das Gerinnungssystem aus. Vor allem die direkt Aktivierung des Gerinnungssystems als auch die Inflammationstrigger führen zu multiplen pro- als auch antikoagulatorischen Veränderungen der Patientinnenhämostase; dies wird in der Abbildung 13 visualisiert (Gruenwald et al. 2010; Despotis et al. 1999).

Abbildung 13

Zusammenhang zwischen CPB, Antikoagulation, Blutung und Thrombose (modifiziert nach Gruenwald et al.)



Anmerkungen: AT = Antithrombin; CHD = congenital heart disease; ACT = Activated clotting time; INR = international normalized ratio; aPTT = activated partial thromboplastin time; IL = Interleukin; TNF α = Tumor necrosis factor.

Wir führten in beiden gewichtsadaptierten Studienarmen eine AUC Analyse bezogen auf prädiktive Parameter für eine chirurgische Revision durch. Diese wies jedoch auch bei den als signifikant identifizierten Parametern geringe *odd ratios* auf, welche eine klinische Anwendbarkeit, nach Ansicht der Autoren, limitieren.

HEPARIN

Wir beobachteten, dass bei revisionspflichtigen Patientinnen in Gruppe A prolongierte ACT Werte signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine chirurgische Revision einhergingen. In der Gruppe B war diese Assoziation nicht nachweisbar.

HEPARIN *Rebound*

Als weiterer potenzieller Einflussfaktor der in der Revisionsgruppe (Gruppe A) erhöhten ACT kann ein Heparin *Rebound* diskutiert werden (Jia et al. 2015).

Als Hinweis darauf kann ein, direkt nach Aufnahme auf die PICU gemessener, ACT Wert Anstieg bei den revidierten Patientinnen ≤ 10 kgKG gedeutet werden.

Dieser Heparin *Rebound* kann in Gruppe A möglicherweise bereits intraoperativ nach Antagonisierung mit Protamin bestanden haben, da revisionspflichtige Patientinnen in der letzten gemessenen ACT im Operationssaal signifikant höhere Werte aufwiesen.

Heparin wirkt antikoagulatorisch durch die Bindung an AT III und dessen Wirkpotenzierung, was in einer schnelleren Inaktivierung von Thrombin, Faktor Xa und anderen Serinproteasen in der Gerinnungskaskade führt.

Zusätzlich bindet Heparin unspezifisch und mit einer deutlich geringeren Affinität als jener zu AT III, an andere Plasmaproteine und Endothelzellen, deren Konzentration aber deutlich höher ist, als die von AT III.

Wird Protamin verabreicht, bindet und verdrängt es Heparin und terminiert darüber dessen Wirkung. Der Heparin-Protamin-Komplex wird folgend primär renal; anteilig hepatisch und über die Galle, ausgeschieden.

Der Heparin *Rebound* basiert auf einer subtotalen Bindung von Heparin durch Protamin. Partiiell verbleibt im Organismus Restheparin, welches unspezifisch gebunden an Plasma- und Endothelproteine ist. Zeitabhängig dissoziiert dieses im Verlauf ab und bindet an ATIII, wodurch ein rückkehrender (*rebound*), antikoagulatorischer Effekt ausgelöst werden kann. Operationen unter CPB können dieses Phänomen unterstützen, durch eine sterile Inflammationsaktivierung und eine damit einhergehende gesteigerte Synthese von Akutphaseproteinen, welche als temporäre Trägermoleküle für Heparin wirken können (Galeone et al. 2013).

In der Literatur wird diskutiert, dass ein isolierter Heparin *Rebound* keinen relevanten Einfluss auf postoperative Nachblutungen in adulten Patientinnenkohorten aufweist (Rijpkema et al. 2023). Dies könnte aber in Zusammenhang mit einer inkompletten Antagonisierung oder anderen Koagulopathien in einer pädiatrischen Kohorte von klinischer Bedeutung sein.

Diese Annahme wird unterstützt durch Ergebnisse von Peterson et al., welche bei Neugeborenen einen Heparin *Rebound* trotz "kompletter" Antagonisierung mit Protamin beobachteten, welcher mit einem erhöhten Blutverlust assoziiert war (Peterson et al. 2018).

In der Literatur wird eine sehr breite Inzidenz von bis zu 75,6 % und einer Persistenz des *Rebounds* von bis zu 6 Stunden nach Protamingabe beschrieben (Peterson et al. 2018).

Interessant ist, dass die *clearance* von Heparin bei pädiatrischen Patientinnen im Vergleich zu adulten Patientinnen gesteigert ist, jedoch wiesen Patientinnen in unserer Arbeit (Gruppe A) erhöhte ACT Werte zum Ende der Operation, als auch zum Zeitpunkt der ersten ACT Analytik auf der Kinderintensivstation auf. Eine mögliche Erklärung könnte wiederum der beschriebene Heparin *Rebound* sein (Guzzetta et al. 2005; Hanslik et al. 2015).

TRANSFUSIONSALGORITHMUS UND GERINNUNGSTHERAPIE

Die intraoperative hämostatische Behandlung in der adulten und der pädiatrischen Herzchirurgie zielt stets auf die Wiederherstellung und Optimierung der Gerinnung nach CPB ab, um postoperative Blutungen zu verhindern. Die Entwicklung zeit- und patientinnennaher Gerinnungsüberwachungssysteme hat in den letzten Jahren zur Einführung von POC gesteuerten Transfusionsalgorithmen in adulten und pädiatrischen Patientinnenkohorten geführt.

Bis zur Einführung und Anwendung von VEAs und anderen Untersuchungsverfahren zur Diagnose von Koagulopathien und Identifikation defizitärer Gerinnungssektoren, erfolgte in kardiochirurgischen Zentren die Diagnose einer Blutung nach CPB optisch/klinisch. Eine kalkulierte koagulatorische Therapie lag basierend darauf dann im Ermessen der behandelnden Disziplinen (Jámbor et al. 2008).

Über- oder Untersubstitutionen von Gerinnungsfaktoren und Transfusionen von Blutprodukten, mit möglicher unklarer Indikation, können unter einer rein visuellen/klinischen Therapieüberwachung nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung eines Transfusions- und Gerinnungsalgorithmus ist mit einer Reduktion von Transfusionsvolumina, einer Reduktion der Inzidenz von thrombotischen und/oder thrombembolischen Ereignissen, der Reduktion transfusionsassoziierter

Nebenwirkungen und der Reduktion der Mortalität sechs Monate postoperativ assoziiert (Görlinger et al. 2013; Görlinger et al. 2011; Weber et al. 2012).

Gegenwärtig werden pädiatrischen Transfusionsalgorithmen primär reaktiv anstatt präemptiv-antizipatorischen angewendet (Nakayama et al. 2015; Romlin et al. 2011; Whitney et al. 2013; Faraoni et al. 2015; Timpa et al. 2016). Das bedeutet, dass Gerinnungsfaktorenkonzentrate, Blutprodukte und Antihyperfibrinolytika erst nach Heparinantagonisierung und klinischer Blutungskontrolle substituieren werden.

Im Gegensatz zu diesem reaktiven Ansatz nutzen wir im Gießener Kinderherzzentrum einen präemptiven, antizipatorischen, Gerinnungsfaktoren-basierten, Algorithmus-gesteuerten Ansatz. Die Entscheidung zu einer frühen Substitution ist für die Arbeitsgruppe von zentraler Relevanz, um defizitäre Faktoren der Hämostase frühestmöglich auszugleichen und damit resultierende Blutungen zu verhindern.

Wie in dieser Arbeit nachgewiesen, als auch wiederholt in der Literatur beschrieben, weisen Kinder mit einem geringen Körpergewicht ein erhöhtes Risiko für postoperative Blutungen auf.

Als zentraler Aspekt muss die Hämodilution angesehen werden, welche vor allem bei Neonaten, Säuglingen und Kleinkindern am ausgeprägtesten ist, da das *priming* des CPB in Relation zum Gesamtblutvolumen der Patientinnen ausgeprägter ist und somit einen ausgeprägteren Dilutionsgrad nach sich zieht.

Wie bereits diskutiert, resultiert klinisch eine Reduktion von zellulären und subzellulären Faktoren des Gerinnungssystems, bspw. der Thrombozytenkonzentration oder des Fibrinogens, Antiplasmins, Plasminogens, Antithrombins und Prothrombins um 50 %-75 % (Durandy 2015; Chan et al. 1997; Sniecinski und Chandler 2011).

Patientinnen mit einem höheren Körpergewicht und begleitend größeren Blutvolumina weisen geringere Hämodilutionseffekte auf.

Neben der diskutierten Hämodilution sind weitere reproduzierbare und methodenimmanente Auswirkungen des CPB in Bezug auf das Gerinnungssystem von klinischer Relevanz.

Es besteht ein variabler, aber persistierender Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten unter dem CPB, welcher additiv eine Thrombopathie induzieren kann.

Der CPB induziert eine Freisetzung des *tissue plasminogen activators* und die Synthese von Plasmin aus Plasminogen, sowie eine Veränderung der Fibrinvernetzung.

Durch den Kontakt des Patientinnenblutes mit den nicht endothelialisierten Oberflächen des CPB und dem liberierten Plasmin und Thrombin wird eine Thrombozytenaktivierung erzeugt, welche in einer Reduktion der Thrombozytenzahl und einer Thrombozytopathie resultiert (Brown et al. 2016; Chandler und Velan 2003; Sniecinski und Chandler 2011).

Fibrinogen haftet an den künstlichen Oberflächen des CPB, was in einer nachfolgenden Thrombozytenaktivierung und –bindung mündet und dann nach Bindung an das Fibrinogen in einer thrombozytären Degranulation endet (Addonizio et al. 1980).

Diese pathophysiologisch wiederkehrenden Einflussfaktoren auf die Koagulation sind vorhersehbar und reproduzierbar und können in Fibrinogenkonzentrationen von <1 g/dl (Kern et al. 1992) (Despotis et al. 2009), ausgeprägten Thrombozytopenien (<100,000/mm³, 60 %), qualitativen Thrombozytopathien (10 % - 30 %) und defizitären Gerinnungsfaktorenkonzentrationen (<20 % Aktivität) resultieren.

Entgegen den reaktiven Gerinnungstherapiealgorithmen anderer pädiatrischer kardiochirurgischer Zentren erfolgt basierend auf den geschilderten Einflussfaktoren des CPB auf die Koagulation und reproduzierbarer Dysregulationen in diesem Kontext, die Substitution von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten ins unserem Zentrum präemptiv-antizipierend.

Der in dieser Arbeit beschriebene Algorithmus basiert auf der gewichtsadaptierten Substitution und Transfusion von Fibrinogenkonzentrat, PPSB und Thrombozyten während und vor der Antagonisierung von Heparin mit Protamin.

Soweit der Studiengruppe bekannt ist, existiert in der Literatur gegenwärtig kein vergleichbarer veröffentlichter präemptiv-antizipierender Ansatz einer POC kontrollierten, algorithmusbasierten Gerinnungstherapie.

FIBRINOGEN

Der Einfluss des CPB auf die Fibrinogenkonzentration und -funktion wurde im Vorfeld diskutiert. Eine Optimierung der Fibrinogenkonzentration nach Terminierung des CPB ist daher von zentraler Bedeutung. In der hier vorgelegten Arbeit konnten wir durch die Anwendung des Transfusionsalgorithmus stabile Gerinnsel mit einer prädefinierten FIBTEM MCF generieren und nachweisen.

Nach der Substitution von Fibrinogen beobachteten wir in beiden Subgruppen eine im Normbereich liegende intraoperative FIBTEM MCF und einen im Normbereich liegenden, unmittelbar postoperativ bestimmten Fibrinogenwert. 12 Stunden postoperativ zeigte sich in beiden Studienarmen eine signifikant niedrigere Fibrinogenkonzentration bei den Patientinnen die chirurgisch revidiert werden mussten. Dies scheint von besonderer Bedeutung zu sein, da das Fibrinogen der einzige Gerinnungsparameter ist, in welchem sich Revisionsgruppe und Kontrollgruppe unterscheiden.

Möglicherweise besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen einem anhaltenden Verbrauch von Fibrinogen und den identifizierten diffusen Blutungen während der chirurgischen Revision. Erdoes et al. (Erdoes et al. 2018) identifizierten bei adulten kardiochirurgischen Patientinnen, dass ihre postoperativen Blutungen nach CPB eine gestörte Fibrinogenkinetik mit einer Fibrinogenzunahme $<0,08$ g/dl/h aufwiesen.

Unterstützt wird die oben genannte Annahme von einer veröffentlichten Pilotstudie, welche beschreibt, dass eine frühe Gabe von Fibrinogenkonzentrat eine bessere Gerinnungssituation generiert, als wenn isoliert Thrombozyten transfundiert worden sind (Tanaka et al. 2014). Fälle von schwerer Hämodilution, wie sie in der Subgruppe <10 kgKG bestehen (s. oben), profitieren von Fibrinogenkonzentrationen $\geq 2,0$ g/l, um eine optimale Gerinnungsbildung zu ermöglichen (Bolliger et al. 2009). Die von uns erreichten Werte lagen im Mittel bei 3.3 g/L [2.9–3.6].

Eine Analyse von Kindo et al. (Kindo et al. 2014) konnte zeigen, dass Fibrinogenkonzentrationen $\leq 2,2$ g/l in Zusammenhang mit Blutungen nach CPB assoziiert werden können; in unserer Kohorte wurde dieser Wert nicht unterschritten.

Wie oben beschrieben identifizierten Erdoes et al. (Erdoes et al. 2018), dass ein verlangsamter postoperativer Anstieg von Fibrinogen ($<0,08$ g/l/h) bei adulten Patientinnen mit postoperativen Nachblutungen nach CPB vergesellschaftet ist.

Unsere Daten deuten darauf hin, dass postoperativ auch bei pädiatrischen Patientinnen eine wiederholte Laborbestimmung von Fibrinogen sinnvoll sein könnte, um frühzeitig auf einen persistierenden Fibrinogenverbrauch hinzuweisen. Zudem kann eine defizitäre Konzentration früher ausgeglichen und möglicherweise, das Nachblutungsrisiko reduziert werden.

Eine frühe Substitution von Fibrinogen nach Dilution und Verbrauch durch den CPB scheint somit sinnvoll zu sein. Die Verfügbarkeit von Fibrinogenkonzentraten ermöglicht

bei akuten Blutungen eine effiziente Therapie defizitärer plasmatischer Fibrinogenkonzentrationen bei einem vertretbaren Nebenwirkungsprofil. (Colin-Bracamontes et al. 2020; Djambas Khayat et al. 2021; Fassl et al. 2015; Waldén et al. 2020)

THROMBOZYTEN

Thrombozyten als isolierte Gabe stellen nur eine suboptimale Form einer effizienten Gerinnungstherapie dar (Tanaka et al. 2014).

Der Einfluss des CPB auf die Funktion und die Konzentration von Thrombozyten ist jedoch, abhängig von Prozess- und Patientinnenvariablen, ausgeprägt und stellt eine zentrale Therapie in dem von uns präsentierten Algorithmus dar.

Thrombozyten sind während und nach einer kinder-kardi-chirurgischen Operation unter CPB reduziert und in ihrer Funktion eingeschränkt, insbesondere in Subgruppen von Neonaten und Säuglingen.

Das Risiko von Blutungskomplikationen und der Notwendigkeit von Transfusionen ist gesteigert (Sniecinski und Chandler 2011; Romlin et al. 2014).

Spezielle Patientinnenkollektive haben zusätzlich perioperativ veränderte Thrombozytenfunktionen, wie bspw. Patientinnen mit zyanotischen Vitien oder Patientinnen mit komplexen kardi-chirurgischen Interventionen.

In der vorliegenden Studie waren solche Kinder überproportional häufig Teil der chirurgisch revidierten Patientinnen aus Gruppe A.

Deswegen beginnt in unserem Zentrum die Transfusion von Thrombozyten am Ende der Wiederaufwärmungs- und Reperfusionphase und im Gegensatz zu anderen pädiatrischen kardi-chirurgischen Zentren nicht erst nach der Antagonisierung von Heparin und einer visuellen Identifikation einer Blutung.

Dieses frühe und zielgerichtete Vorgehen führt zu einer verminderten Koagulopathie und einer verbesserten Hämostase, was die Ergebnisse von Gautam et al. unterstützen (Gautam et al. 2020).

Die Arbeitsgruppe beschreibt, dass durch die Transfusion von Thrombozyten während der Endphase des CBP eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen nach Beendigung des CPB, eine kürzere Krankenhausverweildauer, weniger postoperative mediastinale

Revisionen, eine reduzierte Flüssigkeitsbilanz, sowie eine kürzere Beatmungs- und Liegedauer auf der Intensivstation beobachtet wurden.

PROTHROMBINKOMPLEXKONZENTRAT (PPSB)

Die Gerinnungsfaktoren II und X stellen die am ausgeprägtesten affizierten Gerinnungsfaktoren durch den CPB, konsekutiv mit dem höchsten Resubstitutionsbedarf dar (Faraoni et al. 2015; Váradi et al. 2003). Das in dieser Untersuchung verwendete 4 Faktoren Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB (Beriplex® P/N) enthält den Gerinnungsfaktor II 20-48 IE/ml, Faktor X 22-60 IE/ml sowie die Faktoren VII (10-25 IE/ml) und IX (20-31 IE/ml). Zusätzlich enthält dieses Präparat die antikoagulatorischen Faktoren Protein C (15-45 IE/ml) und Protein S (12-38 IE/ml) [https://www.beriplex.de/documents/64158/69468/FI_Beriplex.pdf/38ce1137-12cf-4bf7-985b-b151333bef2d]

Die Alternative zur Substitution von PPSB im Rahmen einer Koagulopathie mit pathologischen EXTEM Parametern kann die Transfusion von FFP darstellen, wie sie gegenwärtig in diversen Zentren angewendet wird.

Die Transfusion von FFP ist, um in Bezug auf die Substitution von Gerinnungsfaktoren effektiv zu sein, mit hohen Transfusionsvolumina assoziiert (≥ 30 ml/kgKG) (Johansen et al. 2015). Unumgänglich ist, dass eine Kreuzprobe durchgeführt wird (Quelle Querschnittsleitlinien Hämotherapie 2025 - (Bundesärztekammer)). Das Risiko für unerwünschte transfusionsassoziierte Nebenwirkungen besteht somit im Gegensatz zu Faktorenkonzentraten (Munlemvo et al. 2022).

Neben resultierender Hypervolämie, koagulopathischen Nebenwirkungen (thrombogene Ereignisse), insuffizienter Transfusion und persistierender Hämorrhagie (Busack et al. 2023), wurden akute hämolytische Transfusionsreaktionen, die Bildung von Autoantikörpern, *graft versus host disease*, *transfusion related acute lung injury*, *transfusion associated circulatory overload* (Semple et al. 2019; van den Akker et al. 2021) sowie virale, bakterielle und parasitäre Infektionen nach (FFP-) Transfusionen beschrieben.

Immunsuppression und Neoplasiebegünstigung wurden ebenfalls im Kontext dieser Transfusionen diskutiert (Atzil et al. 2008; Brunson und Alexander 1990; Spiess 2001).

Die Summierung aller Risikofaktoren macht einen kritischen Umgang mit der Transfusion von Blutprodukten unumgänglich. Partiiell können diese Risiken durch einen Transfusionsalgorithmus, der auch Faktorenkonzentrate beinhaltet, reduziert und durch POC Analytik kritisch und zeitnah überwacht werden.

Studien aus der Erwachsenenherzchirurgie beschreiben, dass die Substitution von PPSB im Vergleich zur Transfusion von FFP eine vergleichbare allgemeine Sicherheit und Effizienz bietet, mit reduzierten postoperativen Transfusionsvolumina von EK und einer verbesserter PT/INR Korrektur bei insgesamt verringerter Wahrscheinlichkeit des Bedarfs an allogenen Transfusionen (Ortmann et al. 2015; Smith et al. 2022).

Es muss festgehalten werden, dass bislang große Studien mit hohen Patientinnenzahlen in pädiatrischen Kollektiven nicht vorhanden sind. Gleichwohl beschreiben diverse monozentrische Studien ermutigende Ergebnisse mit einem reduzierten Blutverlust über die Thoraxdrainagen innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden, weniger Transfusionsbedarfen und *outcome* Parameter, welche nicht unterhalb derer einer klassischen FFP-Transfusionstherapie lagen (Faraoni et al. 2015; Váradi et al. 2003; Jooste et al. 2016)

THROMBEMBOLISCHE EREIGNISSE

Das Auftreten von Thrombembolien ist eine bekannte Komplikation nach prokoagulatorischer Therapie.

Obwohl das Prothrombinkomplexkonzentrat welches in unserem Zentrum verwendet wird antikoagulatorische Proteine (Protein C, Protein S) beinhaltet, darf das Thrombose- und das thromboembolische Risiko nicht unterschätzt werden (Manlhiot et al. 2011).

In diesem Zusammenhang ist die perioperative Kontrolle der Konzentration und etwaigige Substitution von Antithrombin III und von großer Bedeutung (Andropoulos und Fraser 2016). Antithrombin III ist bei Neugeborenen und jüngeren (≤ 6 Monate) Säuglingen physiologischer Weise vermindert (Chin et al. 2016).

Es kann perioperativ substituiert werden, um eine Verbesserung der Heparinwirkung zu erzielen, dessen Zielenzym es darstellt; additiv kann im Rahmen dieser Substitution, wie in der Literatur beschrieben, dass Risiko postoperativer Thrombosen reduziert werden (Jooste et al. 2016; Fang et al. 2020).

Als kritische Grenze, in Abhängigkeit von der chirurgischen Intervention, erfolgt im Kinderherzzentrum Gießen die Substitution von Antithrombin III bei einer Konzentration von $<70\%$.

4.1 Schlussfolgerung

In der hier vorgelegten Studie konnte gezeigt werden, dass ein präemptives, algorithmusbasiertes, POC gesteuertes Gerinnungsmanagement mit der Gabe von Faktorenkonzentraten eine zielgerichtete und suffiziente intraoperative Initialtherapie von Gerinnungsstörungen nach Terminierung des CPB bei kardiochirurgisch operierten Kindern ermöglicht.

Wir konnten nicht nachweisen, dass unser Gerinnungsalgorithmus in der gegenwärtig vorliegenden Form, zu einer deutlicheren Reduktion der chirurgischen Revisionsraten im Vergleich zur aktuellen Literatur führte, was möglicherweise auf die Definition einer postoperativen Blutung zurückzuführen ist.

Ein postoperativer Abfall der Fibrinogenkonzentration kann, im Sinne eines anhaltenden Verbrauchs, einen Hinweis für ein gesteigertes Revisionsrisiko darstellen und sollte als Surrogatparameter weiterführend untersucht werden.

5 Limitationen

Die vorliegende Studie beinhaltet Limitationen.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass wir ein typisches, aber in Hinsicht auf Alter, Körpergewicht sowie Art und Risiko der Operation sehr heterogenes Patientinnenkollektiv untersucht haben und somit die Ergebnisse nicht unkritisch generalisierbar sind.

Gleichwohl untersuchten wir eine, für diesen speziellen Forschungsbereich, relative große und repräsentative Kohorte an Patientinnen (Siemens et al. 2018).

Weiterhin definierten wir die postoperative Blutung über die Indikation zu einer chirurgischen Revisionsoperation und nicht über den postoperativen Blutverlust; was aber die Endstrecke einer nicht kontrollierbaren postoperativen Blutung darstellt.

Ein primär limitierender Faktor dieser Studie stellt das monozentrische, retrospektive Design dar. So beobachteten wir im gesamten Studienkollektiv keine Hinweise auf klinisch apparente thrombembolische Komplikationen während des Aufenthalts auf der Kinderintensivstation. Allerdings wurden subklinische thrombembolische Komplikationen nicht explizit untersucht.

Letztendlich konnten wir nur eine begrenzte Anzahl an Gerinnungsparametern analysieren. Eine Analyse der Thrombozytenfunktion und die Analyse von Effekten von anti-Faktor Xa – oder direkten Thrombinantagonisten wurden in dieser Untersuchung nicht durchgeführt. Da diese Substanzen aber zunehmend auch bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern eingesetzt werden (Linder et al. 2020), könnten sie Gegenstand zukünftiger Analysen sein.

6 Ausblick

Zukünftige Untersuchungen könnten darauf abzielen, Thrombozytenfunktion und –dysfunktion als zentrale Komponente der Hämostase spezifischer zu untersuchen. Der Einfluss kardialer Vorerkrankungen auf die prä- und perioperative Thrombozytenfunktion, als auch Veränderungen induziert durch die HLM, stellen interessante Einflussfaktoren dar.

Der auch in der Kinderkardiochirurgie zunehmende Einsatz der sogenannten neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) im Sinne von vermehrten medikamentösen Antifaktor Xa Effekten und den direkten Thrombinantagonisten könnte eine Grundlage für neue Studien darstellen.

Das Phänomen des postoperativen Heparin *rebounds* und die Verlässlichkeit/Messgenauigkeit des Heparinwirkungsmonitorings sind ebenfalls interessante Forschungsfelder.

Postoperativ sollten fokussierte, systematische Analysen der Inzidenz thromboembolischer Komplikationen nach Nutzung von Algorithmen zur Gerinnungsfaktorensubstitution erfolgen, um einen überschießenden/negativen Einfluss zu detektieren und basierend darauf gegebenenfalls Dosisadaptationen durchzuführen.

7 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung weisen ein geringes Patientinnenalter, zyanotische Herzfehler, intraoperative Hypothermie, lange Bypassdauer und hohe Komplexität des chirurgischen Eingriffs als Risikofaktoren für postoperative Nachblutungen nach.

Eine präemptive, algorithmus-basierte Gerinnungstherapie nach CPB ist in einer kinder-kardiochirurgischen Patientinnenkohorte möglich. Der Algorithmus ermöglicht das Erreichen intraoperativ normwertiger POC Gerinnungsparameter ohne additiven Zeit- und Blutverlust, wie er bei einem reaktiven Ansatz zu erwarten wäre.

Ein persistierender Verbrauch von Gerinnungsfaktoren könnte eine zentrale Rolle bei den aufgetretenen postoperativen Nachblutungen darstellen.

Thema zukünftiger Forschung muss es sein, nicht untersuchte Bestandteile des Gerinnungssystems, wie die Thrombozytenfunktion, nach Eingriffen mit CPB bei Kindern zu analysieren. Die Dosierung von Gerinnungskonzentraten (speziell im neonatologischen Bereich) sollte, vor allem in Hinsicht auf die Inzidenz von thrombembolischen Komplikationen prospektiv untersucht werden.

8 Summary

The results of the present study identify young patient age, cyanotic heart defects, intraoperative hypothermia, prolonged bypass time, and high surgical complexity as risk factors for postoperative bleeding.

Implementing a preemptive, algorithm-based coagulation therapy following the weaning off CPB is feasible during pediatric heart surgery. This algorithm facilitates the achievement of intraoperative POC coagulation parameters within the normal range compared to a reactive strategy. Persistent consumption of coagulation factors may play a central role in the occurrence of postoperative bleeding.

Future research should focus on the components of the coagulating system that we have not investigated, such as platelet function after CPB. Furthermore the incidence of thrombembolic complications should be evaluated in prospective studies.

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Algorithmusgestützte Dosierungstabelle für die Gerinnungstherapie post CPB mit angewandten „cut-off-Werten“ für das POC-Monitoring.....	7
Tabelle 2: Demographische Basis- und Prozessparameter beider Subgruppen.....	32
Tabelle 3: Erweiterte Basisparameter	33
Tabelle 4: Durchgeführte Operationen getrennt nach Gruppe A und B	34
Tabelle 5: Revisionsrisikofaktoren im Vergleich mit POCG und Transfusion/Substitution.....	36
Tabelle 6: Präoperativ erhobene Gerinnungsparameter beider Subgruppen	38
Tabelle 7: POC Zielparameter des Algorithmus, intraoperativ nicht erreicht.....	39
Tabelle 8: Gruppenunterschiede intra- und postoperativ verabreichter Blutprodukte..	41
Tabelle 9: Postoperative, konventionell analysierte Gerinnungsparameter.....	43
Tabelle 10: AUC Werte zur Datenvalidierung zur Vorhersage einer Revision.....	44

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Intraoperativer, zielgerichteter Gerinnungsalgorithmus bei pädiatrischen Patientinnen mit CPB-abhängiger Operation.....	6
Abbildung 2: POC-Gerät ROTEM® delta	9
Abbildung 3: Technik der Rotationsthrombelastometrie	9
Abbildung 4: ROTEM® Temogramm und Referenzwerte	10
Abbildung 5: Schematisierte Darstellung der Gerinnungskaskade; adaptiert aus „Physiologie des Menschen“ Springer-Heidelberg	12
Abbildung 6: Rotem® Referenzwerte und Interpretationshilfe.....	15
Abbildung 7: Rotem® Entscheidungsbaum	16
Abbildung 8: Hemochron® signature elite	17
Abbildung 9: Hemochron® signature elite Messküvette.....	18
Abbildung 10: Flussdiagramm der Studienpatientinnen	31
Abbildung 11: Fibrinogenwerte 12 Stunden post OP.....	42
Abbildung 12: Dilutionseffekt durch priming der Herzlungenmaschine (modifiziert nach Sniecinski und Chandler 2011)	47
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen CPB, Antikoagulation, Blutung und Thrombose (modifiziert nach Gruendwald et al.).....	49

10 Abkürzungen

ACT	- aktivierte Gerinnungszeit
aPPT	- aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASD	- atrialer Septumdefekt
AT III	- Antithrombin III
AUC	- <i>area under the curve</i>
BCPC	- bidirektionale cavo pulmonale Konnektion
CFT	- <i>clot formation time</i>
CI	- Konfidenzintervall
CPB	- Kardiopulmonaler Bypass
CT	- <i>clotting time</i>
DMSO	- Dimethylsulfoxid
ECMO	- extrakorporale Membranoxigenation
FFP	- <i>fresh frozen plasma</i>
FK	- Fibrinogenkonzentrat
FXIII	- Faktor XIII
GvHD	- <i>graft versus host disease</i>
Hb	- Hämoglobin
HEPES	- 2-(2-Hydroxyethyl)-1-piperaziny)-ethansulfonsäure
HLM	- Herzlungenmaschine
HTX	- Herztransplantation
IE	- Internationale Einheit
INR	- <i>international normalized ratio</i>
KG	- Körpergewicht
KKT	- Körperkerntemperatur
LPA	- linke Pulmonalarterie
MAPCAS	- wesentliche aortopulmonale Kollateralarterien
MCF	- <i>maximum clot firmness</i>

ML	- <i>maximum lysis</i>
MTHFR	- Methylentetrahydrofolatreduktase
NIRS	- Nahinfrarotspektroskopie
NOAK	- Neue orale Antikoagulanzen
OR	- <i>odds ratio</i>
PAB	- Pulmonalarterienbanding
PAPVR	- partielle anomale Pulmonalvenenumkehr
PICU	- pädiatrische Intensivstation
POC	- <i>point of care</i>
PPSB	- Prothrombinkomplexkonzentrat
PTZ	- Prothrombinzeit
RACHS	- <i>risk adjustment for congenital heart surgery</i>
rFVIIa	- rekombinanter Faktor VIIa
ROC	- <i>receiver operator characteristics</i>
ROTEM	- Rotationsthrombelastometrie
RVOT	- Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RV-PA	- Rechter Ventrikel zur Pulmonalarterie
TACO	- Transfusionsassoziierte Volumenüberladung des Kreislaufs
TCPC	- totale cavopulmonale Verbindung
TEG	- Thrombelastographie
TK	- Thrombozytenkonzentrat
TOF	- Fallot'sche Transposition
TRALI	- Transfusionsassoziierte akute Lungenverletzung
TXA	- Tranexamsäure
VACTERL	- <i>vertebral defects–anal atresia–cardiac defects–tracheo-esophageal fistula–renal anomalies–limb abnormalities</i>
VEA	- <i>viscoelastic assay</i>
VSD	- Ventrikulärer Septumdefekt

Literaturverzeichnis

Addonizio, V. P.; Smith, J. B.; Strauss, J. F.; Colman, R. W.; Edmunds, L. H. (1980): Thromboxane synthesis and platelet secretion during cardiopulmonary bypass with bubble oxygenator. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 79 (1), S. 91–96.

André, Simone: Essener Runde de Faltkarte.

Andropoulos, Dean B.; Fraser, Charles D. (2016): Antithrombin levels during pediatric cardiopulmonary bypass: Key to changing a decades-old paradigm for anticoagulation? In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 151 (2), S. 305–306. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.042.

Atzil, Shir; Arad, Michal; Glasner, Ariella; Abiri, Noa; Avraham, Roi; Greenfeld, Keren et al. (2008): Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes. In: *Anesthesiology* 109 (6), S. 989–997. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31818ddb72.

Beguin, Y. (1999): Erythropoietin and platelet production. In: *Haematologica* 84 (6), S. 541–547.

Bercovitz, Rachel S.; Shewmake, Allison C.; Newman, Debra K.; Niebler, Robert A.; Scott, John P.; Stuth, Eckehard et al. (2018): Validation of a definition of excessive postoperative bleeding in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 155 (5), 2112-2124.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.12.038.

Bhargava, M.; Sanyal, S. K.; Thapar, M. K.; Kumar, S.; Hooja, V. (1976): Impairment of platelet adhesiveness and platelet factor 3 activity in cyanotic congenital heart disease. In: *Acta haematologica* 55 (4), S. 216–223. DOI: 10.1159/000208017.

Bhat, Sunil; Yadav, Satya Prakash; Anjan, Madasu; Dinand, Veronique; Sachdeva, Anupam (2011): Recombinant activated factor VII usage in life threatening hemorrhage: a pediatric experience. In: *Indian journal of pediatrics* 78 (8), S. 961–968. DOI: 10.1007/s12098-011-0364-6.

Bianchi, Paolo; Beccaris, Camilla; Norbert, Martina; Dunlop, Bradley; Ranucci, Marco (2020): Use of Coagulation Point-of-Care Tests in the Management of Anticoagulation

and Bleeding in Pediatric Cardiac Surgery: A Systematic Review. In: *Anesthesia and analgesia* 130 (6), S. 1594–1604. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004563.

Boer, C.; Meesters, M. I.; Veerhoek, D.; Vonk, A. B. A. (2018): Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. In: *British journal of anaesthesia* 120 (5), S. 914–927. DOI: 10.1016/j.bja.2018.01.023.

Bolliger, D.; Szlam, F.; Molinaro, R. J.; Rahe-Meyer, N.; Levy, J. H.; Tanaka, K. A. (2009): Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. In: *British journal of anaesthesia* 102 (6), S. 793–799. DOI: 10.1093/bja/aep098.

Brodsky, I.; Gill, D. N.; Lusch, C. J. (1969): Fibrinolysis in congenital heart disease. Preoperative treatment with epsilon-aminocaproic acid. In: *American journal of clinical pathology* 51 (1), S. 51–57. DOI: 10.1093/ajcp/51.1.51.

Brown, Ashley C.; Hannan, Riley T.; Timmins, Lucas H.; Fernandez, Janet D.; Barker, Thomas H.; Guzzetta, Nina A. (2016): Fibrin Network Changes in Neonates after Cardiopulmonary Bypass. In: *Anesthesiology* 124 (5), S. 1021–1031. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001058.

Brunson, M. E.; Alexander, J. W. (1990): Mechanisms of transfusion-induced immunosuppression. In: *Transfusion* 30 (7), S. 651–658. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1990.30790385527.x.

Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie. Online verfügbar unter https://www.wbbaek.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf, zuletzt geprüft am 02.01.2025.

Busack, Christopher; Rana, Md Sohel; Beidas, Yousef; Almirante, Juan Miguel; Deutsch, Nina; Matisoff, Andrew (2023): Intraoperative blood product transfusion in pediatric cardiac surgery patients: A retrospective review of adverse outcomes. In: *Paediatric anaesthesia* 33 (5), S. 387–397. DOI: 10.1111/pan.14637.

Carroll, Rachel B.; Zaki, Hania; McCracken, Courtney; Figueroa, Janet; Guzzetta, Nina A. (2020): Use of Factor VIIa and Anti-inhibitor Coagulant Complex in Pediatric Cardiac Surgery Patients. In: *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics* :

JPPT : the official journal of PPAG 25 (6), S. 540–546. DOI: 10.5863/1551-6776-25.6.540.

Chan, A. K.; Leaker, M.; Burrows, F. A.; Williams, W. G.; Gruenwald, C. E.; Whyte, L. et al. (1997): Coagulation and fibrinolytic profile of paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. In: *Thrombosis and haemostasis* 77 (2), S. 270–277.

Chandler, Wayne L.; Velan, Tomas (2003): Secretion of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 during cardiopulmonary bypass. In: *Thrombosis research* 112 (3), S. 185–192. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.11.006.

Chin, Vannessa M.; Holland, Marie-Laure Laskine; Parker, Marlee M.; Holtby, Helen M.; O'Leary, James D. (2016): Antithrombin activity and heparin response in neonates and infants undergoing congenital cardiac surgery: a retrospective cohort study. In: *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 63 (1), S. 38–45. DOI: 10.1007/s12630-015-0500-2.

Colin-Bracamontes, Ignacio; Pérez-Calatayud, Ángel Augusto; Carrillo-Esper, Raúl; Rodríguez-Ayala, Ernesto; Padilla-Molina, Misaël; Posadas-Nava, Alejandro et al. (2020): Observational Safety Study of Clottafact® Fibrinogen Concentrate: Real-World Data in Mexico. In: *Clinical drug investigation* 40 (5), S. 485–491. DOI: 10.1007/s40261-020-00906-6.

Dennhardt, Nils; Sümpelmann, Robert; Horke, Alexander; Keil, Oliver; Nickel, Katja; Heiderich, Sebastian et al. (2020): Prevention of postoperative bleeding after complex pediatric cardiac surgery by early administration of fibrinogen, prothrombin complex and platelets: a prospective observational study. In: *BMC anesthesiology* 20 (1), S. 302. DOI: 10.1186/s12871-020-01217-1.

Dennis, L. H.; Stewart, J. L.; Conrad, M. E. (1967): Heparin treatment of haemorrhagic diathesis in cyanotic congenital heart-disease. In: *Lancet (London, England)* 1 (7499), S. 1088–1089. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)92655-4.

Despotis, G.; Avidan, M.; Eby, C. (2009): Prediction and management of bleeding in cardiac surgery. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 7 Suppl 1, S. 111–117. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03412.x.

Despotis, G. J.; Gravlee, G.; Filos, K.; Levy, J. (1999): Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques. In: *Anesthesiology* 91 (4), S. 1122–1151. DOI: 10.1097/00000542-199910000-00031.

Dimberg, Axel; Alström, Ulrica; Janiec, Mikael (2019): Re-exploration for bleeding associated with increased incidence of the need for reintervention after coronary artery bypass graft surgery. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 28 (2), S. 214–221. DOI: 10.1093/icvts/ivy245.

Djambas Khayat, Claudia; Lohade, Sunil; D'Souza, Fulton; Shamanur, Latha Gowda; Zekavat, Omid Reza; Kruzhkova, Irina et al. (2021): Efficacy and safety of fibrinogen concentrate for on-demand treatment of bleeding and surgical prophylaxis in paediatric patients with congenital fibrinogen deficiency. In: *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 27 (2), S. 283–292. DOI: 10.1111/hae.14230.

Drotarova, Miroslava; Zolkova, Jana; Belakova, Kristina Maria; Brunclikova, Monika; Skornova, Ingrid; Stasko, Jan; Simurda, Tomas (2023): Basic Principles of Rotational Thromboelastometry (ROTEM®) and the Role of ROTEM-Guided Fibrinogen Replacement Therapy in the Management of Coagulopathies. In: *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 13 (20). DOI: 10.3390/diagnostics13203219.

Durandy, Yves (2015): Use of blood products in pediatric cardiac surgery. In: *Artificial organs* 39 (1), S. 21–27. DOI: 10.1111/aor.12447.

Elassal, Ahmed Abdelrahman; Al-Ebrahim, Khalid Ebrahim; Debis, Ragab Shehata; Ragab, Ehab Sobhy; Faden, Mazen Shamsaldeen; Fatani, Mazin Adel et al. (2021): Re-exploration for bleeding after cardiac surgery: reevaluation of urgency and factors promoting low rate. In: *Journal of Cardiothoracic Surgery* 16 (1), S. 166. DOI: 10.1186/s13019-021-01545-4.

Erdoes, Gabor; Dietrich, Wulf; Stucki, Monika Pia; Merz, Tobias Michael; Angelillo-Scherrer, Anne; Nagler, Michael et al. (2018): Short-term recovery pattern of plasma fibrinogen after cardiac surgery: A prospective observational study. In: *PLoS ONE* 13 (8), e0201647. DOI: 10.1371/journal.pone.0201647.

Fang, Zhe Amy; Bruzdoski, Karen; Kostousov, Vadim; Hui, Shiu-Ki Rocky; Vener, David; Gottlieb, Erin; Teruya, Jun (2020): Low antithrombin levels in neonates and infants undergoing congenital heart surgery result in more red blood cell and plasma

transfusion on cardiopulmonary bypass. In: *Transfusion* 60 (12), S. 2841–2848. DOI: 10.1111/trf.16082.

Faraoni, David (2018): Definition of postoperative bleeding in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: One size doesn't fit all. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 155 (5), S. 2125–2126. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.017.

Faraoni, David; Willems, Ariane; Romlin, Birgitta S.; Belisle, Sylvain; van der Linden, Philippe (2015): Development of a specific algorithm to guide haemostatic therapy in children undergoing cardiac surgery: a single-centre retrospective study. In: *European journal of anaesthesiology* 32 (5), S. 320–329. DOI: 10.1097/EJA.000000000000179.

Fassl, J.; Lurati Buse, G.; Filipovic, M.; Reuthebuch, O.; Hampl, K.; Seeberger, M. D.; Bolliger, D. (2015): Perioperative administration of fibrinogen does not increase adverse cardiac and thromboembolic events after cardiac surgery. In: *British journal of anaesthesia* 114 (2), S. 225–234. DOI: 10.1093/bja/aeu364.

Galeone, Antonella; Rotunno, Crescenza; Guida, Pietro; Bisceglie, Assunta; Rubino, Giovanni; Schinosa, Luigi de Luca Tupputi; Paparella, Domenico (2013): Monitoring incomplete heparin reversal and heparin rebound after cardiac surgery. In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 27 (5), S. 853–858. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.10.020.

Gautam, Nischal K.; Pierre, James; Edmonds, Kayla; Pawelek, Olga; Griffin, Evelyn; Xu, Zhang et al. (2020): Transfusing Platelets During Bypass Rewarming in Neonates Improves Postoperative Outcomes: A Randomized Controlled Trial. In: *World journal for pediatric & congenital heart surgery* 11 (1), S. 71–76. DOI: 10.1177/2150135119888155.

Görlinger, Klaus; Dirkmann, Daniel; Hanke, Alexander A. (2013): Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. In: *Current opinion in anaesthesiology* 26 (2), S. 230–243. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32835ddca6.

Görlinger, Klaus; Dirkmann, Daniel; Hanke, Alexander A.; Kamler, Markus; Kottenberg, Eva; Thielmann, Matthias et al. (2011): First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective,

single-center cohort study. In: *Anesthesiology* 115 (6), S. 1179–1191. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823497dd.

Gross, S.; Keefer, V.; Liebman, J. (1968): The platelets in cyanotic congenital heart disease. In: *Pediatrics* 42 (4), S. 651–658.

Gruenwald, Colleen E.; Manlhiot, Cedric; Crawford-Lean, Lynn; Foreman, Celeste; Brandão, Leonardo R.; McCrindle, Brian W. et al. (2010): Management and monitoring of anticoagulation for children undergoing cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. In: *The Journal of Extra-corporeal Technology* 42 (1), S. 9–19.

Guzzetta, Nina A.; Allen, Nadine N.; Wilson, Elizabeth C.; Foster, Gregory S.; Ehrlich, Alexandra C.; Miller, Bruce E. (2015): Excessive postoperative bleeding and outcomes in neonates undergoing cardiopulmonary bypass. In: *Anesthesia and analgesia* 120 (2), S. 405–410. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000531.

Guzzetta, Nina A.; Miller, Bruce E.; Todd, Kathy; Szlam, Fania; Moore, Renee H.; Tosone, Steven R. (2005): An evaluation of the effects of a standard heparin dose on thrombin inhibition during cardiopulmonary bypass in neonates. In: *Anesthesia & Analgesia* 100 (5), S. 1276–1282. DOI: 10.1213/01.ANE.0000149590.59294.3A.

Haas, T.; Spielmann, N.; Mauch, J.; Madjdpour, C.; Speer, O.; Schmugge, M.; Weiss, M. (2012): Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. In: *British journal of anaesthesia* 108 (1), S. 36–41. DOI: 10.1093/bja/aer342.

Hans, Gregory A.; Besser, Martin W. (2016): The place of viscoelastic testing in clinical practice. In: *British journal of haematology* 173 (1), S. 37–48. DOI: 10.1111/bjh.13930.

Hanslik, Andreas; Kitzmüller, Erwin; Tran, Ulrich S.; Thom, Katharina; Karapetian, Hratch; Prutsch, Nicole et al. (2015): Monitoring unfractionated heparin in children: a parallel-cohort randomized controlled trial comparing 2 dose protocols. In: *Blood* 126 (18), S. 2091–2097. DOI: 10.1182/blood-2015-06-651661.

HARTERT, H. (1948): Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie; einem neuen Untersuchungs verfahren. In: *Klinische Wochenschrift* 26 (37-38), S. 577–583. DOI: 10.1007/BF01697545.

Hartmann, Jan; Murphy, Matthew; Dias, Joao D. (2020): Viscoelastic Hemostatic Assays: Moving from the Laboratory to the Site of Care-A Review of Established and Emerging Technologies. In: *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 10 (2). DOI: 10.3390/diagnostics10020118.

Hattersley, Paul G. (1966): Activated Coagulation Time of Whole Blood. In: *JAMA* 196 (5), S. 436. DOI: 10.1001/jama.1966.03100180108036.

Henriksson, P.; Värendh, G.; Lundström, N. R. (1979): Haemostatic defects in cyanotic congenital heart disease. In: *British heart journal* 41 (1), S. 23–27. DOI: 10.1136/hrt.41.1.23.

Hiwase, Abhiram D.; Ovenden, Christopher D.; Kaukas, Lola M.; Finnis, Mark; Zhang, Zeyu; O'Connor, Stephanie et al. (2024): Can rotational thromboelastometry rapidly identify therapeutic targets in isolated traumatic brain injury? In: *Emergency medicine Australasia : EMA*. DOI: 10.1111/1742-6723.14480.

Höfer, Judith; Fries, Dietmar; Solomon, Cristina; Velik-Salchner, Corinna; Ausserer, Julia (2016): A Snapshot of Coagulopathy After Cardiopulmonary Bypass. In: *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 22 (6), S. 505–511. DOI: 10.1177/1076029616651146.

Jámbor, C.; Bremerich, D.; Moritz, A.; Seifried, E.; Zwissler, B. (2008): Gerinnungsmanagement bei Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation. Klinischer Therapiealgorithmus. In: *Der Anaesthesist* 57 (4), S. 374–381. DOI: 10.1007/s00101-008-1336-8.

Javed, Farrukh; Aleysae, Nabil Abdulrahman; Al-Mahbosh, Abdulmajid Yahya; Zubani, Amal Ali; Atash, Ali Mohammed; Salem, Hanan Bin et al. (2021): Complications After Surgical Repair of Congenital Heart Disease in Infants. An Experience From Tertiary Care Center. In: *Journal of the Saudi Heart Association* 33 (4), S. 271–278. DOI: 10.37616/2212-5043.1267.

Jenkins, Kathy J.; Gauvreau, Kimberlee; Newburger, Jane W.; Spray, Thomas L.; Moller, James H.; Jezzoni, Lisa I. (2002): Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 123 (1), S. 110–118. DOI: 10.1067/mtc.2002.119064.

Jia, Zaishen; Tian, Ganzhong; Ren, Yupeng; Sun, Zhiquan; Lu, Wei; Hou, Xiaotong (2015): Pharmacokinetic model of unfractionated heparin during and after cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. In: *Journal of translational medicine* 13, S. 45. DOI: 10.1186/s12967-015-0404-5.

Johansen, Mathias; Wikkelsø, Anne; Lunde, Jens; Wetterslev, Jørn; Afshari, Arash (2015): Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (7), CD010555. DOI: 10.1002/14651858.CD010555.pub2.

Jooste, Edmund H.; Machovec, Kelly A.; Einhorn, Lisa M.; Ames, Warwick A.; Homi, Hercilia M.; Jaquiss, Robert D. B. et al. (2016): 3-Factor Prothrombin Complex Concentrates in Infants With Refractory Bleeding After Cardiac Surgery. In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 30 (6), S. 1627–1631. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.01.029.

Kang, Y. G.; Martin, D. J.; Marquez, J.; Lewis, J. H.; Bontempo, F. A.; Shaw, B. W. et al. (1985): Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. In: *Anesthesia & Analgesia* 64 (9), S. 888–896.

Karkouti, Keyvan; McCluskey, Stuart A.; Syed, Summer; Pazaratz, Chris; Poonawala, Humara; Crowther, Mark A. (2010): The influence of perioperative coagulation status on postoperative blood loss in complex cardiac surgery: a prospective observational study. In: *Anesthesia and analgesia* 110 (6), S. 1533–1540. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181db7991.

Kern, F. H.; Morana, N. J.; Sears, J. J.; Hickey, P. R. (1992): Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. In: *The Annals of thoracic surgery* 54 (3), S. 541–546. DOI: 10.1016/0003-4975(92)90451-9.

Kindo, Michel; Hoang Minh, Tam; Gerelli, Sébastien; Perrier, Stéphanie; Meyer, Nicolas; Schaeffer, Mickaël et al. (2014): Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. In: *Thrombosis research* 134 (2), S. 360–368. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.008.

Kipps, Alaina K.; Wypij, David; Thiagarajan, Ravi R.; Bacha, Emile A.; Newburger, Jane W. (2011): Blood transfusion is associated with prolonged duration of mechanical

ventilation in infants undergoing reparative cardiac surgery. In: *Pediatric Critical Care Medicine* 12 (1), S. 52–56. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181e30d43.

Korpálová, Barbora; Samoš, Matej; Bolek, Tomáš; Škorňová, Ingrid; Kovář, František; Kubisz, Peter et al. (2018): Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases. In: *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 24 (8), S. 1199–1207. DOI: 10.1177/1076029618790092.

Lazarus, Marc G.; Smul, Thorsten M.; Roewer, Norbert; Kranke, Peter (2014): Herz- und thorakale Gefäßchirurgie - Gerinnungsstörungen: klinische Grundlagen und mechanismenbasierte Therapie. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 49 (1), 50-7; quiz 58. DOI: 10.1055/s-0033-1363913.

Levy, Jerrold H.; Tanaka, Kenichi A. (2003): Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. In: *The Annals of thoracic surgery* 75 (2), S715-S720. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)04701-X.

Linder, Jarrett R.; Andrade, Lauren M.; Giglia, Therese M.; Glatz, Andrew C. (2020): New options for anticoagulation in congenital and pediatric acquired heart disease. In: *Progress in Pediatric Cardiology* 59, S. 101301. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2020.101301.

Ly, Mohamed; Roubertie, François; Belli, Emre; Grollmuss, Oswin; Bui, Minh Thanh; Roussin, Regine et al. (2011): Continuous cerebral perfusion for aortic arch repair: hypothermia versus normothermia. In: *The Annals of thoracic surgery* 92 (3), 942-8; discussion 948. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.006.

Machovec, Kelly A.; Jooste, Edmund H. (2019): Pediatric Transfusion Algorithms: Coming to a Cardiac Operating Room Near You. In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 33 (7), S. 2017–2029. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.12.008.

Manlhiot, Cedric; Menjak, Ines B.; Brandão, Leonardo R.; Gruenwald, Colleen E.; Schwartz, Steven M.; Sivarajan, V. Ben et al. (2011): Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. In: *Circulation* 124 (14), S. 1511–1519. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006304.

Mauer, H. M.; McCue, C. M.; Caul, J.; Still, W. J. (1972): Impairment in platelet aggregation in congenital heart disease. In: *Blood* 40 (2), S. 207–216.

Mikhail, J. (1999): The trauma triad of death: hypothermia, acidosis, and coagulopathy. In: *AACN clinical issues* 10 (1), S. 85–94.

Mumford, Andrew D.; Harris, Jessica; Plummer, Zoe; Lee, Kurtis; Verheyden, Veerle; Reeves, Barnaby C. et al. (2017): Near-patient coagulation testing to predict bleeding after cardiac surgery: a cohort study. In: *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 1 (2), S. 242–251. DOI: 10.1002/rth2.12024.

Munlemvo, Dolly M.; Tobias, Joseph D.; Chenault, Kristin M.; Naguib, Aymen (2022): Prothrombin Complex Concentrates to Treat Coagulation Disturbances: An Overview With a Focus on Use in Infants and Children. In: *Cardiology research* 13 (1), S. 18–26. DOI: 10.14740/cr1342.

Naguib, Aymen N.; Carrillo, Sergio A.; Corridore, Marco; Bigelow, Ameer M.; Walczak, Ashley; Tram, Nguyen K. et al. (2023): A ROTEM-guided algorithm aimed to reduce blood product utilization during neonatal and infant cardiac surgery. In: *The Journal of Extra-corporeal Technology* 55 (2), S. 60–69. DOI: 10.1051/ject/2023017.

Nakayama, Y.; Nakajima, Y.; Tanaka, K. A.; Sessler, D. I.; Maeda, S.; Iida, J. et al. (2015): Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. In: *British journal of anaesthesia* 114 (1), S. 91–102. DOI: 10.1093/bja/aeu339.

Olde Engberink, Rik H. G.; Kuiper, Gerhardus J. A. J. M.; Wetzels, Rick J. H.; Nelemans, Patty J.; Lance, Marcus D.; Beckers, Erik A. M.; Henskens, Yvonne M. C. (2014): Rapid and correct prediction of thrombocytopenia and hypofibrinogenemia with rotational thromboelastometry in cardiac surgery. In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 28 (2), S. 210–216. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.12.004.

Ortmann, Erik; Besser, Martin W.; Sharples, Linda D.; Gerrard, Caroline; Berman, Marius; Jenkins, David P.; Klein, Andrew A. (2015): An exploratory cohort study comparing prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma for the treatment of coagulopathy after complex cardiac surgery. In: *Anesthesia and analgesia* 121 (1), S. 26–33. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000689.

Peterson, J. A.; Maroney, S. A.; Zwifelhofer, W.; Wood, J. P.; Yan, K.; Bercovitz, R. S. et al. (2018): Heparin-protamine balance after neonatal cardiopulmonary bypass surgery. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 16 (10), S. 1973–1983. DOI: 10.1111/jth.14245.

Pöttsch, Bernd; Madiener, Katharina (Hg.) (2002): *Gerinnungskonsil*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Prudovsky, Igor; Kacer, Doreen; Zucco, Victoria Vieira; Palmeri, Monica; Falank, Carlyne; Kramer, Robert et al. (2022): Tranexamic acid: Beyond antifibrinolysis. In: *Transfusion* 62 Suppl 1, S301-S312. DOI: 10.1111/trf.16976.

Rezaie AR, Giri H. (2020): Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. In: *J Thromb Haemost* (18(12)), S. 3142–3153. Online verfügbar unter 10.1111/jth.15052.

Rijpkema, Marije; Vlot, Eline A.; Stehouwer, Marco C.; Bruins, Peter (2023): Does heparin rebound lead to postoperative blood loss in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass? In: *Perfusion*, 2676591231199218. DOI: 10.1177/02676591231199218.

Romlin, B. S.; Söderlund, F.; Wåhlander, H.; Nilsson, B.; Baghaei, F.; Jeppsson, A. (2014): Platelet count and function in paediatric cardiac surgery: a prospective observational study. In: *British journal of anaesthesia* 113 (5), S. 847–854. DOI: 10.1093/bja/aeu194.

Romlin, Birgitta S.; Wåhlander, Håkan; Berggren, Håkan; Synnergren, Mats; Baghaei, Fariba; Nilsson, Krister; Jeppsson, Anders (2011): Intraoperative thromboelastometry is associated with reduced transfusion prevalence in pediatric cardiac surgery. In: *Anesthesia and analgesia* 112 (1), S. 30–36. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181fe4674.

Rosenberg RD. (1975): Actions and interactions of antithrombin and heparin. In: *N Engl J Med*. Jan 16 (16;292(3):146-51). Online verfügbar unter doi: 10.1056/NEJM197501162920307.

Ruetzler, Kurt; Kurz, Andrea (2018): Consequences of perioperative hypothermia. In: *Handbook of clinical neurology* 157, S. 687–697. DOI: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00041-0.

Rugeri, L.; Levrat, A.; David, J. S.; Delecroix, E.; Floccard, B.; Gros, A. et al. (2007): Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation

thrombelastography. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 5 (2), S. 289–295. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02319.x.

Salvin, Joshua W.; Scheurer, Mark A.; Laussen, Peter C.; Wypij, David; Polito, Angelo; Bacha, Emile A. et al. (2011): Blood transfusion after pediatric cardiac surgery is associated with prolonged hospital stay. In: *The Annals of thoracic surgery* 91 (1), S. 204–210. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.07.037.

Savan, V.; Willems, A.; Faraoni, D.; van der Linden, P. (2014): Multivariate model for predicting postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery: a preliminary study. In: *British journal of anaesthesia* 112 (4), S. 708–714. DOI: 10.1093/bja/aet463.

Scott, John P.; Niebler, Robert A.; Stuth, Eckehard A. E.; Newman, Debra K.; Tweddell, James S.; Bercovitz, Rachel S. et al. (2018): Rotational Thromboelastometry Rapidly Predicts Thrombocytopenia and Hypofibrinogenemia During Neonatal Cardiopulmonary Bypass. In: *World journal for pediatric & congenital heart surgery* 9 (4), S. 424–433. DOI: 10.1177/2150135118771318.

Selby, Rita (2020): "TEG talk": expanding clinical roles for thromboelastography and rotational thromboelastometry. In: *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2020 (1), S. 67–75. DOI: 10.1182/hematology.2020000090.

Semple, John W.; Rebetz, Johan; Kapur, Rick (2019): Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. In: *Blood* 133 (17), S. 1840–1853. DOI: 10.1182/blood-2018-10-860809.

Siemens, Kristina; Sangaran, Dilanee P.; Hunt, Beverley J.; Murdoch, Ian A.; Tibby, Shane M. (2018): Strategies for Prevention and Management of Bleeding Following Pediatric Cardiac Surgery on Cardiopulmonary Bypass: A Scoping Review. In: *Pediatric Critical Care Medicine* 19 (1), S. 40–47. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001387.

Singbartl, Günter; Singbartl, Kai (Hg.) (2015): *Transfusionsassoziierte Pharmakotherapie*. Springer-Verlag GmbH. Berlin, Heidelberg: Springer.

Smith, Mark M.; Schroeder, Darrell R.; Nelson, James A.; Mauermann, William J.; Welsby, Ian J.; Pochettino, Alberto et al. (2022): Prothrombin Complex Concentrate vs Plasma for Post-Cardiopulmonary Bypass Coagulopathy and Bleeding: A Randomized

- Clinical Trial. In: *JAMA surgery* 157 (9), S. 757–764. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.2235.
- Sniecinski, Roman M.; Chandler, Wayne L. (2011): Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. In: *Anesthesia and analgesia* 113 (6), S. 1319–1333. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182354b7e.
- Spieß, Bruce D. (2001): Blood transfusion: the silent epidemic. In: *The Annals of thoracic surgery* 72 (5), S1832-S1837. DOI: 10.1016/S0003-4975(01)03259-3.
- Spiezia, Luca; Di Gregorio, Guido; Campello, Elena; Maggiolo, Sara; Bortolussi, Giacomo; Stellin, Giovanni et al. (2017): Predictors of postoperative bleeding in children undergoing cardiopulmonary bypass: A preliminary Italian study. In: *Thrombosis research* 153, S. 85–89. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.03.021.
- Sun, Wenyu; Jeleniowski, Ken; Zhao, Xin; Shen, Peter; Li, Dadong; Hammond, Jonathan A. (2014): Thromboelastography (TEG)-based algorithm reduces blood product utilization in patients undergoing VAD implant. In: *Journal of cardiac surgery* 29 (2), S. 238–243. DOI: 10.1111/jocs.12302.
- Tanaka, Kenichi A.; Egan, Katherine; Szlam, Fania; Ogawa, Satoru; Roback, John D.; Sreeram, Gautam et al. (2014): Transfusion and hematologic variables after fibrinogen or platelet transfusion in valve replacement surgery: preliminary data of purified lyophilized human fibrinogen concentrate versus conventional transfusion. In: *Transfusion* 54 (1), S. 109–118. DOI: 10.1111/trf.12248.
- Timpa, Joseph G.; O'Meara, L. Carlisle; Goldberg, Kellen G.; Phillips, Jay P.; Crawford, Jack H.; Jackson, Kimberly W.; Alten, Jeffrey A. (2016): Implementation of a Multidisciplinary Bleeding and Transfusion Protocol Significantly Decreases Perioperative Blood Product Utilization and Improves Some Bleeding Outcomes. In: *The Journal of Extra-corporeal Technology* 48 (1), S. 11–18.
- van den Akker, Tayler A.; Grimes, Zachary M.; Friedman, Mark T. (2021): Transfusion-Associated Circulatory Overload and Transfusion-Related Acute Lung Injury. In: *American journal of clinical pathology* 156 (4), S. 529–539. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa279.
- Váradi, K.; Negrier, C.; Berntorp, E.; Astermark, J.; Bordet, J-C; Morfini, M. et al. (2003): Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. In:

Journal of thrombosis and haemostasis : *JTH* 1 (11), S. 2374–2380. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00450.x.

Vries, Judith J. de; Veen, Caroline S. B.; Snoek, Charlotte J. M.; Kruip, Marieke J. H. A.; Maat, Moniek P. M. de (2020): FIBTEM clot firmness parameters correlate well with the fibrinogen concentration measured by the Clauss assay in patients and healthy subjects. In: *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 80 (7), S. 600–605. DOI: 10.1080/00365513.2020.1818283.

Waldén, Katarina; Jeppsson, Anders; Nasic, Salmir; Karlsson, Martin (2020): Fibrinogen Concentrate to Cardiac Surgery Patients with Ongoing Bleeding does not Increase the Risk of Thromboembolic Complications or Death. In: *Thrombosis and haemostasis* 120 (3), S. 384–391. DOI: 10.1055/s-0039-3402759.

Waldman, J. D.; Czapek, E. E.; Paul, M. H.; Schwartz, A. D.; Levin, D. L.; Schindler, S. (1975): Shortened platelet survival in cyanotic heart disease. In: *The Journal of pediatrics* 87 (1), S. 77–79. DOI: 10.1016/s0022-3476(75)80073-4.

Weber, Christian Friedrich; Görlinger, Klaus; Meininger, Dirk; Herrmann, Eva; Bingold, Tobias; Moritz, Anton et al. (2012): Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. In: *Anesthesiology* 117 (3), S. 531–547. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318264c644.

Whitney, Gina; Daves, Suanne; Hughes, Alex; Watkins, Scott; Woods, Marcella; Kreger, Michael et al. (2013): Implementation of a transfusion algorithm to reduce blood product utilization in pediatric cardiac surgery. In: *Paediatric anaesthesia* 23 (7), S. 639–646. DOI: 10.1111/pan.12126.

Wikkelsø, Anne; Wetterslev, Jørn; Møller, Ann Merete; Afshari, Arash (2016): Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (8), CD007871. DOI: 10.1002/14651858.CD007871.pub3.

Williams, G. D.; Bratton, S. L.; Riley, E. C.; Ramamoorthy, C. (1998): Association between age and blood loss in children undergoing open heart operations. In: *The Annals of thoracic surgery* 66 (3), 870-5; discussion 875-6. DOI: 10.1016/s0003-4975(98)00600-6.

Wolf, Michael J.; Maher, Kevin O.; Kanter, Kirk R.; Kogon, Brian E.; Guzzetta, Nina A.; Mahle, William T. (2014): Early postoperative bleeding is independently associated with increased surgical mortality in infants after cardiopulmonary bypass. In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 148 (2), 631-6.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.050.

Zajonz TS, Edinger F, Beran R, Sturm N, Yoerueker U, Akintuerk H, Mueller MF. Perioperative Incidence of Acute Renal Failure in Aortic Arch Reconstruction Using Retrograde Selective Lower Body Perfusion in Neonates and Infants. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2025 Mar 21:S1053-0770(25)00251-4. doi: 10.1053/j.jvca.2025.03.028

PMID: 40221235

Anhang

Publikationsverzeichnis

Zajonz T, Edinger F, Hofmann J, Yoerueker U, Akintürk H, Markmann M, Müller M. Evaluation of Point-of-Care-Directed Coagulation Management in Pediatric Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2024 Aug 13. doi: 10.1055/s-0044-1788931. Epub ahead of print. PMID: 39137896.

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten 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 sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Zuvorderst bedanke ich mich von Herzen bei meiner wundervollen Frau und meinen bezaubernden Kindern, welche wieder und wieder für die Klinik und diese Dissertation auf mich verzichtet haben, gleichwohl sie der eigentliche Sinn des Daseins sind.

Sodann danke ich meinen Eltern, ohne die ich nicht an dieser Stelle stünde.

Ohne Freundinnen ist nichts möglich und ohne sehr feine Kolleginnen ebenso wenig.

Es sei meinem Doktorvater Prof. Dr. Matthias Müller für die Möglichkeit, bei ihm zu promovieren herzlichst gedankt.

Schlussendlich danke ich aus tiefstem Herzen meinem Betreuer und Freund Dr. Thomas Zajonz für die großartige Unterstützung und Förderung, die er auf mir unerklärliche Weise zusätzlich in sein Tagespensum integriert hat und hoffe, einen kleinen Anteil zu seiner Habilitation beigetragen zu haben.