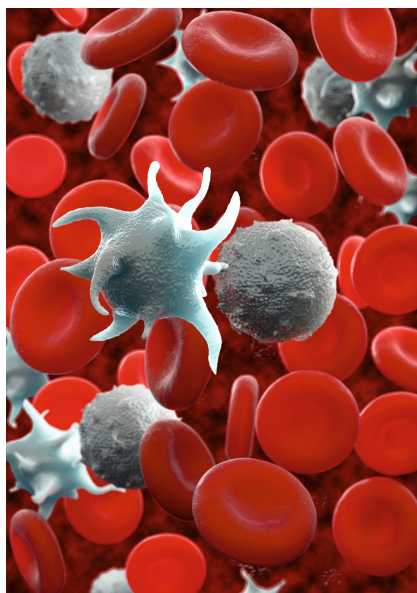


Effektivität verschiedener Gerinnungstests bei Patienten mit mono- und dualer Thrombozytenaggregationshemmung vor Herz-Operation

SUSANNE GLASS



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



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Effektivität verschiedener Gerinnungstests bei
Patienten mit mono- und dualer
Thrombozytenaggregationshemmung vor
Herz-Operation**

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

vorgelegt von

Susanne Glass
aus Potsdam

Gießen 2017

Aus der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Gutachter: Prof. Dr. Böning

Gutachter: PD Dr. Reuner

Tag der Disputation: 07.09.2017

Gewidmet meinem geliebten Großvater,

Gerhard Manfred Arno Bergk

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung und Problematik.....	1
1.2	Hämostase	2
1.2.1	Zelluläre Hämostase	4
1.2.2	Plasmatische Hämostase.....	4
1.2.3	Zellbasiertes Modell der Gerinnung.....	5
1.3	Studienrelevante Gerinnungsfaktoren.....	6
1.3.1	Faktor I.....	6
1.3.2	Faktor XIII	8
1.4	Antikoagulationstherapie.....	9
1.4.1	Thrombozytenaggregationshemmung	10
1.4.2	Direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs).....	15
1.5	Fremdblutprodukte.....	18
1.5.1	Thrombozytenkonzentrat.....	18
1.5.2	Erythrozytenkonzentrat	20
1.5.3	Fresh Frozen Plasma	21
1.5.4	Prothrombinkomplexkonzentrat	22
1.5.5	Fibrinogen	23
1.6	Zielsetzung der Arbeit.....	24
2	Methodik	25
2.1	Studienaufbau	25
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
2.3	Patientenkollektiv.....	26
2.4	Studiendurchführung	26
2.4.1	Untersuchungsgruppen	27
2.4.2	Untersuchungsparameter	27
2.4.3	Untersuchungszeitpunkte.....	27
2.5	Laborchemische Untersuchungen	28
2.5.1	Blutentnahmen.....	28
2.5.2	Probenlogistik	28
2.5.3	Bestimmung des kleinen Blutbildes	28
2.5.4	Bestimmung der Standard-Gerinnungsparameter	28
2.5.5	Bestimmung der Faktor I- und Faktor XIII- Aktivität	29
2.5.6	Bestimmung der Thrombozytenfunktion mittels Multiplate [®] -Analyse.....	29

2.6	Herz-Lungen-Maschine.....	31
2.6.1	Pathophysiologie während extrakorporaler Zirkulation	31
2.6.2	Heparinisierung.....	32
2.6.3	Heparinantagonisierung	33
2.7	Statistische Auswertung.....	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Demographische Daten	34
3.2	Postoperative Komplikationen.....	36
3.3	Nachblutungsmenge innerhalb von 24 Stunden.....	36
3.4	Menge von Fremdblutprodukten während des stationären Aufenthaltes	39
3.5	Non-Responder-Status	42
3.6	Faktor I-Mangel.....	46
3.7	Faktor XIII-Mangel	46
3.8	Postoperativer Abfall der Thrombozytenzahl.....	47
3.9	Postoperative Veränderung der Standard-Gerinnungsparameter	48
3.10	Korrelation von Gerinnungsparametern zwischen singularer und dualer Plättchenaggregationshemmung	49
3.11	Korrelation von medianer Nachblutungsmenge und Fremdblutgabe	49
4	Diskussion.....	50
4.1	Nachblutungsmenge.....	51
4.2	Fremdblutprodukte.....	51
4.3	Non-Responder-Status unter dualer Thrombozytenaggregation	52
4.4	Faktor I	53
4.5	Faktor XIII	54
4.6	Standardgerinnungsparameter	54
4.7	Point-of-Care Gerinnungsdiagnostik	55
5	Limitationen der Studie.....	56
6	Ausblick.....	57
7	Zusammenfassung.....	58
7.1	Zusammenfassung	58
7.2	Summary	60
8	Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme	61
9	Abbildungsverzeichnis.....	64
10	Tabellenverzeichnis	65
11	Literaturverzeichnis (alphabetisch).....	66
12	Anhang.....	79

12.1	Dokumentationsbogen.....	79
12.2	Patienteninformation/Einwilligung	81
13	Publikationen	88
14	Erklärung zur Dissertation.....	89
15	Danksagung	90

1 Einleitung

1.1 Einführung und Problematik

Die Inhibition der Thrombozytenaggregation mit zumeist zwei verschiedenen Präparaten, ist entscheidend für das Überleben von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom und kann das Rezidivrisiko für thrombembolische Ereignisse bei Patienten mit Koronarstents senken. Aus diesem Grund erhalten Patienten, welche zur aortokoronaren Bypass-Operation zugewiesen werden, eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. Bei etwa 20 Prozent der zugewiesenen Patienten wurden im Vorfeld der Zuweisung bereits Koronarstents implantiert. Eine weitere Gruppe von Patienten, ebenfalls etwa 20 Prozent der Patienten vor Bypass-Operationen, werden im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms, das heißt einer instabilen Angina pectoris, eines Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarktes (NSTEMI) oder eines ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarktes (STEMI) der Kardiochirurgie zugewiesen.

Erfahrungsgemäß führt die Therapie mit gerinnungsbeeinflussenden Medikamenten zu vermehrten peri- und postoperativen Blutungen, einer erhöhten Bluttransfusionsrate und einem erhöhtem Risiko von Rethorakotomien nach Herzoperationen. Es besteht die Notwendigkeit, Maßnahmen zur Blutungsvermeidung präventiv vorzunehmen oder im Falle einer Blutungskomplikation eine adäquate Optimierung der Gerinnung durchzuführen. Aus zahlreichen Publikationen ist bekannt, dass bis zu einem Drittel der Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterziehen müssen, im perioperativen Verlauf auf Thrombozytenaggregationshemmer nicht ansprechen („Non-Responder“)⁴. Diese Tatsache ist insofern von Bedeutung, da der Patient im „Non-Responder“-Status zwar kein erhöhtes Blutungsrisiko aufweist, aber gleichzeitig die Offenheit der Bypässe durch einen Mangel an Inhibition der Thrombozytenaggregation gefährdet ist. Ebenfalls ist das Risiko für thrombembolische Ereignisse bei einem Non-Responder-Status erhöht⁶⁵.

Von großer Bedeutung sind also der Gerinnungsstatus sowie die Thrombozytenfunktion der Patienten vor, während und nach Bypass-Operationen. Routinemäßig wird durch die standardisiert verwendeten Labor-Globaltests die Thrombozytenzahl, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) oder das International Normalized Ratio (INR) bestimmt. Hiermit kann jedoch die tatsächliche Funktion der Thrombozyten nicht in ausreichendem Umfang abgebildet werden. Demzufolge wurde geprüft, ob die diagnostische Lücke durch „point-of-care“-Tests zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion und der plasmatischen Gerinnung zu schließen ist und ob die

erhobenen Befunde zu einer Optimierung der peri- und postoperativen Blutungsneigung führen.

Ein weiterer Aspekt war auch die Klärung der Frage, ob die reversiblen Thrombozytenaggregationshemmer, wie zum Beispiel Ticagrelor, auch an frisch transfundierte Thrombozyten binden und somit die Wirksamkeit einer Transfusion Thrombozytenkonzentraten herabgesetzt wird.

1.2 Hämostase

Betrachtet man die Blutgerinnung, gibt es erste wegweisende Überlegungen zur Gerinnung bereits von den griechischen Naturphilosophen¹⁸. Im vierten vorchristlichen Jahrhundert schrieb Hippokrates nieder, dass das Blut von Opfertieren nur solange flüssig bleibe, wie es warm sei. Nach herabgesetzter Temperatur sei es geronnen. Wurden die Tiere angetrieben, so sei das Blut nicht geronnen, denn die Fasern seien „kalt und klebrig“. Die Äußerung ist als der Beginn jener Lehre, die Fibrin als Faserstoff des Blutes bezeichnet, zu sehen. Ab diesem Zeitpunkt vergingen viele Jahre und Jahrhunderte, ohne dass weitere Erkenntnisse gewonnen wurden. Willis konnte im 17. Jahrhundert zeigen, dass Serum vom Gerinnsel aus Fibrin getrennt werden konnte. Bereits 1666 beschrieb Malpighi die fadenartige Struktur der Bestandteile, die das Gerinnsel bilden. Seither ist der Begriff Fibrin etabliert. Hewson konnte 1771 als erster aufzeigen, dass auch nichtzelluläre Bestandteile eine Rolle in der Gerinnung spielen. Des Weiteren beschrieb er, dass das Endothel der Gefäße fähig ist, das Blut liquid zu halten, selbst bei Stase. Buchanan (1845) und Schmidt (1861) entdeckten Thrombin als wegweisendes Ergebnis in der Identifizierung einiger Gerinnungskomponenten. Ein weiterer Meilenstein war die Entdeckung des Fibrinogens, durch Aussalzen von Plasma mit Natriumchlorid, durch Denis im Jahr 1859. Die erhaltene Substanz konnte in löslicher Form zur Gerinnung gebracht werden. Diese Reaktion bewies, dass in der Fraktion des Plasmas eine Fibrin-Vorstufe existent ist, welche als Fibrinogen benannt wurde. Schmidt gelang es zwar durch Alkoholfällung von frischem Serum Thrombinaktivitäten zu gewinnen, aber die Reaktion konnte im Plasma leider nicht reproduziert werden. Folglich wurde angenommen, dass sich Thrombin aus einer inaktiven Vorläuferform im Blutkreislauf befindet und sich erst im Gerinnungsprozess bildet. Dieser inaktive Stoff wurde als Prothrombin bezeichnet. 1950 beobachteten Arthus und Pages, dass calciumbindende Agenzien, mit frischem Blut versetzt, die Gerinnung hemmen. Ergänzend konnte die Reversibilität des Effektes gezeigt werden, durch ein nachträgliches Überangebot an Calcium. Damit wurde angenommen, dass Calciumionen eine wichtige Bedeutung haben. Diese wurden für die Wirkung von Thrombin auf Fibrinogen als nicht mehr notwendig angesehen. Es wurde vielmehr

postuliert, dass Calcium die maßgebende Funktion in der Thrombenbildung ist. Morawitz fasst 1904 die „klassische Gerinnungstheorie“^{12,78,99,100} zusammen, welche zukünftig bestimmend wurde.

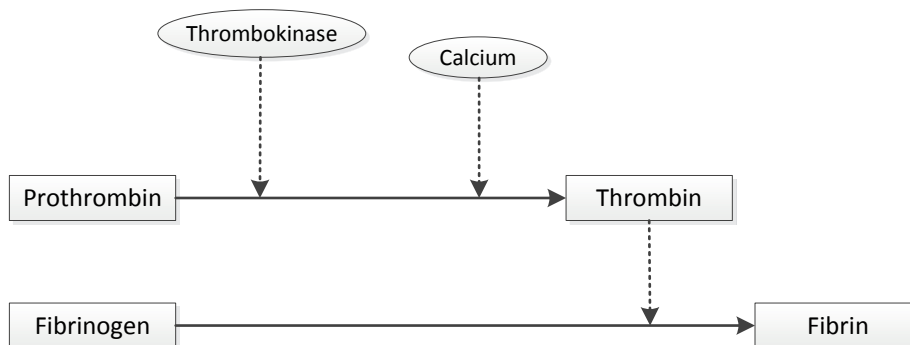


Abbildung 1: Klassische Gerinnungstheorie (modifiziert nach Morawitz, 1904)

Morawitz war der Überzeugung, dass die Anwesenheit von Prothrombin, Calcium und Fibrinogen und das Fehlen von Thromboplastin im Blutkreislauf die Blutviskosität bestimmt. Seiner Annahme nach startet die Gerinnung nach einem Defekt, wobei Thromboplastin in das System eindringt. Richtungsweisend war der Beweis über das Vorhandensein des Prothrombin durch Experimente mit Absorption von Calciumphosphat von Bordet und Delange im frühen 20. Jahrhundert.

Bis in die Gegenwart wurden weitere Faktoren der Gerinnung entdeckt, von denen sich einige Komponenten als Irrtum widerlegen ließen. Die Gerinnungsfaktoren wurden entsprechend ihrer Entdeckung mittels römischen Ziffern durchnummeriert. Faktor IV (Calcium) hat sich in römischer Schreibweise nicht durchgesetzt. Da es sich beim Faktor VI um ein Reaktionsprodukt handelt, wird dieser nicht mehr verwendet⁷⁸.

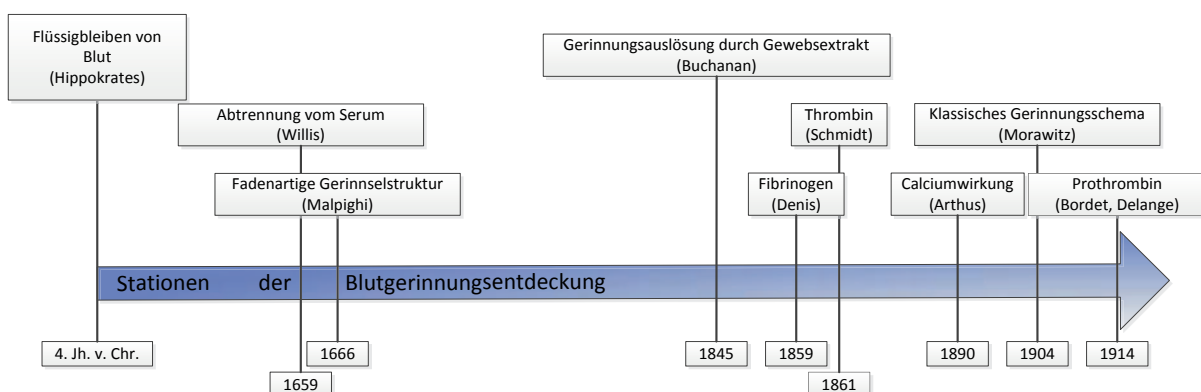


Abbildung 2: Zeitstrahl - Stationen der Blutgerinnung (modifiziert nach Buess, 1960¹⁸)

1.2.1 Zelluläre Hämostase

Das Gerinnungssystem des Menschen besteht aus einem komplexen System ineinander greifender Reaktionskaskaden. Diese lösen Vorgänge im Blutplasma, auf Zelloberflächen und darüber hinaus durch das Ausschütten von Zellinhalten aus. Das menschliche Blut eines Erwachsenen enthält im Normalfall zwischen 150.000 und 400.000 Thrombozyten pro Mikroliter¹¹⁷. Thrombozyten sind flache, unregelmäßig geformte und durchschnittlich etwa 1,4 Mikrometer große Blutzellen, die etwa zehn Tage im Blutkreislauf zirkulieren, bis diese dann vor allem in der Milz, aber auch in der Lunge und in der Leber abgebaut werden. Sie entstehen aus kernhaltigen Stammzellen des Knochenmarks und differenzieren sich unter der Einflussnahme von Thrombopoetin, einem Peptidhormon, zu Megakaryozyten. Durch Abschnürung aus den Riesenzellen entstehen die Thrombozyten⁷⁴. In der Membran dieser zellkernfreien Blutzellen befinden sich diverse Glykoproteine und Membranrezeptoren, welche bei der zellulären Hämostase eine wichtige Rolle spielen⁷. Die Aufgabe der zellulären Hämostase besteht in Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten, sowie der Aktivierung von weiteren Thrombozyten und der Ausbildung eines sogenannten weißen Thrombus. Dies geschieht über die Sekretion von thrombozytenspezifischen Substanzen, über die eine Vasokonstriktion herbeigeführt wird. Damit werden Blutfluss und somit der Blutverlust reduziert⁴.

Einige Inhaltsstoffe der Thrombozytengranula, welche durch ein komplexes Zusammenspiel die Bildung eines weißen Thrombus ermöglichen, sind Serotonin, Thromboxan A₂, Adenosindiphosphat (ADP), Calcium, Fibrinogen, Fibronectin, von-Willebrand-Faktor, verschiedene Wachstumsfaktoren, wie beispielsweise der platelet-derived growth factor (PDGF), der transforming growth factor β (TGF β) und der fibroblast growth factor (FGF) sowie die Gerinnungsfaktoren V und VIII^{4,5}.

1.2.2 Plasmatische Hämostase

Parallel zur zellulären Hämostase, welche einen weißen Thrombus erzeugt, arbeitet das plasmatische Gerinnungssystem mit dem Ziel einen stabilen, roten Thrombus auszubilden. Dieser besteht aus einer Kombination von Thrombozyten, einem Fibrinnetz und darin eingebetteten Erythrozyten⁷³. Die Schlüsselreaktion ist die Umwandlung von im Plasma zirkulierendem Fibrinogen zu Fibrin. Anschließend fügt sich das Fibrin netzwerkartig zusammen und ermöglicht so, dass sich Erythrozyten dort einlagern. Dieses komplexe Konstrukt bewirkt dann letztendlich die Abdichtung der Blutungsquelle. Die Bildung des sogenannten roten Thrombus wird durch Thrombin, einer Protease, katalysiert³. In der plasmatischen Hämostase werden die exogene und endogene Aktivierung als zwei unterschiedliche Aktivierungswege, welche in einer gemeinsamen

Endstrecke münden, unterschieden. Diese Teilkaskaden laufen jedoch niemals isoliert voneinander ab^{3,4}. Die beiden Systeme werden im Ursprung über die Freisetzung des tissue factor ausgelöst, arbeiten parallel und bedingen einander, so dass letztendlich die gemeinsame Endstrecke der Kaskade aktiviert wird (Horn, et al., 2005). Diese Vorstellung der Blutgerinnung war bis zum Jahr 2015 allgemein akzeptiert und Stand der Wissenschaft. In 2015 zeigten Panteleev et al. in ihrer Publikation jedoch, dass das Kaskadenmodell in isolierter Betrachtung nicht mehr den aktuellen Erkenntnissen entspricht. Zusätzlich müsse ein großes Augenmerk auf räumliche Strukturen sowie diffusions- und zellkontrollierte Vorgänge gelegt werden, um die Hämostase in ihrer Gesamtheit zu verstehen. Bis zur abschließenden Etablierung eines neuen Verständnisses von Blutgerinnung seien allerdings noch weitere Forschungsarbeiten erforderlich¹⁰⁶.

Nach der plasmatischen Gerinnung folgt die Wundheilung. Hierbei wachsen Fibroblasten in den roten Thrombus ein und bauen diesen bindegewebig um. Für den Ab- beziehungsweise Umbau der Thromben ist das Plasmin, ein Protein, zuständig, welches durch einen sehr detaillierten Mechanismus aus seiner inaktiven Form, dem Plasminogen, gebildet wird⁴. Die Aktivierung erfolgt vor allem durch die beiden Plasminogen-aktivierenden Agenzien t-PA (tissue type plasminogen Activator) und Urokinase⁷³. Das Plasmin ist in der Lage die kovalenten Bindungen der Fibrinnetze und somit den Thrombus aufzulösen. Bei der Regulation zwischen der Gerinnung und der Fibrinolyse besteht ein sehr gut abgestimmtes Gleichgewicht. Schon kleinste Störungen dieser Balance können zu Komplikationen wie beispielsweise Thrombenbildung oder Blutungen führen, obwohl kein Defekt vorliegt⁴.

Da jedoch bisher kein Gerinnungsmodell diese Prozesse vollständig abbilden konnte, entwickelten Hoffman et al. das neue zellbasierte Blutgerinnungsmodell, um die bisher angenommene Realität abzubilden.

1.2.3 Zellbasiertes Modell der Gerinnung

Dieses Modell stellt die Blutgerinnung in vier Phasen dar.

Zunächst bedarf es der Initiation. Hierbei erfolgt die Fusion und die Aktivierung von Faktor VII (Proconvertin) durch den Gewebefaktor („tissue factor“) auf den Oberflächen subendothelialer Zellen. Nach ausreichender Bildung von Faktor Xa, wird dann Faktor II (Prothrombin) in seine aktive Form, das Thrombin (Faktor IIa), umgewandelt⁷². Die Umwandlung erfolgt über das extrinsische System.

Es schließt sich die Amplifikation an. Die entsprechende Reaktion wird auf den aktivierten Thrombozyten katalysiert. Der Prothrombinaktivator-Komplex besteht aus

dem Faktor Xa (aktivierter Stuart-Prower-Faktor) zusammen mit Faktor V (Proaccelerin), Phospholipiden, Zellmembranen und Calciumionen. Dieser ist in der Lage Prothrombin in Thrombin umzuwandeln. Dieser Effekt wird durch den TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) schnell gehemmt⁷. Nach ausreichender Bildung von Thrombin werden der Christmas-Faktor (Faktor IX) und des Antihämophilen Globulins A (Faktor VIII) in ihre aktiviert und bilden zusammen eine Einheit, um wiederum den Stuart-Prower-Faktor (Faktor X) zu aktivieren. Weiterhin ist Thrombin in der Lage weitere Blutplättchen zu aktivieren, welche weitere Faktoren sezernieren und deren Membranen dann als Matrix für Reaktionen zur Verfügung stehen⁷². Dies wird auch als Thrombinburst bezeichnet und leitet zur Propagation über.

In der Phase der Propagation erfolgt die Entstehung eines festen Fibringerinnsels³² durch die Ausbildung von kovalenten Bindungen zwischen den Fibrinpolymeren^{103,143}. Diese kovalenten Bindungen sind durch Quervernetzungen charakterisiert. Die Formation ist erst durch den fibrinstabilisierenden Faktor (Faktor XIII) möglich, welcher wiederum der Aktivierung durch Thrombin bedarf¹⁰.

In der Stabilisierung wird das Gerinnsel konsolidiert. Klinisch bedeutsam sind hierbei die Zahl und Funktion der Thrombozyten sowie eine genügende Polymerisierung des Fibrins in Anwesenheit von Faktor XIII. Diese Faktoren bedarf es für die Retraktion des Gerinnsels¹⁰.

1.3 Studienrelevante Gerinnungsfaktoren

In der Studie sind laborchemisch zwei Gerinnungsfaktoren bestimmt worden. Hierbei handelt es sich um die Faktoren I und XIII der Gerinnungskaskade. Nachfolgend werden die wissenschaftlichen Grundlagen beider Faktoren im Detail vorgestellt.

1.3.1 Faktor I

Durch Hammarsten konnte 1876 aus dem Blutplasma von Pferden erstmals Fibrinogen isoliert werden. Bereits 17 Jahre zuvor vermutete Deni de Commercy eine inaktive Vorstufe von Fibrin, die er unter dem Begriff Fibrinogen etablierte. Menschliches Fibrinogen wurde in größeren Mengen erst 1946 durch Cohn et al. Isoliert^{27,141}.

Bei Fibrinogen handelt es sich um einen Proteinkomplex, welcher als Hexamer vorliegt. Es besteht aus den Untereinheiten α , β und γ , welche jeweils doppelt vorliegen und über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind.

Fibrinogen, welches sich unter anderem in den α -Granula der Thrombozyten befindet, bildet die Ausgangssubstanz für die Herstellung eines Thrombus. Nach der Synthese in der Leber wird es von dort in den Blutkreislauf sezerniert und liegt damit ständig im Blut

gelöst vor. Es ist der Gerinnungsfaktor mit der höchsten Konzentration im Blut. Der Normalwert für gesunde Erwachsene beträgt 200 bis 400 Milligramm pro Deziliter oder zwei bis vier Gramm pro Liter²⁶. Faktor I bindet an spezifische Rezeptorbindungsstellen auf der Oberfläche von Thrombozyten. Bei einer Irritation erfolgt die Auslösung eines kaskadenartig, mehrfach rückgekoppelten Mechanismus an der Oberfläche aktivierter Thrombozyten. Infolgedessen werden im Plasma existierende Prokoagulanzen aktiviert. Die Endstrecke dieses Mechanismus stellt die Bildung von Thrombin dar. Thrombin ist in der Lage die D-Domänen des Hexamers freizusetzen. Durch Polymerisation der Fibrinmonomere entstehen zunächst nicht kovalente Bindungen. Der stabile Thrombus entsteht jedoch erst durch weitere kovalente Quervernetzung mittels Faktor XIIIa¹⁰⁷.

Die Thrombozytenaktivierung durch einen Trigger führt unter anderem zu einer Konformationsänderung des Rezeptors Integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$, der dadurch in der Lage ist Fibrinogen hochaffin zu binden. Daraus resultiert eine Quervernetzung der Thrombozyten unter der Einwirkung von Fibrinogen. Die einzelnen Mechanismen sind jedoch störanfällig. Durch Mutationen in den Fibrinogen-Genen ist ein Fibrinogenmangel durchaus möglich. Als weitere Störfaktoren sind beispielsweise ein großer Blutverlust, das Vorliegen einer Sepsis oder auch perioperative Einflüsse anzusehen¹⁰⁷.

Der therapeutische Einsatz von Fibrinogen ist durch verschiedene Präparate möglich. Die Anwendungsgebiete erstrecken sich auf die Behandlung und die Prävention von kongenitalen und erworbenen hämorrhagischen Diathesen. In der nachfolgenden Tabelle werden die Indikationen dargestellt.

Mögliche Ursachen	Krankheitsbilder
Verbrauch	Disseminierte intravasale Gerinnung/ Verbrauchskoagulopathie
	Geburtshilfliche Komplikationen
	Hämolyse
	Alle Schockformen
	Akute Leukämie
	Giftschlangen-Bisse
Synthesestörung	Leberschaden/Leberparenchymdefekte
	Asparaginase-Therapie
	Angeborener Mangel
Verlust	Massiver Blutverlust (Polytrauma, etc.)
	Ausgedehnte Wundflächen (Verbrennungen)

Hyperfibrinolyse	Operationen, Verletzungen oder Tumoren an Organen mit hohem Gehalt an Fibrinolyse-Aktivatoren (beispielsweise: Herz, Pankreas, Uterus, Lunge, Prostata)
	Fibrinolyse-Therapie
	Leberzirrhose/Lebertransplantation
Mangel an gerinnbarem Fibrinogen	Dysfibrinogenämie
	Afibrinogenämie

Tabelle 1: Ursachen und Krankheitsbeispiele eines Fibrinogen-Mangels²⁶

1.3.2 Faktor XIII

Laki und Lóránd, zwei ungarische Forscher, publizierten 1948, dass gereinigtes Fibrinogen in Kombination mit gereinigtem Thrombin ein Gerinnsel bildet. Die Besonderheit an diesem Gerinnsel war, dass es sich, im Gegensatz zu einem Gerinnsel, welches im Blutplasma entsteht, in 60-prozentigem Harnstoff auflösen ließ. Erst durch Zusatz von Calciumionen und einer thermolabilen Serumkomponente konnte ein unlösliches Gerinnsel hergestellt werden. Demnach wurde das Enzym, genauer bezeichnet eine Transglutaminase, nach seinen Entdeckern als Laki-Lóránd-Faktor oder auch nach seiner Funktion als Fibrin-stabilisierender Faktor benannt. Erst 1963, nach Erkennen der klinischen Bedeutung, wurde der Gerinnungsfaktor in „Faktor XIII“ umbenannt⁹⁰.

Der Laki-Lóránd-Faktor ist als Gerinnungsfaktor Teil der Hämostase. Dieser setzt sich aus zwei Untereinheiten A und B, die jeweils doppelt vorliegen, zusammen. Faktor XIII-A wird im Knochenmark gebildet, währenddessen Faktor XIII-B in Hepatozyten synthetisiert wird. Durch seine biochemische Ultrastruktur zeichnet sich der Gerinnungsfaktor neben seiner gerinnselstabilisierenden Funktion auch für die Bindung von α_2 -Plasmininhibitor an die Fibrinketten aus und erhöht somit die Fibrinolyseresistenz. Ebenfalls von Bedeutung ist die feste Anbindung des Gerinnsels an die Gefäßwand durch Quervernetzung, welche durch Fibrin mit Fibronectin, ein Heterodimer, welches in der Leber synthetisiert wird, sowie Fibrin mit von-Willebrand-Faktor, von-Willebrand-Faktor mit Kollagen und Vinkulin mit Fibrin entsteht^{10,101}. Ein stabiler Thrombus kommt jedoch erst durch weitere kovalente Quervernetzung mittels dem aktivierten Faktor XIII zustande.

Ein kongenitaler Mangel an Faktor XIII ist äußerst selten und hat eine starke Blutungsneigung zur Folge. Die angeborenen Mangelzustände beruhen auf verschiedenen autosomal-dominanten Mutationsformen der Chromosomen 1 und 6. Erworbene Faktorenmängel sind dagegen häufiger und führen ebenfalls zu einem

erhöhten Blutungsrisiko. Diese können beispielsweise durch einen hohen Blutverlust im Rahmen von Operationen oder Traumata sowie in geburtshilflichen Situationen auftreten¹⁹.

In der klinischen Anwendung kommen auch hier, um einen Mangel auszugleichen, verschiedene Präparate zum Einsatz. Hierbei richten sich die therapeutische Dauer und die Dosierung nach der Wirksamkeit. Die Substitution erfolgt intravenös und wird in Abhängigkeit zu Körpergewicht, dem klinischen Zustand des Patienten und den laborchemischen Parametern durchgeführt. Die Substitutionsindikationen sind gleichermaßen für Kinder und Erwachsene mit angeborenem und erworbenem Faktor-XIII-Mangel, bei hämorrhagischen Diathesen sowie zur supportiven Therapie bei Wundheilungsstörungen, insbesondere bei Ulcus cruris, nach Traumata und nach umfangreichen operativen Versorgungen zugelassen⁴⁴.

1.4 Antikoagulationstherapie

Eine Antikoagulationstherapie wird umgangssprachlich als Blutverdünnung bezeichnet. Es ist jedoch notwendig die im Volksmund verwendeten Blutverdünner in Gruppen einzuteilen und somit deren Wirkprofil zu betrachten. Allgemein kann eine Einteilung in direkte und indirekte Antikoagulanzen erfolgen. In die Gruppe der direkten Antikoagulanzen sind jene Substanzen einzuordnen, die entweder einen Cofaktor zur Inhibition der Gerinnung benötigen oder die Synthese der Gerinnungsfaktoren hemmen. Dazu zählen typischerweise das Hirudin, ein Polypeptid, bestehend aus 65 Aminosäuren¹³¹, welches in der Schulmedizin und in der Naturheilkunde eingesetzt wird. Außerdem die Gruppe der direkten oralen Antikoagulanzen wie beispielsweise das Apixaban, das Dabigatran oder das Rivaroxaban. Zu den indirekten Inhibitoren der Gerinnung gehören klassischerweise die Vitamin-K-Antagonisten und die Heparine. Davon abzugrenzen sind die Thrombozytenaggregationshemmer, deren Wirkungsweise auf einer beabsichtigten Dysfunktion der Blutplättchen basiert. Die Indikationen einer Therapie, die in das Gerinnungssystem eingreifen, sind mannigfaltig. Dafür ist es notwendig die Unterschiede arterieller und venöser Thromben hervorzuheben. Zur Bildung arterieller Thromben kommt es in erster Linie durch die Anlagerung von Thrombozyten an Gefäßwanddefekten. Diese Anlagerung wird durch den vWF beeinflusst, welcher zwei wesentliche Funktionen innehat. Zum einen dient er dem Faktor VIII als Transportprotein und schützt diesen dabei vor einem vorzeitigen enzymatischen Abbau. Zum anderen wird die Plättchenadhäsion über den vWF vermittelt, dabei ist die Strömungsgeschwindigkeit von Bedeutung. Unter physiologischen Strömungsgeschwindigkeiten ist die räumliche Struktur des vWF geknäuel, sodass die Thrombozyten über den Gplb-Rezeptor keine

Bindungsmöglichkeiten haben. Erhöhen sich die Scherkräfte, erfolgt eine Konformationsänderung des vWF, so dass die Adhäsion mit den Plättchen über den GpIb-Rezeptor möglich ist. Diese Strukturveränderung ist scherkräfteabhängig und reversibel¹³⁵. Im Gegensatz hierzu sind Stase und Strömungsbehinderung die Hauptursache für eine Thrombusbildung im venösen System⁹⁴.

1.4.1 Thrombozytenaggregationshemmung

Für eine Gerinnungshemmung im arteriellen Gefäßschenkel finden vor allem jene Substanzen Anwendung, welche die Thrombozytenaggregation hemmen. Die Beeinflussung der Thrombozytenfunktion ist über verschiedene Mechanismen möglich. Die unterschiedlichen Angriffspunkte der jeweiligen Substanzen basieren auf den Oberflächenrezeptoren der Thrombozyten.

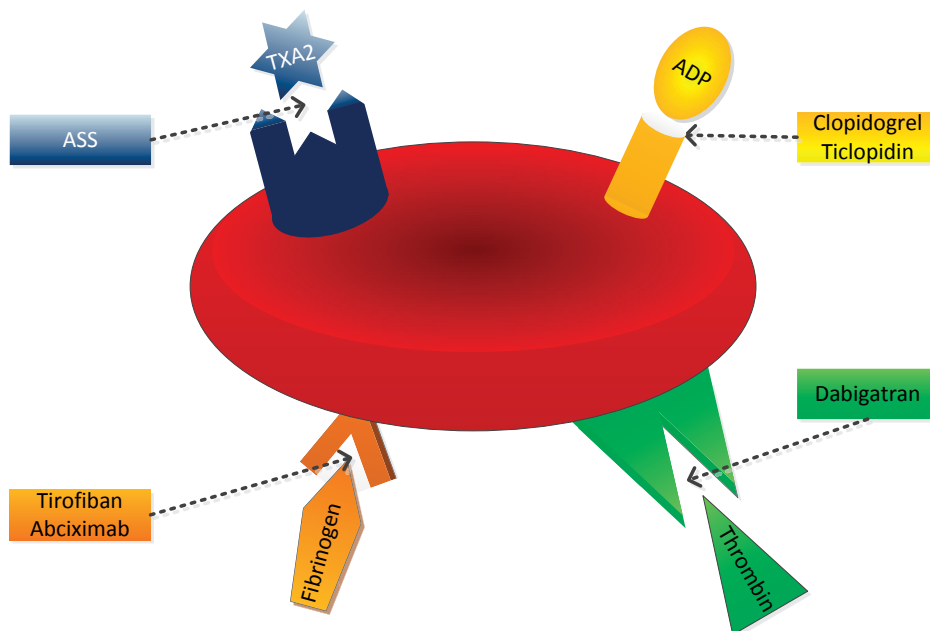


Abbildung 3: vereinfachte Darstellung eines Thrombozyten (basierend auf Schafer, A, 1996¹¹²)

1.4.1.1 Acetylsalicylsäure

Die Acetylsalicylsäure (ASS) gilt als wichtiger Vertreter der Cyclooxygenaseinhibitoren, wobei die Cyclooxygenase 1 durch den Wirkstoff in höherem Maße als die Cyclooxygenase 2 beeinflusst wird.

Als antipyretisches und analgetisches Mittel wurde bereits in der Antike die Weidenrinde eingesetzt. Die Bitterstoffe der Weidenrinde galten schon zu Zeiten von Hippokrates und Galen als hilfreich bei fieberhaften Beschwerden¹¹⁹. Aus ihnen wurde in der Mitte des 19. Jahrhunderts das Salicin, ein Glykosid des Salicylalkohols, isoliert. Kurze Zeit

später gelang die Oxidation des Salicylkohols zur Salicylsäure, die ihre klinische Bedeutung fand. Felix Hoffmann, einem Bayer-Chemiker, gelang es am 10. Oktober 1897 die Acetylsalicylsäure in reiner Form zu synthetisieren und 1899 Aspirin® als Name des Arzneistoffes einzuführen^{76,88}. Entgegen der langjährigen Annahme, Hoffmann habe dies in Eigenregie durchgeführt, konnte inzwischen glaubhaft dargelegt werden, dass Hoffmann nicht eigenständig geforscht, sondern lediglich auf Anweisung von Arthur Eichengrün gehandelt hatte¹²⁴. Der genaue Wirkmechanismus konnte jedoch erst in den siebziger Jahren des 19. Jahrhunderts durch Professor John Robert Vane, einem britischen Pharmakologen, und seinen Mitarbeitern entdeckt werden. Dafür wurde er 1982 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet¹⁴⁷.

Neben der analgetischen und antipyretischen Wirkung, zeichnet sich ASS dadurch aus, dass es in die Thromboxan A₂-Synthese eingreift. Der Wirkmechanismus ist gekennzeichnet durch die irreversible Cyclooxygenase-Hemmung durch Acetylierung, infolgedessen es zu einem Stillstand der Thromboxan A₂-Synthese kommt. Dieser besteht für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten, die in etwa eine Woche beträgt. Demzufolge ist mit einer protrahierten Dysfunktion der Thrombozytenaggregation zu rechnen. Die Acetylsalicylsäure als ein Vertreter der nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID), bewirkt infolge der Inhibition der Cyclooxygenase des Weiteren eine Reduktion der Prostaglandinsynthese, da die Cyclooxygenase das Schlüsselenzym für die Prostaglandinsynthese aus der Arachidonsäure darstellt. Für das vaskuläre System sind Thromboxan und Prostacyclin von besonderer Bedeutung⁷. Die klinischen Effekte sind aus dem Wirkmechanismus abzuleiten und dosisabhängig. Zusammenfassend sind sämtliche auftretenden Nebenwirkungen durch den Mangel physiologisch-protektiver Prostaglandine, der Mehrproduktion von Leukotrienen durch die Lipoxygenase sowie durch die COX₁-abhängige Prostaglandinmehrsynthese bei einer selektiven COX₂-Hemmung zu erklären¹³². Wirkungen und Nebenwirkungen bei Einflussnahme auf Prostaglandin- und Leukotrienstoffwechsel sind nachfolgend dargestellt.

- Übelkeit und Erbrechen, welche besonders bei direkter Magenschleimhautreizung bei oraler Applikation von Säureantiphlogistika zeigt
- Hemmung der Thrombozytenaggregation, welche reversibel bei allen Säureantiphlogistika und irreversible bei Acetylsalicylsäure ist
- Magen- und Duodenalulzera durch eine Verminderung der mukosalen Durchblutung, Schleim- sowie HCO₃⁻-Produktion bei gleichzeitiger Steigerung der HCl-Produktion, welche durch eine Reduktion von Prostaglandin E1 und E2 erfolgt

- (okkulte) gastrointestinale Blutungen
- Beeinträchtigung der renalen Ausscheidung aufgrund einer Verminderung der Durchblutung, Retention von Natrium und Wasser, welche durch eine Reduktion von Prostaglanin E2 und I2 resultiert
- Bronchokonstriktion insbesondere bei intrinsischem Asthma bronchiale durch eine Zunahme von Leukotrienen
- Hyperurikämie durch Behinderung der renalen Elimination von endogenen und exogenen Säuren
- Einflussnahme der Früh- und Spätschwangerschaft

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass das Lyell-Syndrom und eine aplastische Anämie eine extrem seltene Nebenwirkung nach Einnahme von NSAIDs, welche sich nicht durch den Wirkmechanismus erklären lassen¹³².

Ferner sind die nicht-rheumatischen Antiphlogistika in der Lage zelluläre Reaktionen und weitere Abläufe auf den Zelloberflächen auszulösen. Die Migration, Adhäsion und Aggregation der neutrophilen Granulozyten wird durch eine Suppression der Leukotriensynthese und der Freisetzung von Lysosomenzymen beeinflusst. Die Beeinflussung der Zellmembran resultiert aus einer Veränderung der Enzymaktivitäten von NADPH-Oxidase und der Phospholipase C, dem Transmembranionentransport, der oxidativen Phosphorylierung sowie der Aufnahme von Arachidonsäure⁷. Die Bedeutung der COX-Hemmung lässt sich anhand einer Unterscheidung der NSAIDs hinsichtlich ihrer Hemmwirkung und ihrer Isoenzyme, der Cyclooxygenase 1 und 2, verdeutlichen. Während ASS irreversibel wirkt, sind alle anderen NSAIDs in ihrer Wirkung reversibel¹³². Daraus lassen sich Indikationen für den klinischen Einsatz der Acetylsalicylsäure ableiten:

- Teil der Standardtherapie bei instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt
- Reinfarktprophylaxe
- Nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen, zum Beispiel nach ACVB-Operation oder PTCA
- Prophylaxe ischämisch-bedingter Hirninfarkte
- Sekundärprophylaxe des Apoplex
- Kawasaki-Syndrom
 - Zur Inhibition der Entzündungsreaktion für die Dauer der febrilen Phase
 - Zur Prophylaxe der Thrombozytenaggregation bei koronararteriellen Aneurysmen³⁸

Die analgetische, antihyperalgetische und antipyretische sowie die antirheumatische Wirkung beruht größtenteils auf der Inhibition der Cyclooxygenase 2. Diese zusätzliche Wirkung entfalten die NSAIDs und ASS jedoch erst in deutlich höherer Dosierung. Das Isoenzym Cyclooxygenase 2 wird vornehmlich aufgrund eines Stimulus, beispielsweise nach einem Trauma oder einer Inflammation, synthetisiert. Demnach lässt sich zügig eine erhöhte Konzentration des Enzyms im Gewebe nachweisen, welche die Bildung proinflammatorisch wirksamer Prostaglandine auslöst¹³².

1.4.1.2 Clopidogrel

Als weiterer Thrombozytenaggregationshemmer ist das Clopidogrel zu erwähnen, welches zu der Gruppe der Thienopyridinderivate zählt und strukturell dem Ticlopidin ähnelt. 1972 begann Dr. Ferdinand Eloy nach einem neuen anti-inflammatorisch wirkenden Medikament zu forschen, aufbauend auf den Wirkstoff Tinoridin, eine Thienopyridinverbindung, dessen Wirksamkeit zwei Jahre zuvor publiziert worden war⁹⁵. In Frankreich wurde es 1978 unter den Namen Ticlid[®] eingeführt. Anschließend folgten groß angelegte Studien zur Wirksamkeit bei einem ausgewählten Patientenkollektiv. Ab 1991 war es dann auch auf dem US-amerikanischen Markt verfügbar. Parallel dazu wurde bereits in weiteren Tierversuchen an einer neuen Generation mit einem günstigeren Wirkprofil hinsichtlich Aktivität und Toxizität gearbeitet. 1998, zehn Jahre nach der Entdeckung und klinischen Studien, wurde Clopidogrel weltweit eingeführt. Der aktive Metabolit wurde erst 2000 isoliert. Der Wirkmechanismus der beiden Antithrombotika konnte jedoch erst 30 Jahre nach Entdeckung des Ticlopidins und über zehn Jahre nach der Synthese von Clopidogrel aufgeklärt werden⁹⁵. Bei Clopidogrel handelt es sich um ein Prodrug, welches erst im Organismus nach Aufnahme über das Darmepithel in der Leber zu seiner aktiven Form metabolisiert wird. Dieser Umwandlungsprozess wird einerseits über die Hydrolyse von Esterasen, wobei das inaktive Carboxylsäurederivat entsteht und andererseits durch das Zusammenspiel von verschiedenen Cytochromen P450 bewirkt⁴⁰. Dieser Metabolit inhibiert irreversibel den Adenosindiphosphat-Rezeptor P2Y₁₂ der Thrombozyten. Der genaue Mechanismus der Rezeptorblockade ist noch nicht komplett verstanden. Es wird angenommen, dass die Blockade über die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren abläuft. Diese hemmen neben der primären und sekundären ADP-bedingten Aggregation und der ADP-bedingten Sekretion von thrombozytenspezifischen Inhaltsstoffen die Bildung von Thromboxan A₂⁶². Die Wirkung setzt nach Einnahme einer loading dose von 300 mg bereits nach drei Stunden ein und erreicht das Wirkmaximum im Mittel nach vier Tagen. Wie auch bei ASS ist die Aggregationshemmung irreversibel und dauert einen Lebenszyklus der Thrombozyten

an^{20,95}. Bei einer Unverträglichkeit gegenüber dem Aspirin[®] stellt Clopidogrel das Mittel der Wahl dar. In der CAPRIE-Studie konnte die Effektivität der Wirkung nachgewiesen werden²². Die Anwendungsgebiete bei Erwachsenen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse sind nachfolgend aufgelistet.

- Zustand nach Myokardinfarkt, bis 35 Tage nach dem Ereignis
- Sieben Tage bis sechs Monate bei Zustand nach ischämischem Insult
- Bei bekannter peripherer Arterieller Verschlusskrankheit
- Bei akutem Koronarsyndrom
 - ohne ST-Streckenhebung in Kombination mit Aspirin[®]
 - mit ST-Streckenhebung zusammen mit Aspirin[®]⁴⁰

1.4.1.3 Prasugrel

Zu den neueren Thienopyridinen gehört neben dem Ticagrelor (AZD6140)^{75,128} das Prasugrel, das unter dem Handelsnamen Efixent[®] bekannt ist. Es ist das Resultat der Suche nach einem stärkeren Wirkprofil, welches Art und Ort der Wirkung eines Medikamentes definiert, der Thienopyridine.

Seit April 2009 ist Prasugrel auf dem europäischen Markt verfügbar. Das Medikament Efixent[®] von der Firma Daiichi Sankyo und Eli Lilly and Company enthält als Arzneistoff Prasugrel-Hydrochlorid⁴¹.

Generell handelt es sich bei Thienopyridinen der dritten Generation um ein Prodrug mit einem ähnlichen Wirkprofil wie Clopidogrel. Es hemmt selektiv und irreversibel die P2Y₁₂-Untereinheit des ADP-Rezeptors auf der Thrombozytenoberfläche. Dadurch entfällt die ADP-induzierte Vernetzung der Thrombozyten über den GP-IIb/IIIa-Rezeptorkomplex, so dass die Aggregation gehemmt wird. Das differente Wirkprofil resultiert aus dem jeweiligen Weg der Metabolisierung. Während für die Aktivierung von Clopidogrel zwei Metabolisierungsschritte über das Cytochrom P450-System notwendig sind, zeichnet sich die Aktivierung von Prasugrel durch nur einen Stoffwechselschritt aus^{55,146}. Der Wirkeintritt ist damit bedeutend schneller und weist eine höhere Potenz der Aggregationshemmung als Clopidogrel auf^{25,41}. Das Nebenwirkungsprofil, insbesondere die Blutungsrate, ist ähnlich der des Clopidogrel und konnte in der JUMBO-TIMI 26 Studie verdeutlicht werden¹⁴⁴. Ein spezifisches Antidot ist bisher nicht existent.

Das Spektrum der klinischen Anwendung bei Erwachsenen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse beschränkt sich auf:

- Das akute Koronarsyndrom, genauer gesagt bei instabiler Angina pectoris sowie NSTEMI und STEMI mit primär oder verzögerter perkutaner Koronarintervention⁴¹.
- Clopidogrel-low- oder -non-Responder bei höherem Risiko für Stentthrombosen²⁵.

1.4.1.4 Ticagrelor

Ticagrelor nimmt unter den ADP-Rezeptor-Antagonisten eine Sonderrolle ein, da es sich hierbei nicht um ein Thienopyridin handelt, sondern um ein Cyclopentyltriazolopyrimidin.

Seit Januar 2011 ist der neue Thrombozytenaggregationshemmer als Brilique® 90 mg Filmtablette von der AstraZeneca GmbH verfügbar.

Es handelt sich hier nicht um ein Prodrug. Das entscheidende Enzym für die Biotransformation ist das Cytochrom P450, Subtyp 3A4⁴². Der Wirkmechanismus beruht auf der kompetitiven Bindung an der Rezeptorbindungsstelle. Daraus resultieren wichtige klinische Vorteile, vor allem in der Reversibilität des Effektes und damit einem schnelleren Nachlassen der Wirkung. Ein Nachteil für die Patienten stellt die zweimalige Einnahme einer Tablette als Tagesdosis dar, was eine gute Compliance voraussetzt. In der Phase-III-Studie PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) konnte nachgewiesen werden, dass die duale Therapie mit Aspirin® und Brilique® eine signifikant höhere Wirkung als die Vergleichstherapie mit Aspirin® und Clopidogrel aufweist¹³⁸.

Seine Zulassung hat Brilique® für den Einsatz bei Erwachsenen, um den koronaren Blutfluss zu erhöhen. Diese erwünschte Wirkung ist unter den nachfolgend aufgeführten Anwendungsbereichen zusammengefasst:

- Patienten mit akutem Koronarsyndrom unter eingeleiteter medikamentöser Therapie
- Patienten, die einer perkutanen Koronarintervention zugeführt werden oder die sich einer CABG-Operation unterziehen mussten⁴².

1.4.2 Direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs)

Die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) unterscheiden sich nicht nur chemisch, sondern auch in ihrem Wirkansatz. Ursprünglich wurden diese Substanzen allesamt zur oralen Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüft- und Kniegelenksersatz

entwickelt. Mittlerweile ist das Indikationsspektrum der DOAKs vielfältiger. Im Folgenden werden die Indikationen tabellarisch dargestellt.

Indikation	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Primärprävention von venösen thrombembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem Hüft- und Kniegelenksersatz.	•	•	•
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenarterienembolie (LAE) sowie zur Prävention von rezidivierenden TVT und LAE bei Erwachsenen.	•	•	•
Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und vorhandenen Risikofaktoren wie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zustand nach Schlaganfall oder transitorisch-ischämischer Attacke (TIA) ▪ Alter ≥ 75 Jahre ▪ Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II) ▪ Diabetes mellitus ▪ arteriellem Hypertonus 	•	•	•
Sekundärprävention artherothrombotischer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom	•		

Tabelle 2: Indikationen der direkten oralen Antikoagulanzen – Stand: Januar 2017

Während Dabigatran ein direkter Thrombininhibitor ist, sind Rivaroxaban und Apixaban direkte Faktor-Xa-Inhibitoren⁵⁶.

Rivaroxaban wurde im Jahr 2008 durch die Firma Bayer AG für die Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) auf dem Markt etabliert⁴⁸. Anfang 2011 wurde der Antrag auf Zulassungserweiterung zur Apoplexprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und für die Therapie und die Prophylaxe bei rezidivierenden tiefen venösen Thrombosen und Lungenarterienembolien eingereicht. Im Dezember 2011 wurde die Zulassungserweiterung durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) ausgesprochen^{13,67}. Seit Mai 2013 ist Rivaroxaban in Kombination mit ASS oder mit ASS plus, Clopidogrel oder Ticlopidin zur Sekundärprophylaxe nach akutem Koronarsyndrom, welches mit einer Erhöhung von Herzenzymen einherging, zugelassen^{86,87}.

Apixaban ist seit dem 20. Dezember 2011 in der Europäischen Union zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven orthopädischen Eingriffen zugelassen^{5,102}. Die Zulassung wurde dann im Juli 2014 um die Therapie und für die Rezidivprophylaxe der Lungenarterienembolie erweitert^{5,17}.

Ab dem Jahr 1992 wurde durch die Firma Boehringer Ingelheim nach einem niedermolekularen, oral verabreichbaren Wirkstoff gesucht. Im März 2008 wurde Dabigatran unter dem Handelsnamen Pradaxa[®] durch die EU-Kommission für den europäischen Markt zugelassen^{43,108}. Vorerst wurde Dabigatran zur perioperativen Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen eingesetzt. Im September 2011 erfolgte die Zulassung von Indikationserweiterungen⁶ für die Apoplexprävention und zur Prävention von systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und zusätzlich einem oder mehreren vorhandenen Risikofaktoren, wie in der Tabelle 3 dargestellt. Für Dabigatran ist seit dem Jahr 2015 ein Antidot verfügbar⁴⁶.

Nachfolgend sind die Vor- und Nachteile der DOAKs zusammengefasst.

Als Vorteile gelten:

- Monitoring der neuen oralen Antikoagulanzen in der klinischen Routine nicht notwendig,
- kein Heparin-Bridging notwendig,
- keine relevanten Wechselwirkungen mit Nahrungsbestandteilen,
- bisher seltener schwere Blutungskomplikationen bei vergleichbarer Wirksamkeit gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten.

Als Nachteile gelten:

- Nicht für alle Faktor-Xa-Hemmer bislang Antidote verfügbar, aber in der klinischen Erprobung¹⁰⁵,
- Dabigatran: Kumulation bei Niereninsuffizienz, daher regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion notwendig⁴³,
- Verfälschen von vielen Standardgerinnungstests,
- Einsatz der DOAKs ist bis zu 20-mal teurer als der Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten⁶.

Allen DOAKs gemeinsam ist die Therapieeinstellung. Diese erfolgt von einem niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux auf ein DOAK direkt, indem anstelle der Injektion die Tabletteneinnahme erfolgt.

1.5 Fremdblutprodukte

Nachfolgend werden die für die Studie relevanten Fremdblutprodukte, hinsichtlich der Herstellung, Eigenschaften, Lagerung und Haltbarkeit, Indikation, Transfusion, Auswahl des jeweiligen Fremdblutproduktes, Dosierung, ABO- und Rhesus(D)-Kompatibilität, Therapiekontrolle, möglicher Kontraindikationen und unerwünschten Wirkungen vorgestellt.

1.5.1 Thrombozytenkonzentrat

Gemäß den Hämotherapie-Richtlinien müssen Thrombozytenkonzentrate (TK) mehr als 2×10^{11} Thrombozyten enthalten. Das Volumen eines Konzentrats liegt zwischen 200 und 350 Milliliter. Die Thrombozytengewinnung erfolgt entweder aus Vollblut oder durch Thrombozytapherese. Ein Pool-Thrombozytenkonzentrat enthält Thrombozyten von vier bis sechs Vollblutspendern. In Deutschland werden hauptsächlich gepoolte Thrombozytenkonzentrate eingesetzt. Hierbei besteht das Konzentrat aus ABO- und Rhesus(D)-gleichen Vollblutspendern. Das Apherese-Thrombozytenkonzentrat enthält dagegen maschinell gewonnene Thrombozyten eines einzelnen Spenders¹¹⁸. In den Thrombozytenkonzentraten ist noch eine Restmenge an Erythrozyten ($< 3 \times 10^9$) und an Leukozyten ($< 1 \times 10^6$) nachweisbar. Die Thrombozytenkonzentrate werden in besonderen, gasundurchlässigen und sterilen Kunststoffbeuteln bei einer Temperatur von 20 bis 24 Grad Celsius unter ständiger Bewegung, der sogenannten Agitation, gelagert¹¹³. In den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer wird eine maximale Haltbarkeit von fünf Tagen angegeben^{19,118}. Normalerweise werden die Thrombozytenkonzentrate in einem geschlossenen Abnahmesystem gewonnen, so dass eine Lagerung von bis zu sieben Tagen erlaubt ist. Als Voraussetzung hierfür ist entweder die Detektion von Bakterien mittels Bakterienkulturen oder eine sogenannte Pathogenreduktion mittels Zusatz von Amotosalen beziehungsweise Riboflavin mit anschließender UV-Bestrahlung notwendig. Diese Maßnahmen sollen eine bakterielle Kontamination der Konserve verhindern. Der Einsatz der Thrombozytenkonzentrate erfolgt therapeutisch bei der Behandlung akuter, lebensbedrohlicher Thrombozytopenie- oder Thrombozytopathie-bedingter Blutungen sowie prophylaktisch zur Risikominimierung klinisch bedrohlicher Blutungen. Die Indikationen zur Transfusion hängen von verschiedenen Faktoren ab. Zu den Kriterien gehören die Blutungssymptomatik, die Thrombozytenanzahl und auch die Thrombozytenfunktion, die Kinetik des Thrombozytenverlaufs, die Vorerkrankungen und die daraus resultierende Pathophysiologie der Thrombozytopenie oder -pathie, Gerinnungsstörungen jedweder Art, verschiedene Einflussfaktoren für Blutungskomplikationen, vorangegangene und begleitende Therapie verschiedener Arzneimittelklassen sowie invasive Eingriffe mit entsprechendem Blutungsrisiko¹¹⁸. Über ein Standard-transfusionsbesteck mit einem

170- bis 230 μm -Filter erfolgt die Transfusion. Werden Beutelsysteme versehentlich geöffnet, dürfen diese wegen der Gefahr einer mikrobiologischen Kontamination nicht mehr zurückgenommen werden. Nach erfolgreicher Transfusion befinden sich bis zu 70 Prozent der Thrombozyten im Kreislauf, die restlichen Thrombozyten reichern sich in der Milz an. Ist die Transfusionsindikation gestellt, muss zunächst grundsätzlich überlegt werden, welche Art von Thrombozytenkonzentrat beim jeweiligen Patienten eingesetzt werden soll. Der Therapieeffekt ist für beide Präparate identisch. Lediglich bei Patientengruppen, die immunsupprimiert sind und regelmäßig Thrombozytenkonzentrate benötigen, sollen die entsprechenden HLA-Antigene und die humanen Plättchenantigene berücksichtigt werden. Daher ist das Apherese-Thrombozytenkonzentrat möglichst diesem Patientengut vorzubehalten. Die therapeutische Einheit für einen Erwachsenen entspricht einem Thrombozytenkonzentrat. Dieses enthält 200 bis 400×10^9 Thrombozyten, für Neugeborene und Kleinkinder sollen zehn Milliliter Thrombozytenkonzentrat pro Kilogramm Körpergewicht transfundiert werden. Bei der Transfusion ist die AB0- und Rhesus(D)-Kompatibilität zu beachten, da sonst mit einem Wirkverlust von bis zu einem Drittel zu rechnen ist. Bei Rhesus-negativen Frauen im gebärfähigen Alter ist aufgrund der minimalen Menge an Erythrozyten in dem Konzentrat ein besonderes Augenmerk auf das Rhesus-Merkmal zu legen. Falls kein Rhesus-negatives Thrombozytenkonzentrat zur Verfügung steht, hat eine Rhesus-Prophylaxe mit einem Anti-D-Immunglobulin - 150 bis 300 μg intravenös oder subcutan verabreicht - zu erfolgen¹¹³. Der Therapieerfolg bei einer akuten Blutung lässt sich durch das Sistieren derselben verzeichnen. Des Weiteren steht die Thrombelastographie zur Indikationsstellung einer Thrombozytenkonzentrat-Gabe bei einer massiven Blutung zur Verfügung. Ebenso ist die Bestimmung der Thrombozytenanzahl als auch die Bestimmung des »corrected count increment« (CCI) bei immunisierten Patienten sinnvoll. Das CCI ist eine Maßzahl, mit welcher der Erfolg einer Thrombozytentransfusion beurteilt werden kann. Bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura und auch bei postransfusioneller Purpura wird die Transfusion als relative Kontraindikation eingestuft, da die Gabe weiterer Thrombozytenkonzentrate eher zur Verschlechterung der Situation beiträgt als zur Verbesserung. Zu den unerwünschten Reaktionen gehören, neben dem gefürchteten Endotoxinschock im Rahmen einer bakteriellen Kontamination der Konserve, die allergische und febrile Transfusionsreaktion sowie auch die Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI)^{19,113}.

1.5.2 Erythrozytenkonzentrat

Erythrozytenkonzentrate (EK) werden aus frisch gewonnenem Vollblut oder maschinell mittels Zellseparatoren hergestellt. Im deutschsprachigen Raum stellt das leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrat in Additivlösung das Standardpräparat dar. Ziel der Leukozytendepletion ist es das Risiko einer Immunisierung gegen die Leukozytenantigene, den sogenannten HLA-Antigenen, und der Übertragung zellständiger Viren, wie beispielsweise CMV, zu minimieren. Die Additivlösung ersetzt das Plasma und fungiert als Nährlösung. Die Konzentrate enthalten circa 300 Milliliter, hierbei beträgt der Hämatokrit zwischen 50% und 70%, die Leukozytenanzahl liegt unter 1×10^6 . Die wirksamen Bestandteile der Erythrozytenkonzentrate sind die morphologisch und funktionell intakten Erythrozyten. Die anderen Agenzien wie beispielsweise die Nährlösung, Thrombozyten oder Antikoagulanzen sind für die klinische Wirkung nahezu unbedeutend. Um die Funktionstüchtigkeit der Erythrozyten zu gewährleisten, was höchste Priorität hat, ist es unabdingbar die Kühlkette einzuhalten. Die Lagertemperatur beträgt zwei bis sechs Grad Celsius. Hierbei ist es wichtig, dass die Transporttemperatur weder ein Grad Celsius unterschreitet, noch zehn Grad Celsius übersteigt. Die Haltbarkeit der Konserve ist abhängig von der enthaltenen Additivlösung und kann bis zu 49 Tage betragen. Der Indikationskatalog für das Verabreichen von Erythrozytenkonzentraten ist mannigfaltig. Die zwei großen Indikationsgruppen sind zum einen der akute Blutverlust und zum anderen die chronische Anämie. Um verschiedene Patientenklientele mit Erythrozytenkonzentraten zu versorgen, muss besondere Rücksicht auf diejenigen genommen werden, bei denen Plasmaeiweiß schwere anaphylaktische Reaktionen hervorruft. Dieses Patientengut erhält gewaschene Erythrozytenkonzentrate. Bei immunsupprimierten Patienten werden die Konserven vorab mit einer mittleren Dosis von 30 Gy bestrahlt, um die schwerwiegende transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktion (ta-GvHD) zu verhindern. Die Auswahl des richtigen Erythrozytenkonzentrates ist also essentiell, um die unerwünschten und vermeidbaren Reaktionen zu minimieren oder gar zu verhindern. Dazu gehört auch, dass die Konserven AB0- und Rhesus(D)-kompatibel transfundiert werden. Rhesus-negative Patienten sollten Rhesus-negativ versorgt werden. Dies gilt insbesondere für Frauen im gebärfähigen Alter. Über ein Standardtransfusionsbesteck mit einem 170- bis 230 μm -Filter erfolgt die Transfusion. Der Empfänger eines Konzentrates ist in den ersten 15 Minuten gut zu überwachen. Auch innerhalb dieses Zeitraums können unerwünschte Reaktionen auftreten. Dazu zählen:

- akute hämolytische Transfusionsreaktion
- Verzögerte Transfusionsreaktion

- Allergische und febrile Transfusionsreaktion
- die Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI)
- Volumenüberladung^{19,113}

1.5.3 Fresh Frozen Plasma

In Deutschland stehen vier verschiedene Präparate, das gefrorene Frischplasma (GFP), das Solvent-Detergent (SD)-behandelte Plasma (SDP), das Methylenblau-Licht-behandelte Plasma (MLP) sowie das lyophilisierte, das heißt gefriergetrocknete, Humanplasma (LHP), zur Verfügung. Das gefrorene Frischplasma wird von Einzelspendern aus Vollblutspenden nach Zentrifugation und Abtrennen der Zellen oder durch Apherese gewonnen. Im Anschluss muss das Plasma auf minus 30 Grad Celsius heruntergekühlt werden, um die Gerinnungsaktivierung zu unterbinden. Um eine Risikominimierung hinsichtlich einer möglichen Übertragung von HIV, HBV und HCV zu gewährleisten, werden die Konserven in Quarantäne gelagert. Anschließend erfolgt die vorgeschriebene zweite Untersuchung des Spenders auf die Marker der Viren. Erst nach einem negativen Wiederholungsbefund darf das gefrorene Frischplasma zur Therapie freigegeben werden. Das lyophilisierte Humanplasma ist ein durch Einzelspende gewonnenes Präparat, das ebenfalls nach Quarantänelagerung und Zellfiltration lyophilisiert und erst kurz vor dem eigentlichen Einsatz in Lösung gebracht wird. Die Herstellung des lyophilisierten Humanplasmas ist auch mittels Methylenblau-Licht-behandeltem Plasma möglich. Das Methylenblau-Licht-behandelte Plasma besteht aus leukozytenreduzierten Einzelspenderplasmen, die mit Methylenblau versetzt werden und mit Rotlicht bei einer Wellenlänge von 590 nm bestrahlt werden. Anschließend wird das Methylenblau abgefiltert und das Plasma gefroren. Als einziges Poolplasma steht derzeit das SDP zur Verfügung. Es wird aus bis zu 1600 Einzelspenderplasmen hergestellt. Im nächsten Schritt erfolgt die Behandlung mit einem Solvens und einem Detergens. Damit sind die lipidbehüllten Viren vollständig eliminiert, aber die nicht lipid-behüllten Viren nicht zu 100 Prozent entfernt. Es erfolgt eine Testung mittels Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT), welche die Übertragung minimieren soll. Die GFP-Konzentrate enthalten Gerinnungsfaktoren und Hämostaseinhibitoren mit einer durchschnittlichen Aktivität von rund 100 IE/dl beziehungsweise 100 Prozent mit entsprechender interindividueller Variabilität. Die Plasmaspiegelschwankungen sind abhängig von den Akut-Phase-Proteinen Fibrinogen und dem Gerinnungsfaktor VIII. Außerdem sind je nach Herstellung Erythrozyten und Leukozyten Bestandteil des gefrorenen Frischplasmas. Der Einsatz von Plasmapräparaten ist nicht optimal, um isolierte Faktorenmangelzustände zu beheben. Aufgrund eines Volumens von rund 200

Milliliter kommt es zu einem Dilutionseffekt, der einen deutlichen Konzentrationsanstieg erschwert. Die Lagerung der gefrorenen Präparate muss in dafür geeigneten Kühleinrichtungen mit laufender Temperaturmessung und -registrierung sowie einer Alarmeinrichtung erfolgen. Angetaute oder aufgetaute Plasmakonzentrate sind innerhalb von sechs Stunden zu verabreichen, anderenfalls müssen die Konserven verworfen werden. Die Auswahl erfolgt auch hier nach dem ABO-System entweder ABO-gleich oder -kompatibel. Die notwendige Dosierung erfolgt über die Berechnung der Gerinnungsfaktoren und der Inhibitoren. Ein Milliliter Plasma pro Kilogramm Körpergewicht erhöht den Spiegel um eine IE pro Deziliter beziehungsweise um ein Prozent. Um eine wirksame Konzentration an Gerinnungsfaktoren zu erreichen, sind relativ hohe Dosen notwendig: mindestens 15 bis 30 Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht. Um etwaigen anaphylaktischen Transfusionsreaktionen vorzubeugen, sollte bei Plasmaunverträglichkeit oder einem nachgewiesenen Immundefekt, wie beispielsweise einem IgA-Mangel, auf eine Transfusion verzichtet werden. Unerwünschte Wirkungen werden nach den verschiedenen Plasmapräparaten unterschieden. Bei Einzelspenderplasmen von Frauen mit HLA- und/oder HNA-Antikörpern treten vermehrt TRALI auf. Dies ist weitgehend durch die Gabe von Solvent-Detergent-behandeltem Plasma oder Einzelspenderplasmen von Männern vermeidbar. Eine Citratintoxikation ist nach Transfusionen von hohen Plasmadosen im Rahmen von Massentransfusionen oder einem Plasmaaustausch besonders bei Patienten mit Leberinsuffizienz zu beobachten. Mit vergesellschaftet sind außerdem eine verminderte Ventrikelfunktion, Herzrhythmusstörungen in Sinne von Arrhythmien, Gerinnungsstörungen und eine überhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit. Die Gefahr der Volumenüberladung besteht bei Patienten mit Niereninsuffizienz, kardiopulmonaler Insuffizienz und Lebererkrankungen. Intensivpatienten gelten als besonders gefährdet ein ARDS, eine nosokomiale Infektion oder ein Multiorganversagen zu entwickeln^{70,113}.

1.5.4 Prothrombinkomplexkonzentrat

Ein Konzentrat aus den Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Prokonvertin, Stuart-Prower-Faktor, antihämophiler Faktor B sowie Protein C und S, werden unter PPSB zusammengefasst. In Abhängigkeit vom jeweiligen Hersteller enthält ein solches Konzentrat neben Antithrombin und Heparin noch weitere Bestandteile, wie zum Beispiel Citrat, Kochsalz oder Albumin, in verschiedenen Konzentrationen^{39,125}. Es existiert lediglich ein standardisierter Gehalt von Faktor IX. Alle anderen Faktoren und Zusätze unterliegen größeren Schwankungen bzw. sind nicht standardisiert. Die PPSB-Herstellung erfolgt durch Ionenaustauschchromatographie des Kryopräzipitatüberstandes aus den großen Plasmapools nach Elimination von

Antithrombin und Faktor XI⁵¹. In der Literatur wird zwischen Dreifaktoren- und Vierfaktoren-PPSB unterschieden. Nachfolgende Angaben gelten hier nur für die Vierfaktoren-Prothrombinkomplexkonzentrate. Ihren therapeutischen Einsatz finden die Prothrombinkomplexkonzentrate vornehmlich zur Therapiereversierung von oralen Vitamin-K-Antagonisten^{71,51}, aber auch bei angeborenen Gerinnungsfaktormangelzuständen, so beispielsweise von Protein S, C oder Z im Rahmen von Verbrauchskoagulopathien sowie bei erworbenen Gerinnungsstörungen, bei denen die Synthesefunktion der Leber stark beeinträchtigt ist. Um die optimale Therapiedosis abzuschätzen, ist die Bestimmung der Aktivität der einzelnen Faktoren II, VII, IX und X notwendig. In Abhängigkeit davon wird der Bedarf an Prothrombinkomplexkonzentraten rechnerisch ermittelt. So gilt, dass pro Einheit des Prothrombinkomplexkonzentrates pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten die Aktivität von den Faktoren VII und IX um ein halbes bis ein Prozent und die Aktivität der Faktoren II und X um ein bis zwei Prozent angehoben werden. Je nach Auswahl des Präparates sind Abweichungen im Aktivitätszuwachs zu berücksichtigen. Als Faustformel gilt: Um eine Quickwertnormalisierung zu erreichen, muss die Differenz zum Ziel-Quickwert errechnet werden und bildet zusammen mit dem Körpergewicht des Patienten in Kilogramm dann das Produkt. Somit erhält man die Internationalen Einheiten an Prothrombinkomplexkonzentrat, die notwendig sind. Alternativ wird mit 20-25 IE PPSB pro Kilogramm Körpergewicht gerechnet⁵⁴. Patienten mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) oder einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) profitieren aufgrund der Zusätze nicht von der Applikation von Gerinnungsfaktoren¹²⁵. Für Patienten mit HIT II steht heparinfreies PPSB (Cofact[®]) auf dem Markt zur Verfügung. Der Literatur ist zu entnehmen, dass die Prothrombinkomplexkonzentrate einen Vorteil hinsichtlich des zeitlichen Faktors und der vollständigen Reversibilität der Labormarker im Vergleich zu der Applikation von Fresh Frozen Plasma bieten^{16,24,53,96,130,145}. Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich marginal von den anderen Blutprodukten und umfasst im Wesentlichen die anaphylaktischen Reaktionen bis hin zu einem anaphylaktischen Schock, thromboembolische Ereignisse inklusive dem tödlichen Ausgang, Kopfschmerzen, einen Anstieg der Körpertemperatur, eine Verbrauchskoagulopathie und eine Ausbildung von Inhibitoren³⁹.

1.5.5 Fibrinogen

Als wesentlicher Hämostasebestandteil ist das Plasmaprotein Fibrinogen essentiell. Im Falle eines körpereigenen Fibrinogenmangels ist die Blutgerinnungsfähigkeit stark beeinflusst. Zur Prävention und zur Behandlung hämorrhagischer Diathesen stehen verschiedene Präparate zur Verfügung. Für die Herstellung ist gepooltes humanes

Plasma das Ausgangsmaterial. Nach dem Verfahren nach Cohn und Oncley wird das Fibrinogenkonzentrat nach Auftauen und Poolen der Plasmen aus Kryopräzipitat hergestellt. Das in Deutschland verfügbare Konzentrat enthält als wirksamen Bestandteil Humanfibrinogen, dessen Anteil des gerinnbaren Proteins über 80 Prozent beträgt, sowie Humanalbumin als Stabilisator¹⁹. Ein Faktor-I-Mangel liegt vor, wenn der untere Normwert von 150 mg/dl unterschritten ist. Im Rahmen der Standard-Gerinnungstests erfolgt die Bestimmung des Fibrinogenwertes koagulometrisch mit der Bestimmung nach Clauss, abgeleitet aus dem Quickwert oder aus Vollblut durch Thromboelastometrie⁹¹. Die Therapiedauer und die Dosierung sind einerseits abhängig von dem Schweregrad des Mangels sowie nach der Dimension und dem Ort der Blutung, aber auch vom klinischen Zustand des Patienten. In der Literatur wird lediglich eine Substitution perioperativ sowie bei akuten Blutungen und deren Komplikationen beschrieben^{45,109}. Die erforderliche Dosis an Faktor I kann aus dem Plasmavolumen (\approx 40 Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht) wie folgt berechnet werden. Die Fibrinogendosis in Gramm resultiert aus dem Produkt des erwünschten Anstieges in Gramm pro Liter und dem Plasmavolumen in Liter. Anschließend sollte die minimale Plasmakonzentration nach einer Fibrinogensubstitution 1,5 Gramm pro Liter betragen. Für Erwachsene gilt, dass Einzeldosen von drei bis sechs Gramm erforderlich sind¹¹⁴. Zu bedenken ist dabei, dass die Applikation von drei Gramm Fibrinogen in einem Volumen von drei Litern Plasma die gemessene Fibrinogenkonzentration um etwa ein Gramm pro Liter erhöht¹⁹. Aus dem Nebenwirkungsprofil lassen sich selten auftretende anaphylaktische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, einhergehend mit Blutdruckabfall, generalisierter Nesselsucht, Hautrötung und Atembeschwerden und einem Anstieg der Körpertemperatur ableiten. Darüber hinaus sind sehr seltene thromboembolische Komplikationen mit Ausprägung eines Myokardinfarktes oder einer Lungenarterienembolie möglich⁴⁵.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollte prospektiv herausgefunden werden, inwieweit die Blutungsmenge, die Re-Thorakotomie- und die Komplikationsrate nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durch singuläre oder duale Thrombozytenaggregationshemmung beeinflusst wird. Desweiteren welche Gerinnungstests in der Lage sind, Blutungskomplikationen vorherzusagen und diese perspektivisch zu minimieren. Hierzu wurde insbesondere die Nachblutungsmenge, die Menge von perioperativ und im stationären Verlauf eingesetzten Fremdblutprodukten, der Non-Responder-Status im ADP- und ASPI-Test sowie der Faktor-I- und Faktor-XIII-Mangel betrachtet. Die Analyse erfolgte bei zwei Untersuchungsgruppen auf Basis einer

explorativ-prospektiven Studie, die Datenauswertung einer ungescreenten Vergleichsgruppe erfolgte retrospektiv.

2 Methodik

2.1 Studienaufbau

Diese Studie wurde gemäß der Richtlinien der Universität und nach positivem Votum der Ethikkommission, JLU Gießen AZ 56/12, begonnen. Sie sollte zunächst insgesamt 50 Patienten umfassen, welche für einen kardiochirurgischen Eingriff in die Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des UKGM Standort Gießen ein- und/oder zugewiesen wurden und unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung standen. Bei diesen sollte die Thrombozytenfunktion und die plasmatische Gerinnung prä-, intra- und postoperativ bestimmt werden. Zur Messwertbestimmung waren „point-of-care“-Geräte der operativen- und kardiochirurgischen Intensivstation vorgesehen. Hierbei stand für die Bestimmung der Thrombozytenfunktion der Multiplate[®]-Analyzer der Firma Roche zur Verfügung. Vorbereitend war die Entnahme von knapp sechs Milliliter Blut zu jedem Messzeitpunkt, jeweils ein Heparin-Röhrchen und ein Hirudin-Röhrchen, sowie ein EDTA- und zwei weitere Citrat-Röhrchen notwendig. Die Einzelfaktoranalysen der Faktoren I und XIII, sowie die Bestimmung der Standard-Gerinnungsparameter und des kleinen Blutbildes erfolgten über das Zentrallabor. Der Studienzeitraum wurde zunächst vom 01.04.2012 bis zum 31.12.2012 angedacht.

Aufgrund nicht vergleichbarer Ergebnisse bei fehlender Vergleichsgruppe, wurde ein Admendment sowohl zur Erweiterung der Studie um weitere 50 Patienten mit Monoplättchenhemmung als auch zur Verlängerung des Studienzeitraums bei der Ethikkommission eingereicht, das positiv beurteilt wurde. Nach bereits 20 Patienten in beiden Gruppen konnten erste bedeutende Ergebnisse dokumentiert werden, so dass letztendlich in der Monogruppe 30 Patienten und in der Dualgruppe 26 Patienten zur Auswertung eingeschlossen wurden. Ein dritte Gruppe, bei denen keine Thrombozytenfunktionstestung mittels Multiplate[®]-Analyzer durchgeführt wurde, diente als weitere Vergleichsgruppe, um den Nutzen der zusätzlichen Testung aufzeigen. Hierin wurden 25 Patienten eingeschlossen und gingen in die statistische Auswertung ein. Bei diesen Patienten wurden lediglich die Standardlaborparameter bestimmt. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf dem Bedarf von Fremdblutprodukten und der Nachblutungsmenge, um den Zusatznutzen der Analyseverfahren aufzuzeigen.

Allen Gruppen gemeinsam waren die Ein- und Ausschlusskriterien, um die Vergleichbarkeit der Parameter hinsichtlich der Eingriffe und der

Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie zu gewährleisten. Die Datenerfassung dauerte letztendlich vom 01.04.2012 bis zum 31.12.2014.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden vorab festgelegt: Es werden Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich einem elektiven oder dringlichen kardiochirurgischen Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei bestehender Plättchenhemmung unterziehen müssen. Als Ausschlusskriterien galten: eine bekannte Thrombozytenfunktionsstörung, bekannte Gerinnungsleiden, Malignome, deren Erstdiagnose innerhalb der letzten sechs Monate gestellt wurde, Notfallindikationen, Reanimationen und Zustand nach einer medikamentösen Lysetherapie.

2.3 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 01.04.2012 bis zum 31.12.2014 wurden insgesamt 81 Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine an der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des UKGM am Standort Gießen unterzogen, untersucht.

2.4 Studiendurchführung

Die Studie wurde für drei Gruppen angelegt und die Patienten anhand ihrer Medikation in die Studienarme SAPT- und DAPT-Gruppe eingeteilt, als Vergleichsgruppe wurden dann 25 Patienten nach Aktenlage zufällig zusammengestellt. Die Einteilung, die Datenerfassung, das Pipettieren und die Auswertung der erhobenen patientenbezogenen Daten erfolgte durch mich. Der Einschluss in die beiden explorativ untersuchten Gruppen wurde durch die Prüferärzte Herrn Professor Dr. Andreas Böning (Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des UKGM Standort Gießen), Herrn Privat-Dozent Dr. Matthias Wolff oder durch Herrn Privat-Dozent Dr. Christoph Lichtenstern (beide Klinik für Anästhesiologie des UKGM Standort Gießen) bestätigt. Am Aufnahmetag in der Klinik wurde die aktuelle Medikation des Patienten abgefragt sowie die geplante Operation und das vorgesehene Operationsverfahren über den Operationsplan eingesehen. Infrage kommende Patienten wurden nach erfolgter Identifikation in ihrem Patientenzimmer aufgesucht und zunächst über die Studie informiert. Bei bestehendem Interesse an der Studie teilzunehmen, erfolgte die Aufklärung der Patienten durch einen der Prüferärzte anhand eines strukturierten Formulars (Anhang 1). Die Einwilligung zur Studienteilnahme und die Bestätigung der Aufklärung erfolgten durch die eigenhändige Unterschrift des Patienten. Zudem wurde allen teilnehmenden Patienten ein Informationsschreiben zur Studie (Anhang) sowie eine Kopie der Einwilligung ausgehändigt.

2.4.1 Untersuchungsgruppen

Die erste Gruppe, nachfolgend als SAPT-Gruppe bezeichnet, bildeten jene Patienten, welche ausschließlich ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung als Dauermedikation einnahmen und bei denen eine unterbrechungsfreie Einnahme von ASS bis zum Operationstag erfolgte. Die zweite Gruppe, nachfolgend als DAPT-Gruppe bezeichnet, subsummiert das Patientengut, welches neben ASS einen zweiten Plättchenhemmer als Dauermedikation einnahm. Hierbei wurden jene Patienten in die Studie eingeschlossen, die maximal eine dreitägige Einnahmepause des zweiten Plättchenhemmers bis zum Operationstag aufwiesen. Sowohl die SAPT- als auch die DAPT-Gruppe wurden mithilfe des Multiplate[®]-Analyzers der Firma Roche neben den Standardlaborparametern gescreent. Die Daten einer dritten Gruppe, nachfolgend als Vergleichsgruppe oder ungescreente Gruppe bezeichnet, wurde aus dem Archiv der Klinik erhoben. Hierbei sollten einerseits die Aussagekraft der beiden Testverfahren und andererseits sowohl die Unterschiede in der Nachblutungsmenge innerhalb von 24 Stunden als auch die Unterschiede im Umfang des Einsatzes von Fremdblutprodukten herausgestellt werden.

2.4.2 Untersuchungsparameter

Zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion wurden die Analysen am Multiplate[®]-Analyser der Firma Roche durchgeführt. Aus dem Hirudinröhrchen wurden mit dem Multiplate[®]-Analyser die AUC im ADP- und ASPI- Test bestimmt. Als Non-Responder wurden im Rahmen dieser Studie diejenigen Patienten definiert, welche im Multiplate[®]-Analyser eine AUC im ADP-Test größer als 53 und im ASPI-Test größer als 73 aufwiesen.

Die Bestimmung des kleinen Blutbildes, der Standardgerinnungsparameter PTT, Quick und INR sowie die Bestimmung des Faktor-I- und des Faktor-XIII-Spiegels wurden im Zentrallabor des UKGM, Standort Gießen, durchgeführt.

2.4.3 Untersuchungszeitpunkte

Für die gescreenten Gruppen sind folgende Messzeitpunkte festgelegt worden: Die erste Messung wurde präoperativ, am Aufnahmetag, durchgeführt und ist in der Datenbank mit t1 bezeichnet. Beim zweiten Messzeitpunkt, in der Datenbank als t2 bezeichnet, handelt es sich um die erste der beiden intraoperativen Messungen. Hierbei erfolgte mit einem 15-minütigen Abstand zur Protamingabe die nächste Blutentnahme. Die Protamingabe zeigt das Operationsende an der Herz-Lungen-Maschine an. War es intraoperativ notwendig ein oder mehrere Thrombozytenkonzentrate und/oder Faktor XIII zu transfundieren, so wurde analog zum zweiten Messzeitpunkt, 15 Minuten nach Infusion, ein drittes Mal Blut entnommen und analysiert. Dieser Zeitpunkt wird in der

Datenbank als t3 bezeichnet. Nach der Operation wurden die Patienten auf die kardiochirurgische Intensivstation verlegt. Hier erfolgte dann 24 Stunden postoperativ die vierte und letzte Blutentnahme, in der Datenbank bezeichnet als t4.

2.5 Laborchemische Untersuchungen

2.5.1 Blutentnahmen

Die erste Blutentnahme erfolgte präoperativ am Aufnahmetag in der Klinik. Für die Studienpatienten sowohl der Mono- als auch der Dualgruppe, wurde dann nach Patienteneinwilligung eine weitere präoperative Blutentnahme von einem Hirudinröhrchen mit 2,7 Milliliter Blut für die Analyse der Thrombozytenfunktion, ein Citratröhrchen mit drei Milliliter Blut für die Bestimmung der plasmatischen Gerinnung und weitere drei Milliliter Blut in einem Citratröhrchen für die Spezial-Gerinnungsbestimmung des Faktor XIII durchgeführt. Die zweite und gegebenenfalls dritte intraoperative Blutentnahme wurde über einen intraarteriellen Zugang nach einer 15-minütigen Pause post Protamin-Gabe durchgeführt. War eine dritte Blutentnahme nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten und oder Faktor XIII notwendig, so wurde auch hier mit einer 15-minütigen Verzögerung die Blutentnahme durchgeführt. Die Technik der Blutentnahme gilt als bekannt.

Die vierte Blutentnahme erfolgte 24 Stunden postoperativ auf der kardiochirurgischen Intensivstation. Hier wurde die Blutentnahme ebenfalls aus dem arteriellen Zugang analog zu der zweiten und dritten Blutentnahme durchgeführt.

2.5.2 Probenlogistik

Die Blutproben wurden im Zentrallabor des UKGM, Standort Gießen, analysiert.

Die Multiplate- und die Rotem-Tests wurden durch mich auf der Intensivstation durchgeführt.

2.5.3 Bestimmung des kleinen Blutbildes

Im Zentrallabor des UKGM, Standort Gießen, wurde das kleine Blutbild mittels des Hämatologieanalysators XE 5000 der Firma Sysmex GmbH Deutschland bestimmt.

2.5.4 Bestimmung der Standard-Gerinnungsparameter

Die Standardgerinnungsparameter wurden ebenfalls im Zentrallabor des UKGM, Standort Gießen, ermittelt. Hierbei kommt der Gerinnungsanalyser BCS XP der Firma Siemens mit der Seriennummer 470582 zum Einsatz, dessen Inbetriebnahme im Zentrallabor im Dezember 2007 erfolgte.

2.5.5 Bestimmung der Faktor I- und Faktor XIII- Aktivität

Die Aktivität von Fibrinogen wird quantitativ bestimmt, was am BCS der Firma Siemens erfolgt. Im Natriumcitratplasma erfolgt die automatisierte, turbidimetrische Bestimmung nach Clauss. Das Citratplasma wird mit einem Überangebot an Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit ist dabei beeinflusst vom Fibrinogengehalt der Probe. Unter definierten Bestimmungen ist die Bildungsgeschwindigkeit eines Gerinnsels proportional zur Fibrinogenkonzentration.

Die Bestimmung der Faktor-XIII-Aktivität ist am BCS der Firma Siemens möglich. Für die automatisierte, photometrische Bestimmung sind lediglich 20 µl Citratplasma erforderlich. In der Probe ist der fibrinstabilisierende Faktor enthalten. Dieser wird durch Thrombin zum aktivierten Faktor XIII. Die Reaktion wird durch Thrombin gebildetes Fibrin katalysiert. Faktor I wird vor der Messung nicht entfernt, da hierbei mit einem Verlust an Faktor XIII zu rechnen ist. Fibrin, welches unter Thrombineinfluss steht, wird durch ein aggregationshemmendes Peptid an der Gerinnselentwicklung gehindert und in Lösung gehalten. Der aktivierte Faktor XIII kombiniert ein spezifisches Peptidsubstrat mit Glycinethylester unter Freisetzung von Ammoniak. In einer parallel ablaufenden enzymatischen Reaktion wird Ammoniak bestimmt. Gemessen wird die Abnahme an NADH über Extinktion bei 340 nm.

2.5.6 Bestimmung der Thrombozytenfunktion mittels Multiplate®-Analyse

Auf der Weiterentwicklung der Impedanzaggregometrie von Cardinal und Flower²³, welche 1979 etabliert wurde, basiert das Multiplate®-Testprinzip. Die Bezeichnung Multiplate® leitet sich von multiple platelet function analyzer ab und ist seit dem Jahr 2005 auf dem Markt verfügbar. Das Messsystem stammt aus dem Haus Roche Diagnostics¹¹⁰ und bietet eine patientenspezifische Thrombozytenfunktionsanalyse sowie damit verbunden eine Möglichkeit der Risikostratifizierung hinsichtlich des Blutungsrisikos. Es dient der Planung des individuellen Therapieregimes. Bei der Erstellung der Arbeit wurde die Software-Version V2.03.11 verwandt. Die Testung erfolgt mittels Einweg-Testzellen, welche einen integrierten Sensor und teflonbeschichtete Rührstäbchen beinhalten. Diese Mehrfach-Elektroden-Aggregometrie, kurz MEA genannt, liefert zudem optimale Ergebnisse. Die Vollblutaggregometrie ist ein Messverfahren, welches die Impedanzveränderung zwischen zwei Elektroden durch die Bildung eines Thrombozytenaggregats im Vollblut unter Zugabe der Reagenzien bestimmt. Beim Messverfahren der Firma Roche Diagnostics Deutschland GmbH handelt es sich um eine halbautomatische Multiple Electrode Aggregometrie. Hierbei werden Widerstandsveränderung zwischen den beiden Elektroden in Einwegküvetten aus einer Hirudin S-Monovette® der Firma Sarstedt, nach Zugabe der Test-Reagenzien,

in standardisierten Konzentrationen, in einem automatisierten Fünf-Kanal-Gerät mit Autopipette, nach audiovisueller Benutzerführung, gemessen. Es werden der zeitliche Ablauf sowie der Umfang der maximalen Aggregation und die Fläche unter der Kurve registriert und ausgewertet. Diese zweifache Messung erfolgt automatisiert und der Mittelwert beider Ergebnisse wird angezeigt. Dabei kann allgemein zusammengefasst werden, dass je flacher der Kurvenverlauf ist, desto geringer ist die Thrombozytenaggregation. Zusätzlich errechnet das Gerät automatisch den Pearson Korrelationskoeffizienten. Es wird empfohlen die Messung zu wiederholen, wenn der Wert unter 0,98 beträgt. Zudem werden die Kurven und die Flächen der zwei Sensoreinheiten miteinander verglichen und bei einer Abweichung mehr als 20% sollte die Messung erneut vorgenommen werden. Nachfolgend werden die Testmöglichkeiten des Multiplate[®]-Analyzers dargestellt und die genutzten Tests, welche in der Studie eingesetzt worden sind, ausführlich beschrieben.

Das ADPtest Reagenz ist ein Assay, welches zur quantitativen in-vitro-Bestimmung der Thrombozytenfunktion nach Stimulation der Adenosinrezeptoren mit Adenosindiphosphat genutzt wird. In der Testzelle erfolgt die Thrombozytenaktivierung, diese lagern sich an die Sensorelektroden und bilden Aggregate. Dadurch entsteht ein hoher Widerstand zwischen den Elektroden, welcher stetig ansteigt und als area under the curve dargestellt wird. Dieser Test dient als sensitiver Nachweis einer P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibition, welcher durch die Präparate Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin vermittelt wird^{21,122,136}, sowie zur Hemmung oder dem Fehlen des GP-1b/IIIa-Rezeptors^{9,30,66}. Zunächst wird 300 µl Blut in die Testzelle pipettiert, danach die gleiche Menge physiologische Kochsalzlösung. Anschließend erfolgt die Inkubation, welche drei Minuten in Anspruch nimmt. In dieser Zeit ist es ratsam das ADPtest-Reagenz aus dem Kühlschrank zu holen, falls es nicht schon als Vorbereitung zu Beginn der Messung im Proben- und Reagenzbereich bereit stand. Nach der Inkubation wird die notwendige Menge Reagenz mithilfe der Auto-Pipette hinzugefügt und die Messung gestartet. Nach sechs Minuten ist das Testergebnis auf dem Monitor sichtbar und kann ausgedruckt werden.

Für eine quantitative in-vitro-Bestimmung der Thrombozytenfunktion nach einer Stimulation mit der Arachidonsäure ist das ASPItest-Reagenz geeignet. Dieses Reagenz ist in der Lage unter Wirkung der Thrombozytenoxxygenase Thromboxan A₂ umzuwandeln. In der Messzelle, welche zum Einmalgebrauch vorgesehen ist, lagern sich die so aktivierten Plättchen an die beiden Sensoren an und bilden Aggregate. Auch hierbei wird eine Widerstandserhöhung wahrgenommen und kontinuierlich aufgezeichnet. Das Resultat ist ein sensibles Ergebnis zur Inhibition der Thrombozyten-

Cyclooxygenase^{21,80,136} sowie einer Hemmung oder dem Nichtvorhandensein des Glykoprotein-IIa/IIIb-Rezeptors^{30,66}. Die Prozedur, um die Messung zu starten, verhält sich analog zum Ablauf des ADPtests und wird lediglich hinsichtlich der Verwendung des ASPItest-Reagenz verändert.

Der TRAPtest bietet die Möglichkeit der quantitativen in-vitro-Bestimmung der Thrombinrezeptor-aktivierendes Peptid-6 aktivierten Thrombozytenfunktionen. Dieses Peptid ist ein wirkungsvoller Plättchenaktivator und stimuliert über den Thrombinrezeptor PAR-1 die Thrombozytenaggregation⁸⁵. Dieser Test dient als Bestätigung oder als Therapiemonitoring von Tirofiban, bei dem es sich um einen synthetischen Hemmstoff des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors handelt³⁷. Sowohl die Wirkung von der Acetylsalicylsäure als auch der Effekt der ADP-Rezeptor-Antagonisten werden hierbei nur in geringem Maße abgebildet^{31,79,81,122,136,137}. Der Ablauf zur Pipettierung ist analog zu der Beschreibung von ADPtest und anstelle des ADPtest-Reagenz ist das TRAPtest-Reagenz zu verwenden.

Es erfolgt eine elektronische Kontrolle durch das Gerät.

2.6 Herz-Lungen-Maschine

Unter einer Herz-Lungen-Maschine versteht man ein externes Medizinprodukt, welches in der Lage ist die Funktion von Herz und Lungen maschinell nachzuahmen. Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine geht auf Frey und Gruber im Jahr 1885 zurück¹¹⁵. Die Entdeckung von Heparin im Jahr 1916⁹⁸ war bahnbrechend für den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, da Heparin die Blutgerinnung unterbindet. Diese Wirkung ist unabdingbar für den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Die Idee, die Technik in der Herzchirurgie einzusetzen, hatte Brukhonenko im Jahr 1929. Der erste klinische Einsatz erfolgte jedoch durch Gibbon im Jahr 1954. Als Funktionen der extrakorporalen Zirkulation lassen sich also folgenden Aufgaben zusammenfassen: Funktionsübernahme der Organe Herz und Lunge, Perfusion und Stoffaustausch an Organen und Geweben, Regulation der Körpertemperatur, stillstehendes und blutleeres Operationsgebiet sowie Reservoir und Retransfusion.

2.6.1 Pathophysiologie während extrakorporaler Zirkulation

Als extrakorporale Zirkulation wird der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, einem medizinischen Gerät, welches die Organfunktionen des Herzens und der Lunge übernimmt, bezeichnet. Diese Organfunktionen werden über ein externes Schlauch-Pump-System außerhalb des Körpers gewährleistet. Aufgrund der Oberflächenvergrößerung, der Oberflächenveränderung und der Fremdoberflächen, entstehen vielerlei physiologische Abweichungen. Diese pathophysiologischen

Veränderungen während der Operation sind durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren bedingt. Neben dem Stress des kardiopulmonalen Bypasses, zählen hierzu die patientenspezifischen Veränderungen unter der Allgemeinnarkose, der Operationsstress sowie die Vorerkrankungen und deren Beeinflussung der Organe und Organsysteme³⁵. Nicht nur das mechanische Trauma durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit der Hämodilution durch Priming der Maschine und dem Einsatz des Schlauchsystems durch den Kontakt mit Fremdoberflächen oder dem Blut-Luft-Kontakt beeinflussen die Physiologie massiv. Jede unphysiologische Einflussnahme in den menschlichen Organismus birgt die Gefahr Komplikationen zu verursachen. Zu denen lassen sich neben den Inflammationsreaktionen, der Hämolyse und der Koagulopathie auch die daraus resultierenden sekundären Organkomplikationen bis zum Multiorganversagen subsummieren. Das Blut hat Kontakt mit Fremdoberflächen, insbesondere dem Oxygenator, wo extreme Scherkräfte wirken. Sowohl die korpuskulären Blutbestandteile als auch die Proteine sind davon besonders betroffen. Klinisch ist infolgedessen eine Hämolyse der Erythrozyten, die Degranulierung und Verklumpung der Thrombozyten, die Stimulation der Gerinnungs- und Fibrinolysekaskaden sowie die Komplementsystemaktivierung zu beobachten¹¹⁵. Ein weiterer entscheidender Faktor in der Genese der perioperativen Hämostasestörungen ist der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unter Hypothermie¹²⁹. Darüber hinaus sind die Thrombozyten in ihrer Anzahl und auch in ihrer Funktion durch die Heparin-¹⁴ und die Protamingabe beeinflusst¹¹⁶. Als weitere mögliche Ursachen von defekten oder beeinträchtigten Thrombozyten nach der extrakorporalen Zirkulation sind ein Mangel an Plättchenagonisten, Plasmin durch Fibrinolyse, Fibrinogen-Spaltprodukte, ADP-Mangel, Heparin, Acetylsalicylsäure und Natriumnitroprussid zu nennen⁵⁰.

2.6.2 Heparinisierung

Die Antikoagulation während einer Operation, die eine Herz-Lungen-Maschine erfordert, erfolgt im Normalfall mittels Heparin in einer Dosis von 300 bis 500 Internationalen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht¹³². Die initiale Heparindosis wird vor der Kanülierung der großen Blutgefäße appliziert. Das Monitoring der Vollheparinisierung erfolgt mittels der ACT (activated clotting time). Nach Hattersley wird ein Bereich von 350 bis 450 Sekunden als suffizient angesehen⁶⁸. In regelmäßigen Abständen soll eine Kontrolle der activated clotting time erfolgen, um eine ausreichende Antikoagulation zu garantieren. Anderenfalls ist eine Anpassung notwendig. Eine repetitive Gabe von Heparin ist nach Bestimmung der aktuellen activated clotting time mit einer Dosierung von 50 bis 100 Internationalen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht intravenös möglich¹³².

2.6.3 Heparinantagonisierung

Sobald die extrakorporale Zirkulation beendet ist, erfolgt mittels des Heparin-Antidots Protamin eine Antagonisierung im Verhältnis eins zu eins. Ziel dessen ist das Erreichen einer activated clotting time von 90 bis 130 Sekunden. Das Antidot Protamin wird aus den Spermien oder dem Rogen von ausgewählten Lachsarten durch Extraktion von Mineralsäuren hergestellt. Zusammen mit Protamin bildet Heparin einen beständigen Komplex, ohne eine direkte Einwirkung auf die Hämostase zu haben. Diese Eigenschaft wird genutzt, um die Heparinwirkung zügig aufzuheben. Beispielsweise präoperativ, als perioperatives Antidot bei Einsatz einer Herz-Lungen-Maschinen und in der Therapie sowohl von Heparin-Intoxikationen als auch bei Heparin-induzierten Blutungen. Protamin neutralisiert fast vollständig die Anti-IIa-Aktivität, wenn niedermolekulare Heparine eingesetzt wurden. Die Anti-Xa-Aktivität hingegen wird nur partiell neutralisiert. Die Wirkung setzt innerhalb von fünf bis 15 Minuten ein⁴⁷.

2.7 Statistische Auswertung

Die digitale Eingabe der Daten erfolgte in Microsoft Excel für Windows © Microsoft Version 2010. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich mithilfe von Microsoft Access sowie Microsoft Excel für Windows © Microsoft, beide in der Version 2010, sowie über MH Statistik Beratungen durch Frau Dr. Monika Heinzl-Gutenbrunner aus Marburg mithilfe von IBM SPSS Statistics Version 22. Dabei wurden verschiedene statistische Verfahren angewandt, welche sich nach Art der Fragestellung und den Variablentypen richteten. Aufgrund der zahlreichen Parameter, die hier prospektiv und retrospektiv für die Patienten der Vergleichsgruppe erhoben worden sind, galt es zunächst die Daten methodisch zu strukturieren und etwaige signifikante Zusammenhänge zu identifizieren. Es erfolgte zunächst die Erstellung einer Tabelle, um die Parameter zu erfassen, welche dann Signifikanztests unterzogen wurden. Der statistische Vergleich von zwei und/oder drei Variablen erfolgte mittels t-Test sowie dem Chi-Quadrat-Test. Die Auswertung nicht parametrischer Variablen erfolgte bei Normalverteilung mittels Varianzanalysen (ANOVA) und bei Nicht-Normalverteilung mittels Kruksal-Wallis-Test. Bei einer fehlenden Normalverteilung der nicht-parametrischen Tests wurde der Mann-Whitney-Test genutzt, wenn hier der Kruksal-Wallis-Test signifikant war. Die Signifikanz wurde bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von kleiner fünf Prozent, entsprechend bei $p < 0,05$, angenommen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

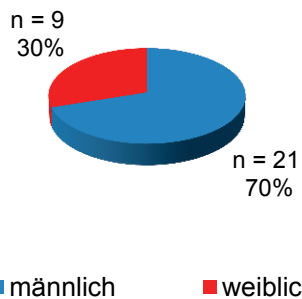
Die Grafiken der Auswertung wurden mittels Microsoft Excel für Windows © Microsoft Version 2010 erstellt.

3 Ergebnisse

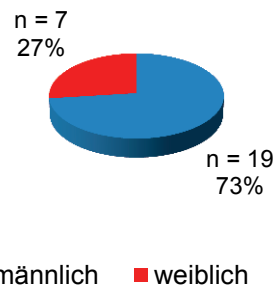
3.1 Demographische Daten

In der vorliegenden Arbeit wurden drei Patientengruppen mit einer Gesamtzahl von 81 Frauen und Männern untersucht. Diese wurden aufgrund ihrer Medikation in die SAPT- oder DAPT-Gruppe eingeordnet und in der dritten Gruppe zufällig aus dem Operationsplan entnommen. Die SAPT-Gruppe umfasst 30 Patienten, wobei es sich hierbei zu 70% um Männer (n=21) und zu 30% um Frauen (n=9) handelt. Die zweite Gruppe, die DAPT-Gruppe, umfasst insgesamt 26 Patienten. Hiervon sind 73% männlich (n=19) und 27% weiblich (n=7). In die Vergleichsgruppe konnten insgesamt 25 Patienten eingeschlossen werden, die sich zu 76% in Männer (n=19) und zu 24% in Frauen (n=6) aufteilen. Nachfolgend sind die Geschlechterverteilungen der einzelnen Gruppen als Kreisdiagramm dargestellt.

SAPT-Gruppe (n=30)



DAPT-Gruppe (n=26)



Vergleichsgruppe (n=25)

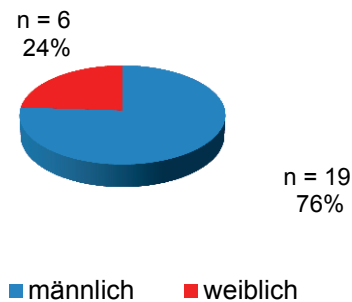


Abbildung 4: Verteilung der Geschlechter in den einzelnen Gruppen

Die drei untersuchten Gruppen weisen allesamt eine sehr ähnliche Altersstruktur auf, wobei das durchschnittliche Alter in der SAPT-Gruppe bei $68,3 \pm 9,5$ Jahre, in der DAPT-Gruppe bei $68,2 \pm 11,2$ Jahre und in der Vergleichsgruppe bei $68,4 \pm 10,4$ Jahre lag. Das nachfolgende Balkendiagramm zeigt die Altersverteilung der drei Subgruppen.

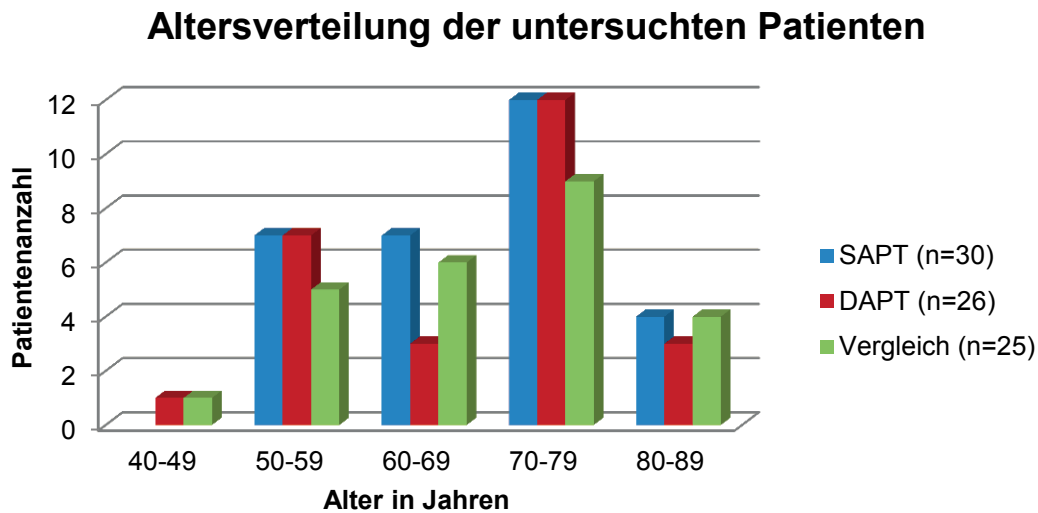


Abbildung 5: Altersverteilung der untersuchten Patienten

Zwischen den drei Gruppen gab es in Bezug auf die demographischen Daten keine signifikanten Unterschiede wie der folgenden Tabelle zu entnehmen ist.

	SAPT-Gruppe (n=30)	DAPT-Gruppe (n=26)	Vergleichsgruppe (n=25)	p-Wert (t-Test)
Alter	68,3±9,4	68,2±11,2	68,4±10,3	0,99*
Geschlecht				
Weiblich	9	7	6	0,88**
Männlich	21	19	19	
Größe in cm	170,4±8,1	169,8±10,5	173,1±9,6	0,09*
Gewicht in kg	82,4±12,5	80,2±17,6	79,4±13,5	0,77***

Tabelle 3: Demographische Daten im Überblick [* Kruskal-Wallis-Test; ** Chi-Quadrat-Test; *** Varianzanalyse (ANOVA)]

3.2 Postoperative Komplikationen

Als Komplikationen wurden innerhalb dieser Studie folgende Kriterien festgelegt: die 30-Tage-Mortalität, eine Re-Thorakotomie, ein Apoplex, eine myokardiale Ischämie sowie eine postoperativ auftretende Dialysepflichtigkeit. Bei 1,4% (n=1) des Patientenkollektivs traten postoperativ Zeichen einer akuten myokardialen Ischämie auf. Weitere jeweils 1,4% (n=1) der Patienten mussten postoperativ rethorakotomiert werden oder wurden neu-dialysepflichtig. Von den 81 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, verstarben 4,2% (n=3) innerhalb von 30 Tagen.

Die nachfolgende Tabelle gibt Auskunft über die postoperativen Komplikationen anhand der absoluten Zahlen und der prozentualen Anteile der jeweiligen Gruppe.

	SAPT-Gruppe (n=30)	DAPT-Gruppe (n=26)	Vergleichsgruppe (n=25)	p-Wert (t-Test)
30-Tage-Mortalität	1 (3,3%)	0 (0%)	2 (8%)	0,40
Re-Thorakotomie	0 (0%)	1 (3,8%)	0 (0%)	0,63
Apoplex	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Myokardinfarkt	1 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Dialysepflicht	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0,31
Blutverlust (ml/24 Stunden)	782,7±288,8	931,1±411,5	928,4±873,2	0,17

Tabelle 4: Postoperative Komplikationen

3.3 Nachblutungsmenge innerhalb von 24 Stunden

Ein Hauptzielparameter dieser Arbeit war die Betrachtung der Nachblutungsmenge innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff. Hierbei wurde das Ende der Operationszeit dem Narkoseprotokoll entnommen und der Zeitraum bis 24 Stunden postoperativ als Zeitraum für die Nachblutungsmenge der Patienten protokolliert. In den einzelnen Gruppen gab es Unterschiede, die im Folgenden aufgezeigt werden. Die Patienten der SAPT-Gruppe wiesen bei normalverteilten Werten eine Nachblutungsmenge von $782,7 \pm 288,8$ Milliliter auf. Diese Patienten hatten nur Acetylsalicylsäure eingenommen und dieses anamnestisch auch nicht abgesetzt.

In der DAPT-Gruppe ließ sich bei ebenfalls normalverteilten Werten eine mittlere Nachblutungsmenge von $952,3 \pm 411,5$ Milliliter nachweisen. In dieser Gruppe war allen Patienten gemeinsam, dass die Acetylsalicylsäure ununterbrochen eingenommen wurde. Der zweite Thrombozytenaggregationshemmer wurde jedoch nicht einheitlich abgesetzt. Zudem kamen hier drei unterschiedliche Präparate zum Einsatz, welche die Funktion der Thrombozyten beeinflusste. Hierbei handelte es sich um Prasugrel (n=1), Clopidogrel (n=11) und Ticagrelor (n=14). In den einzelnen Subgruppen der Dualgruppe gab es folglich auch Unterschiede in der Menge des Drainageblutes innerhalb von 24 Stunden. Da nur ein Patient mit Prasugrel als zweitem Thrombozytenaggregationshemmer in die Studie eingeschlossen werden konnte, wird dessen Blutverlust nur deskriptiv beschrieben. Dieser Patient hatte einen Blutverlust von 1430 Milliliter innerhalb von 24 Stunden. In der Subgruppe, welche Clopidogrel als zweiten Plättchenhemmer eingenommen hatte, konnte je nach Zeitpunkt des Absetzens des Medikaments eine unterschiedliche Nachblutungsmenge dokumentiert werden. In der Ticagrelor-Subgruppe konnte ebenfalls durch das Absetzen des Präparates zu verschiedenen Zeitpunkten präoperativ eine Differenz der Blutungsmenge aufgezeigt werden (Abb. 6,7)

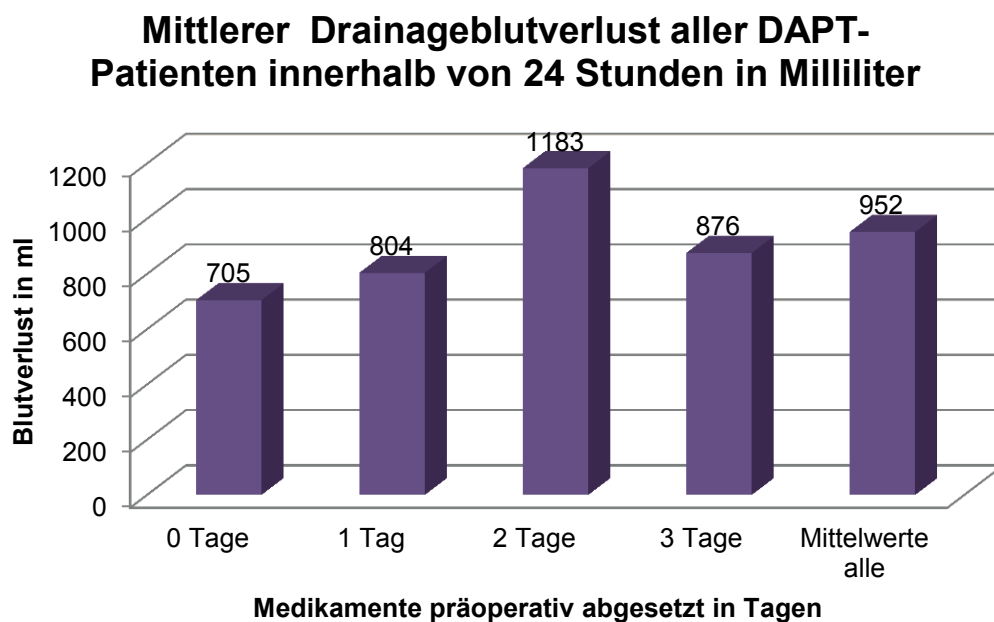


Abbildung 6: Mittlerer Drainageblutverlust innerhalb von 24 Stunden in Milliliter

Nachdem die Medikation innerhalb der DAPT-Gruppe unterschiedlich war, erfolgt die Betrachtung des Blutverlustes in dieser Subgruppe. Hierbei wird der Wirkmechanismus des zweiten Thrombozytenaggregationshemmers in irreversibel (Plavix, Clopidogrel,

Prasugrel) versus reversibel (Ticagrelor) unterschieden. Der Blutverlust betrug $973,7 \pm 334,2$ Milliliter versus $923,2 \pm 531,3$ Milliliter ($p=0,79$) und ist im folgenden Diagramm nochmals grafisch dargestellt.

Vergleich des mittleren Blutverlustes in ml zwischen reversibel und irreversibel wirkenden Thrombozytenaggregationshemmern

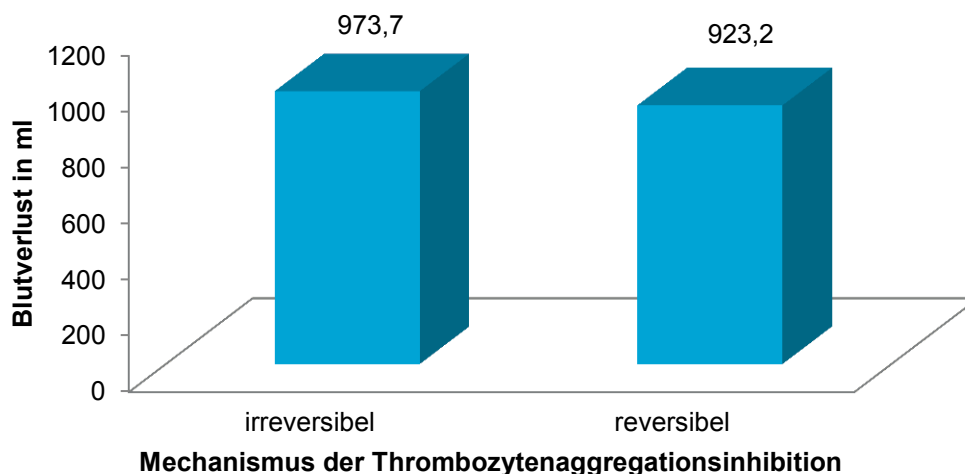


Abbildung 7: Vergleich des mittleren Blutverlustes in ml zwischen reversibel und irreversibel wirkenden Thrombozytenaggregationshemmern

Die Patienten in der Vergleichsgruppe waren entweder mit einem oder mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern zur Operation gekommen, es erfolgten präoperativ keine speziellen Gerinnungstests. In dieser Gruppe zeigte sich eine mittlere Nachblutungsmenge von $928,4 \pm 873,2$ Milliliter. Im folgenden Balkendiagramm werden die Patienten, welche eine POC-Diagnostik erhielten, mit den Patienten, welche ausschließlich die Standardlabordiagnostik erhielten, in Bezug auf den Blutverlust verglichen.

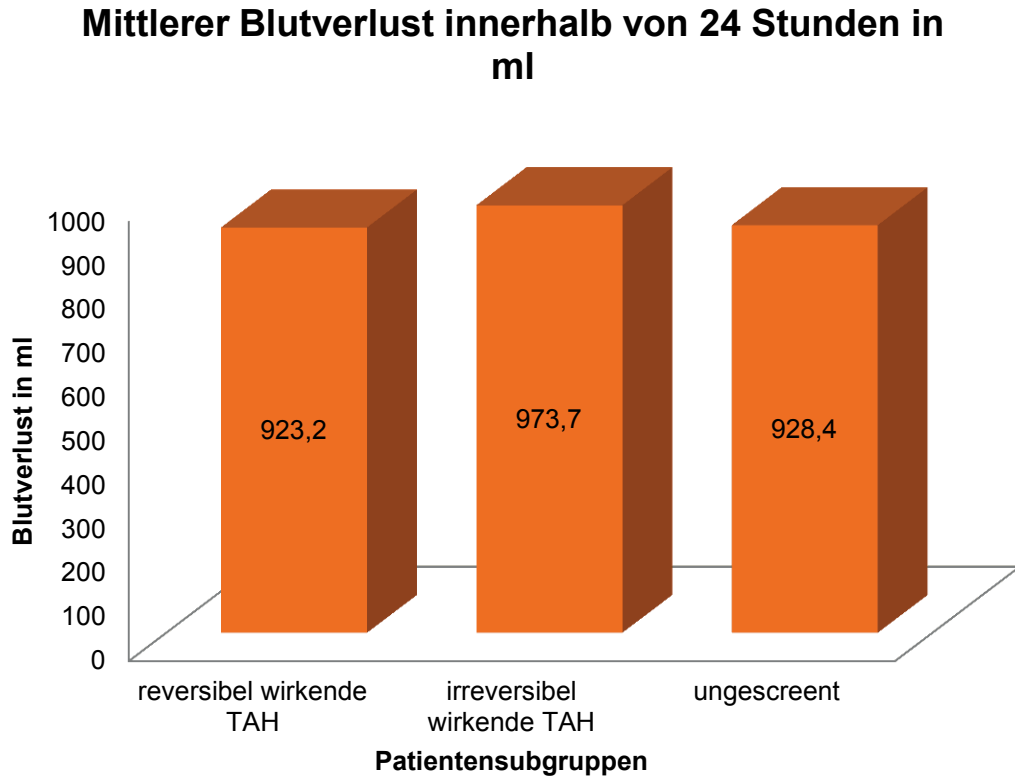


Abbildung 8: Vergleich der Subgruppen hinsichtlich des mittleren Blutverlustes innerhalb von 24 Stunden

Diese Grafik lässt vermuten, dass die Patienten ohne ein Screening mittels Point-of-Care-Gerinnungsdiagnostik einen ähnlichen Blutverlust innerhalb von 24 Stunden erlitten.

Hinsichtlich des Ausgangswertes bei den Thrombozyten waren zwischen allen drei Gruppen (reversibler TAH vs. irreversibler TAH vs. ungescreente Gruppe) keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Im Median betrug die Thrombozytenzahl 244 vs. 285 vs. 233 giga/l.

3.4 Menge von Fremdblutprodukten während des stationären Aufenthaltes

Es wurden in allen drei Gruppen Fremdblutprodukte verabreicht. Anhand der Darstellung in Abb. 9 lassen sich bereits erste Rückschlüsse auf den Einsatz der Blutprodukte ziehen: Die Patienten in der Vergleichsgruppe benötigten mehr Konserven als die Patienten der anderen beiden Gruppen. Für die Fresh Frozen Plasmen sind die Werte signifikant ($p=0,05$) unterschiedlich.

Auch hier ergaben sich beim Vergleich der Ausgangswerte der Thrombozyten zwischen den drei Gruppen (SAPT vs. DAPT vs. Vergleichsgruppe) keine signifikanten Unterschiede. Im Median betragen diese 231 vs. 246 vs. 233 giga/l.

Mittelwerte der insgesamt benötigten Fremdblutprodukte der einzelnen Patientengruppen

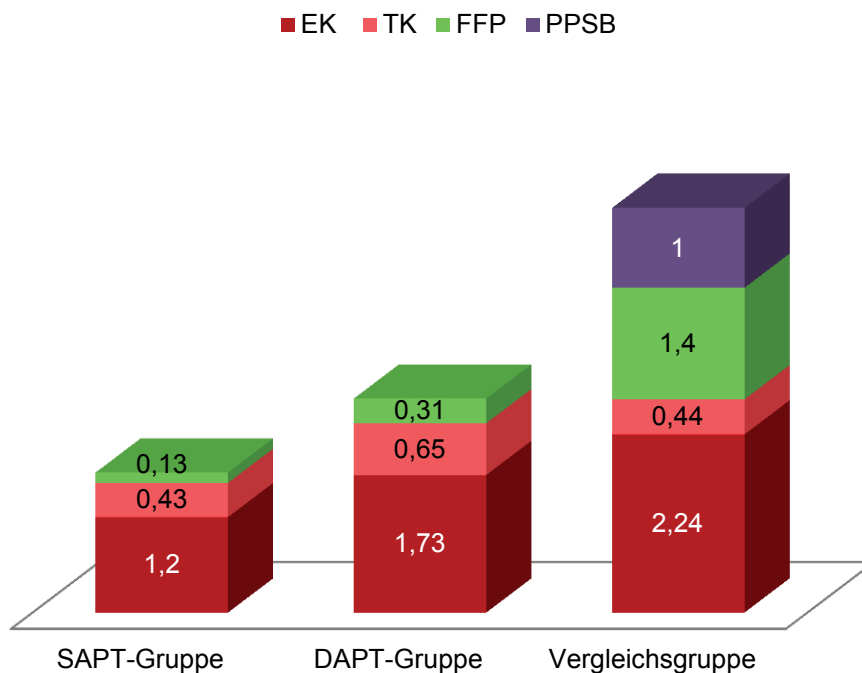


Abbildung 9: Mittelwerte der insgesamt benötigten Fremdblutprodukte der einzelnen Patientengruppen

Bei einem Großteil der Eingriffe handelte es sich um chirurgische Myokardrevaskularisationen (Bypass-Operation) (n=56), gefolgt von Kombinationseingriffen (n=19), Klappenoperationen (n=4) und letztlich von Wiederholungseingriffen (n=2). Hinsichtlich der Verteilung der Operationen in den drei Gruppen ergaben sich ein signifikante Unterschiede (Tab.5). Ebenfalls signifikant unterschiedlich waren die Dauer der extrakorporalen Zirkulation (p=0,02) sowie die Aortenklemmzeit zwischen der SAPT- und der Vergleichsgruppe (p=0,01), siehe Tab. 5.

	SAPT- Gruppe (n=30)	DAPT- Gruppe (n=26)	Vergleichs- gruppe (n=25)	p-Wert (t-Test)
Blutprodukte				
Erythrozyten- konzentrate	1,2 ± 1,4	1,7 ± 1,6	2,2 ± 3,1	0,40*
Thrombozyten- konzentrate	0,4 ± 0,8	0,7 ± 0,8	0,4 ± 0,9	0,35*
Fresh Frozen Plasma	0,1 ± 0,5	0,3 ± 1,0	1,4 ± 3,2	0,05*
				0,002
ACVB	22 (73,3%)	23 (88,4%)	11 (44%)	0:1 0,05 0:2 0,001 1:2 0,12
ACVB und Klappenoperation	3 (10%)	1 (3,8%)	6 (24%)	0,09
Klappenoperation	1 (3,3%)	1 (3,8%)	3 (12%)	0,44
Kombinations- operation	1 (3,3%)	1 (3,8%)	4 (20%)	0,05
Re-ACVB	2 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,33
EKZ (min)	99,3 ± 27,4	87,0 ± 27,8	129,1 ± 50,0	0,02*
				0,06*
Klemmzeit (min)	66,7 ± 28,9	54,5 ± 20,5	84,7 ± 50,0	0:1 0,10 0:2 0,01 1:2 0,08
Operationsdauer (min)	213,4 ± 29,4	199,0 ± 37,3	229,7 ± 70,6	0,08**

Tabelle 5: Intraoperative Daten [*Kruskal-Wallis-Test; ** Varianzanalyse (ANOVA)]

3.5 Non-Responder-Status

Wie im Abschnitt 2.4.2 gelten als Non-Responder diejenigen Patienten, welche im Multiplate[®]-Analyzer eine AUC im ADP-Test größer als 53 und im ASPI-Test größer als 73 aufwiesen.

In der SAPT-Gruppe (n=30) zeigten im ADP-Test präoperativ 50% der Patienten den Status eines Non-Responder. 20% dieser Patienten wurden im Verlauf zum Responder, während gleichzeitig 6,7% der Patienten von Responder zu Non-Responder wurden. In der letzten Messung 24 Stunden postoperativ (Messzeitpunkt t4) hatten somit 36,7% der Patienten einen Non-Responder-Status. 30% aller Patienten wiesen zu beiden Messzeitpunkten das Merkmal eines Non-Responder auf.

In der DAPT-Gruppe (n=26) verfügten im ADP-Test präoperativ (Messzeitpunkt t1) lediglich 11,5% der Patienten über einen Non-Responder-Status. Bis zum Messzeitpunkt t4 wurden hiervon 3,8% zum Responder, während 23,1% der initialen Responder ihren Status zu Non-Responder veränderten. Zum Messzeitpunkt t4 ergab sich somit ein Non-Responder-Anteil von 30,8%. Insgesamt 7,7% der Patienten fielen zu beiden Messzeitpunkten in der Kategorie Non-Responder.

Die Anteile der Responder und Non-Responder im ADP-Test zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten sind der folgenden Darstellung zu entnehmen.

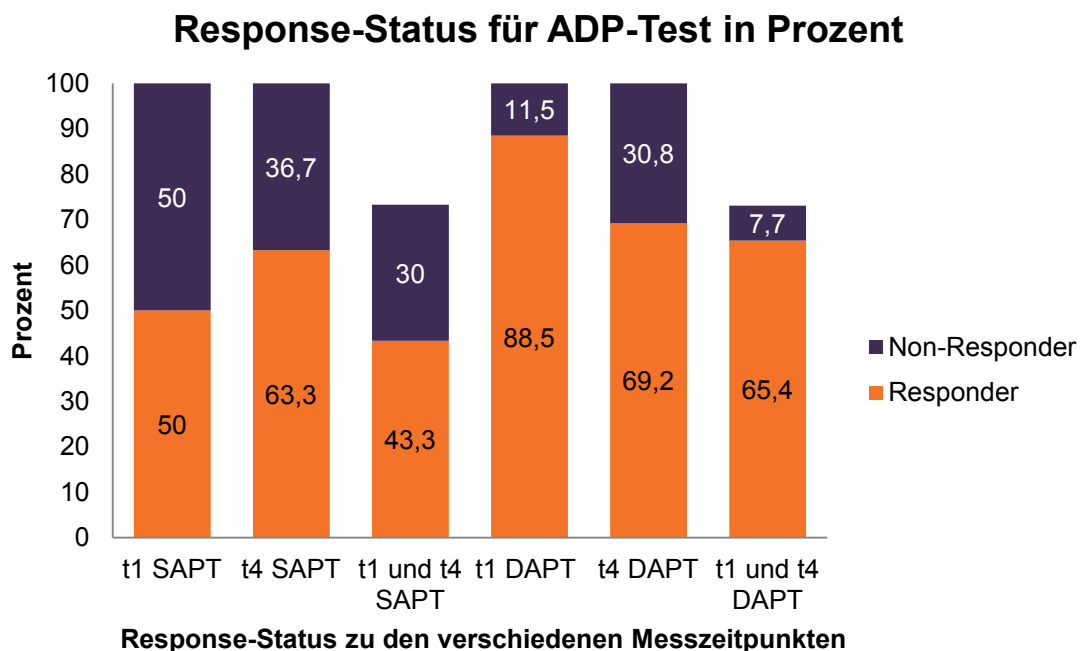


Abbildung 10: Response-Status für den ADP-Test in Prozent

Für den ADP-Test war die Gruppe der Patienten in Bezug auf den eingenommenen Wirkstoff heterogen. Hier wurde die Gruppe zusätzlich in Subgruppen anhand der eingenommenen Medikamente unterschieden. Die Patienten nahmen Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel ein. Der ADP-Test zeigt die Einflussnahme der drei verschiedenen Präparate auf den gleichen Rezeptor und ist damit vergleichbar. Präoperativ wurden 88,5% der Patienten als Responder eingestuft. Die Patienten, welche Clopidogrel (n=14) und Prasugrel (n=1) als zweites Medikament eingenommen hatten, waren allesamt als Responder einzustufen. Lediglich die Patienten, welche Ticagrelor (n=11) eingenommen hatten, zeigten unterschiedliche Response-Status. Hier waren drei Patienten (27,3%) präoperativ im Non-Responder-Status. Postoperativ zeigten sich in der heterogenen Gruppe nur 18 von 26 (69,2%) als Responder. Den Response-Status verloren fünf (35,7%) der Clopidogrel-Patienten im Verlauf. Als weitere Untersuchung wurde der Response-Status zu beiden Messzeitpunkten betrachtet. Neun von 14 Patienten der Clopidogrel-Gruppe (64,3%), sieben der elf Ticagrelor-Patienten (63,6%) und der eine Patient der Prasugrel-Gruppe (100%) waren prä- und postoperativ als Responder einzustufen. Erstaunlicherweise waren zwei Patienten der Ticagrelor-Gruppe (18,2%) zu beiden Messzeitpunkten Non-Responder.

Sämtliche Veränderungen sind dem untenstehenden Diagramm zu entnehmen.

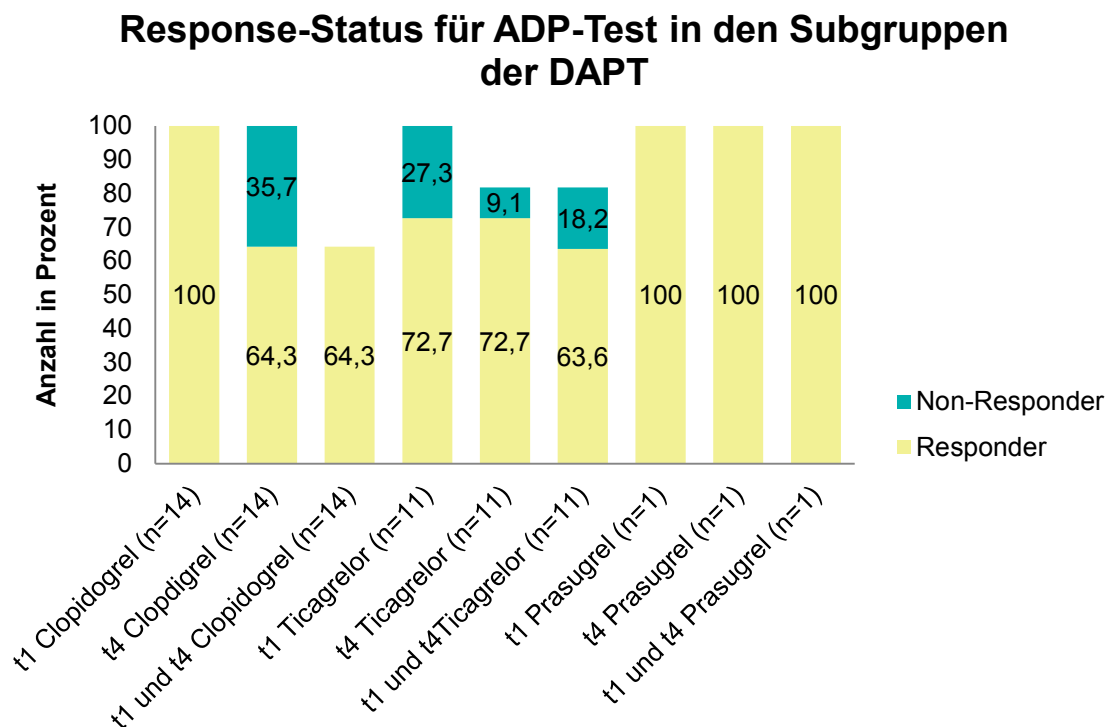


Abbildung 11: Response-Status für ADP-Test in den Subgruppen der DAPT

In der DAPT-Gruppe (n=26) erhielten acht Patienten (31%) Thrombozytenkonzentrate. Hierunter befanden sich drei der elf Patienten (27,3%), die Ticagrelor einnahmen und fünf der 15 Patienten (35,7%), die Clopidogrel einnahmen. Für den ASPI-Test waren zu beiden Messzeitpunkten sowohl präoperativ als auch nach der Thrombozytenkonzentratgabe alle acht Patienten im Response-Status. Für den ADP-Test verlor ein Patient (6,7%) der Clopidogrel -Subgruppe den Responder-Status (Abb. 12), in der Ticagrelor-Subgruppe wurden zwei Patienten (18,2%) zum Responder (Abb. 13).

Veränderungen im ADP-Test für die Clopidogrel-Patienten nach Thrombozytenkontratgabe

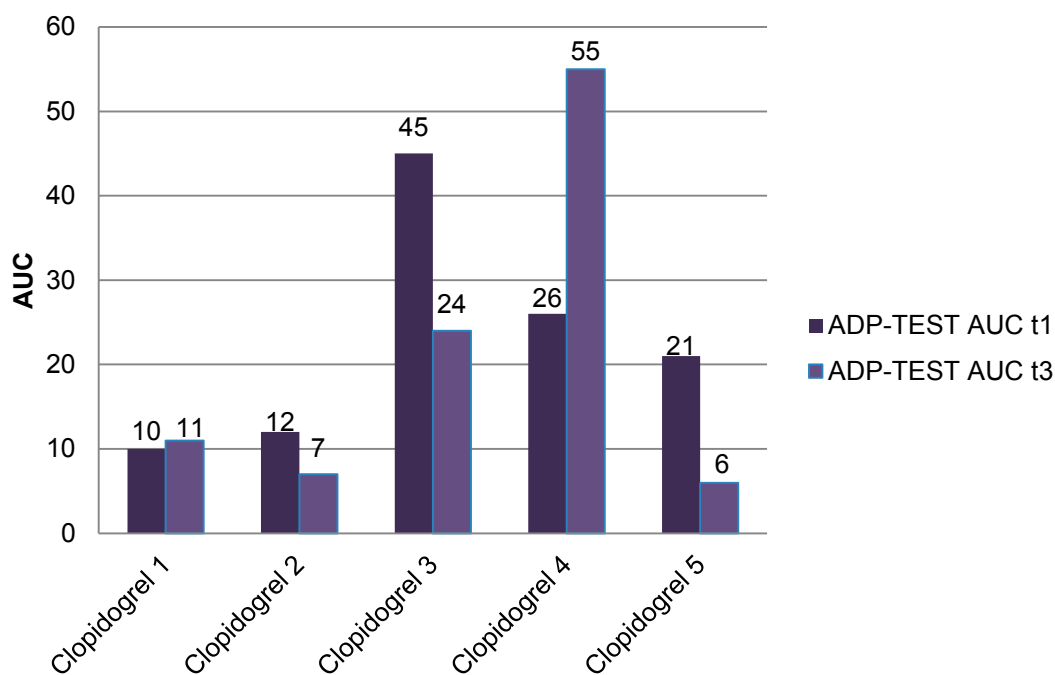


Abbildung 12: Veränderungen im ADP-Test für die Clopidogrel-Patienten nach Thrombozytenkonzentratgabe

Veränderungen im ADP-Test für die Ticagrelor-Patienten nach Thrombozytenkonzentratgabe

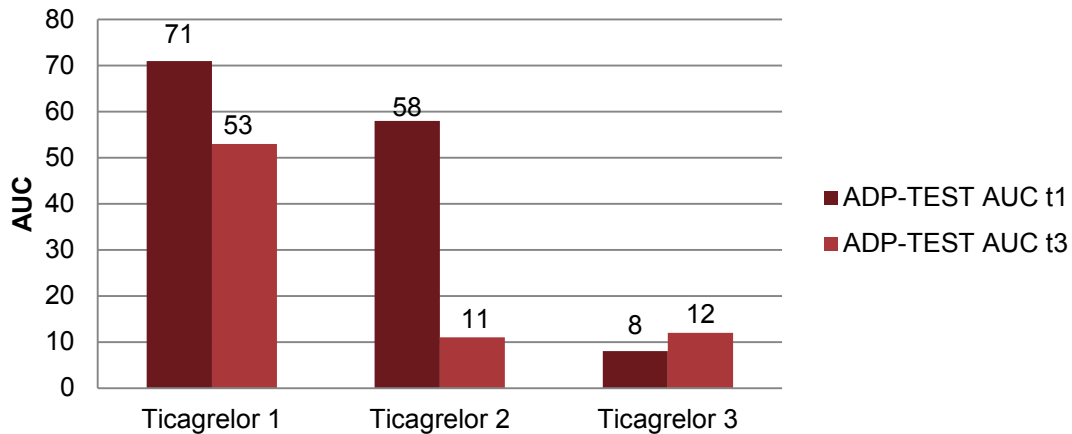


Abbildung 13: Veränderungen im ADP-Test für die Ticagrelor-Patienten nach Thrombozytenkonzentratgabe

Im ASPI-Test konnten zum Messzeitpunkt t1 weder in der SAPT-Gruppe, noch in der DAPT-Gruppe Non-Responder identifiziert werden. Während sich in der SAPT-Gruppe bis zum Messzeitpunkt t4 keinerlei Veränderungen ergaben, wiesen 15,4% der Patienten aus der DAPT-Gruppe dann einen Non-Responder-Status auf.

Die Anteile der Responder und Non-Responder im ASPI-Test veranschaulicht die folgende Grafik.

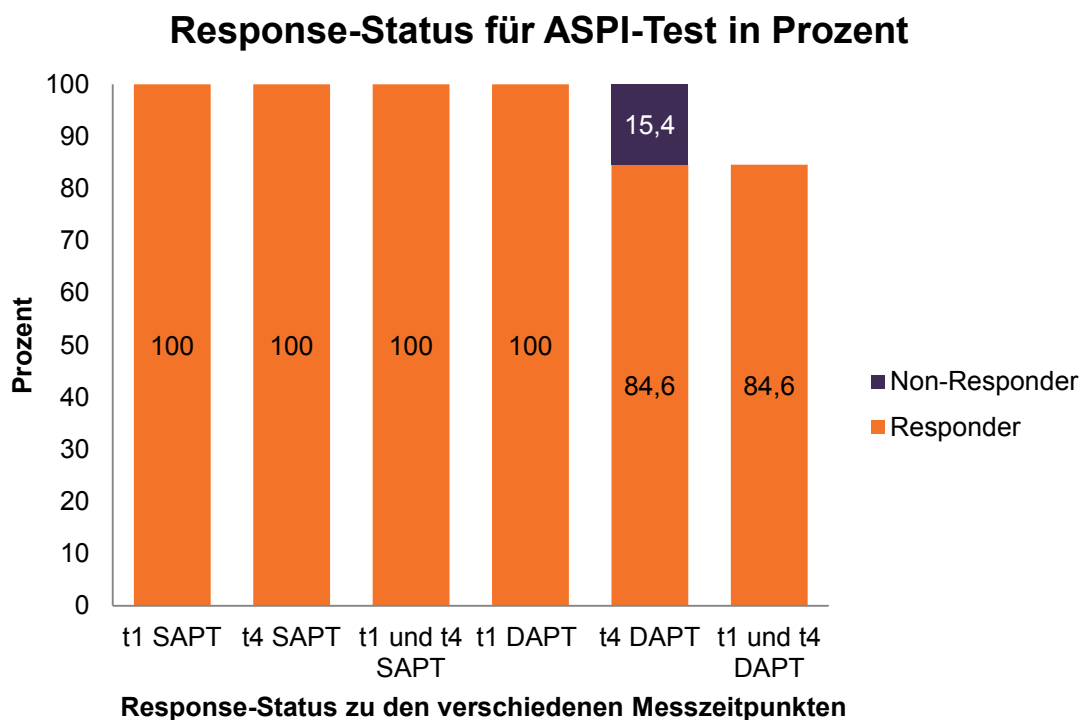


Abbildung 14: Response-Status für den ASPI-Test in Prozent

3.6 Faktor I-Mangel

Weder Patienten in der SAPT- noch in der DAPT-Gruppe wiesen prä- und postoperativ einen Fibrinogenmangel auf. Die folgende Grafik verdeutlicht die Dynamik des Fibrinogen zwischen den prä- und den postoperativen Werten der Patienten in der SAPT- und DAPT-Gruppe.

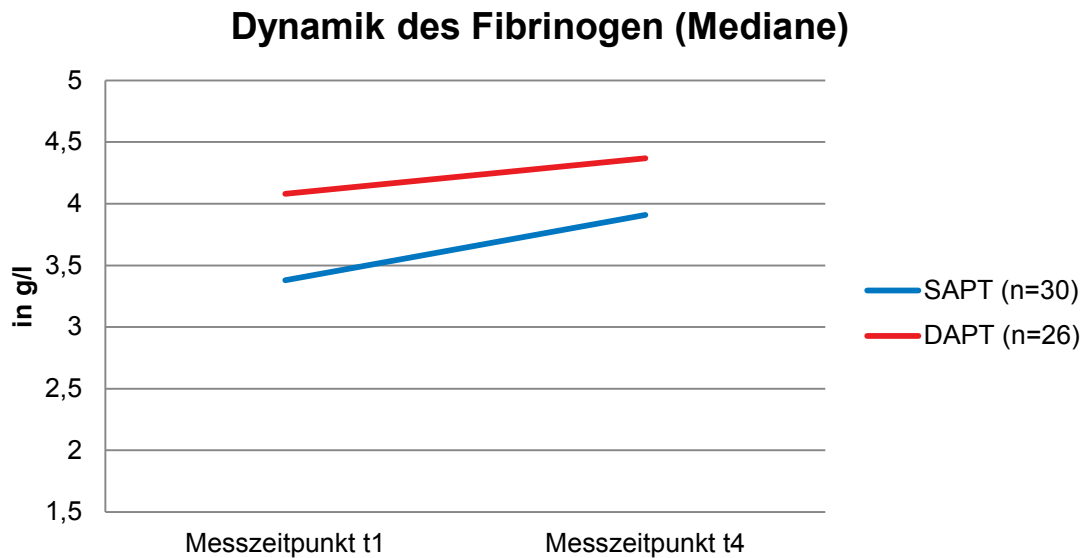


Abbildung 15: Dynamik des Fibrinogenspiegels von prä- zu postoperativen Werten

3.7 Faktor XIII-Mangel

In der SAPT-Gruppe (n=30) wiesen drei Patienten (10%) bereits präoperativ einen Faktor-XIII-Mangel auf, postoperativ waren es neun Patienten (30%). Sowohl prä- als auch postoperativ wiesen zwei Patienten (6,7%) zu beiden Messzeitpunkten einen Mangel auf. In der DAPT-Gruppe (n=26) wurden bereits präoperativ zwei Patienten (7,7%) mit einem Faktor-XIII-Mangel detektiert. Postoperativ zeigten in dieser Gruppe ebenfalls neun Patienten (34,6%) einen Mangel an Faktor XIII. Ein Patient (3,8%) wies zu beiden Messzeitpunkten einen Faktor-XIII-Mangel auf (Abb. 16).

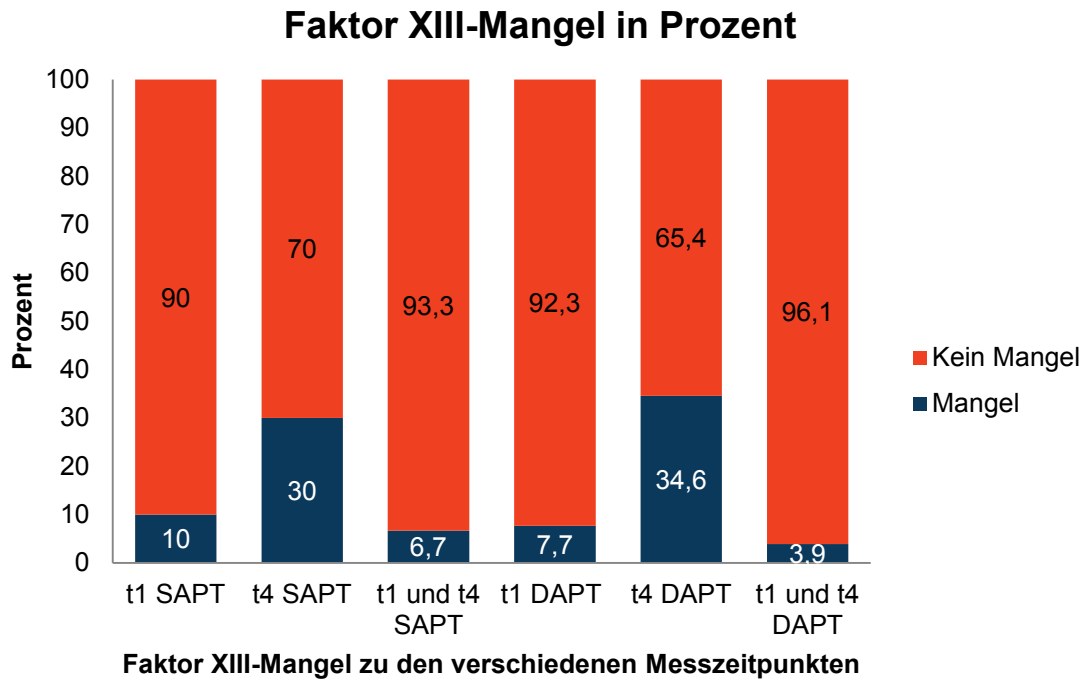


Abbildung 16: Anteil von Faktor XIII-Mangel in den verschiedenen Gruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Prozent

3.8 Postoperativer Abfall der Thrombozytenzahl

Zur Messung des Unterschieds zwischen prä- und postoperativer Thrombozytenzahl wurde in allen drei Studiengruppen jeweils der präoperative Thrombozytenwert gegen die 24-Stunden postoperativen und die niedrigsten Thrombozytenwerte, welche zwischen dem ersten und zehnten postoperativen Tag auftraten, gestellt.

In allen drei Gruppen konnte das Maximum des Thrombozytenabfalls im Median am zweiten postoperativen Tag protokolliert werden.

Für die Patienten der SAPT-Gruppe konnte im Median der maximale Thrombozytenabfall am zweiten postoperativen (IQR 0 – 2) Tag ermittelt werden (Abb. 18). Die präoperativen medianen Thrombozytenwerte lagen bei 231 (IQR 197,8 – 258,5) giga/l. Die postoperativen medianen Thrombozytenwerte betragen 174,5 (IQR 142,5 – 201,8) giga/l. Die niedrigsten medianen Thrombozytenwerte konnten bei 137,5 (IQR 105,3 – 158,8) giga/l dokumentiert werden. Im Vergleich waren die Unterschiede der einzelnen Messzeitpunkte jeweils signifikant ($p \leq 0,001$).

Für die Patienten in der DAPT-Gruppe war ebenfalls im Median ein Thrombozytenabfall am zweiten postoperativen (IQR 1 – 2) Tag zu dokumentieren (Abb. 18). Dabei zeigte sich im Median ein Ausgangswert an Thrombozyten von 246 (IQR 192,5 – 304,5) giga/l.

Die postoperativ erhobenen Werte für die Thrombozyten betragen im Median 193 (IQR 153 – 241,25) giga/l. In dieser Gruppe wurde im Median ein niedrigster Thrombozytenwert von 162 (IQR 128,75 – 191,25) giga/l erfasst. Auch hier waren Signifikanzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten festzustellen ($p \leq 0,001$).

Für die Vergleichsgruppe zeigten sich bei den präoperativen Thrombozytenwerten ein Median von 233 (IQR 197 – 279,75) giga/l und postoperativ ein Median von 163 (IQR 137,75 – 213,25) giga/l. Für diese Gruppe wurde die niedrigste Thrombozytenanzahl mit 120 (IQR 95,5 – 151) giga/l dokumentiert. Die Differenzen der Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten waren ebenfalls signifikant ($p \leq 0,001$), siehe Abb. 18.

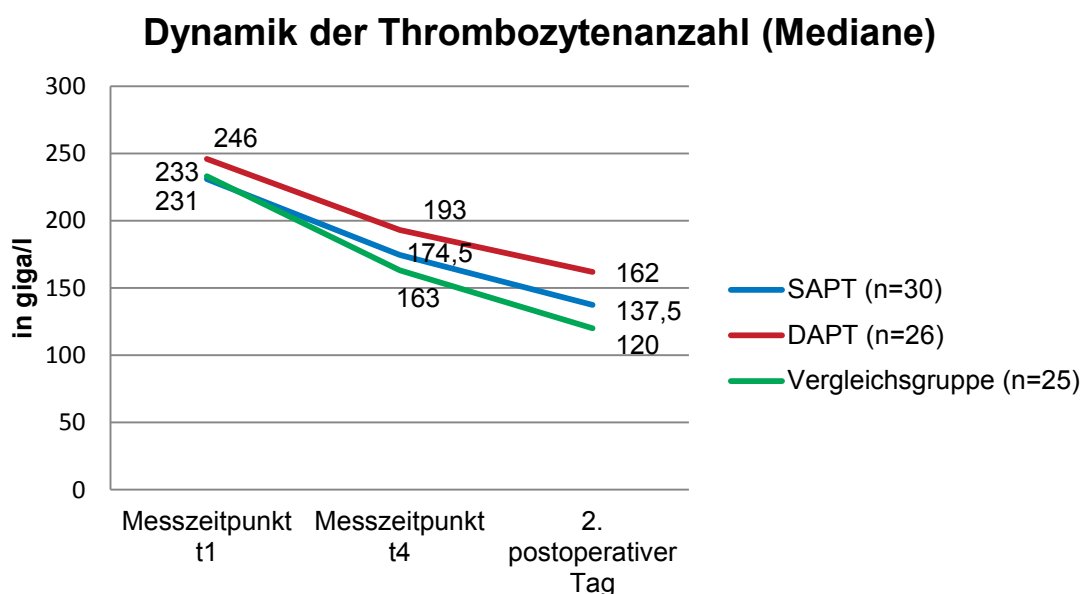


Abbildung 17: Übersicht der Dynamik der Thrombozytenanzahl in allen drei Gruppen

3.9 Postoperative Veränderung der Standard-Gerinnungsparameter

In der SAPT-Gruppe konnte jeweils ein medianer Abfall des Quickwertes um 21%, für INR ein medianer Anstieg um 15% und für die PTT ein medianer Anstieg um 14% ermittelt werden.

Für die DAPT-Gruppe ergaben sich folgende Veränderungen: Der Quickwert war im Median um 22% gesunken, der INR im Median um 20% angestiegen und die PTT ist im Median um 19% angestiegen.

Im Vergleich dazu war bei der Kontrollgruppe, welche nicht gescreent wurde, ein medianer Abfall des Quickwerts um 24,3%, ein medianer Anstieg des INR um 20% und ein medianer Anstieg der PTT um 16,2% zu verzeichnen.

Veränderungen prä- und postoperativ der Standard-Gerinnungsparameter

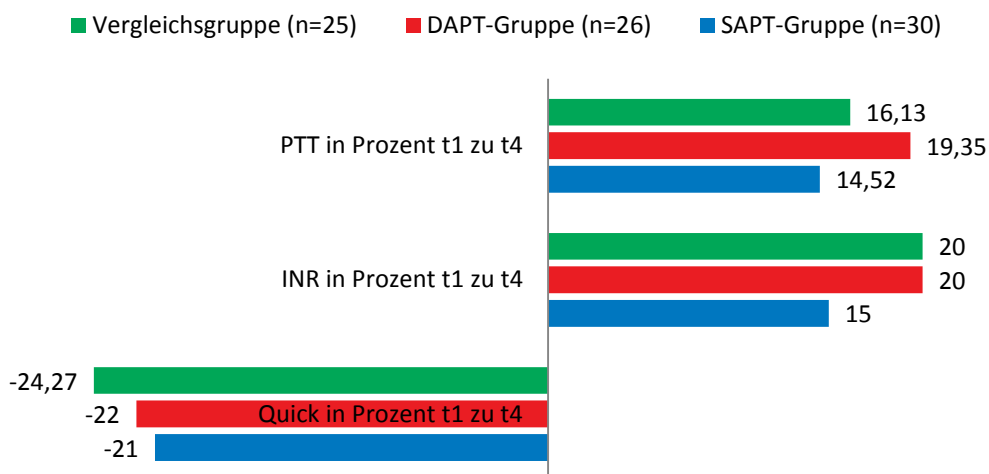


Abbildung 18: Veränderungen prä- und postoperativer Standard-Gerinnungsparameter

3.10 Korrelation von Gerinnungsparametern zwischen singulärer und dualer Plättchenaggregationshemmung

Die Gerinnungsparameter zeigten in beiden Gruppen für den jeweiligen Wert eine ähnliche Tendenz. Für den Quickwert zeigten beide Gruppen einen Abfall, welcher nicht statistisch signifikant war. Die Tendenz für den INR- und PTT-Anstieg war ebenfalls für diese beiden Gruppen gleich, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz.

3.11 Korrelation von Nachblutungsmenge und Fremdblutgabe

Um eine Aussage über die Korrelation von Fremdblutprodukten und Nachblutungsmenge zu treffen, wurden die Mediane beider Parameter einander gegenübergestellt. Hierbei fällt auf, dass die Patienten, die präoperativ zwei verschiedene Thrombozytenaggregationshemmer eingenommen hatten (DAPT-Gruppe), am meisten Blut (Median 950 Milliliter) verloren und im Median zwei Erythrozytenkonzentrate als Transfusion erhielten. Im Kontrast dazu konnte für die Vergleichsgruppe ein medianer Blutverlust innerhalb der ersten 24 Stunden von 780 Millilitern ermittelt und ein medianer Transfusionsbedarf von einem Erythrozytenkonzentrat festgestellt werden. In der SAPT-Gruppe betrug die mediane Nachblutungsmenge 750 Milliliter und es erfolgte im Median die Gabe von einem Erythrozytenkonzentrat.

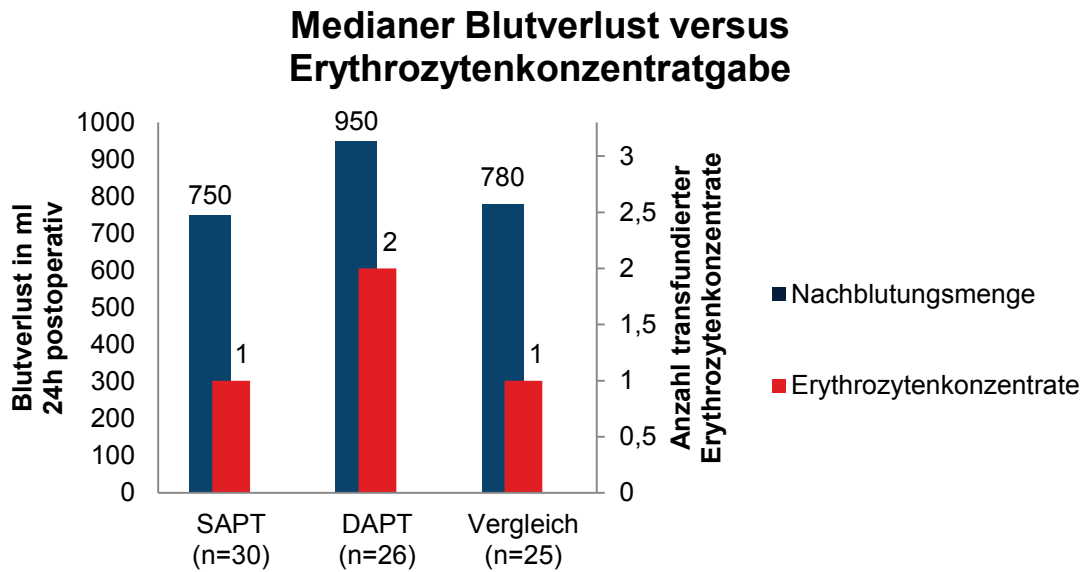


Abbildung 19: Medianer Blutverlust versus Erythrozytenkonzentratgabe

4 Diskussion

Ein Großteil des Klientels der Herzchirurgie stellen Patienten mit koronarer Herzerkrankung dar. Ziel der Therapie ist Entstehung und Progression dieser Erkrankung zu behandeln. Neben den nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sind auch medikamentöse Therapieoptionen ein fester Bestandteil. Obligat ist die Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer. Hierbei gilt die Acetylsalicylsäure als Mittel der ersten Wahl, bei Unverträglichkeit oder einer Kontraindikation soll Clopidogrel genutzt werden. Nachfolgend werden die wichtigsten Erkenntnisse dieser Arbeit zusammengefasst und im Folgenden diskutiert.

- Hinsichtlich der Nachblutungsmenge konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen festgestellt werden.
- Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Vergleichsgruppe mehr Fremdblutprodukte als die SAPT- und DAPT-Gruppe erhielt.
- Bezüglich des Response-Status unter dualer Plättchenhemmung zeigten sich im ADP-Test zu allen Messzeitpunkten der DAPT-Gruppe Non-Responder. Im ASPI-Test waren lediglich 24 Stunden postoperativ Non-Responder zu verzeichnen.
- Ein Fibrinogenmangel konnte weder in der SAPT- noch in der DAPT-Gruppe festgestellt werden.

- Ein Faktor-XIII-Mangel konnte sowohl in der SAPT- als auch in der DAPT-Gruppe Patienten detektiert werden. Hier wurde nur der Mangel beschrieben, jedoch nicht präoperativ ausgeglichen.
- Sowohl das Routinelabor bei Aufnahme als auch im stationären Verlauf ließ keine Aussagen über die Plättchenfunktion und eine differenzierte Analyse der plasmatischen Gerinnung zu.
- Die prä-, peri- und postoperative Point-of-Care-Gerinnungsdiagnostik könnte zu einer Minimierung der Transfusionsrate führen.

4.1 Nachblutungsmenge

Die Nachblutungsmenge ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Kuijk et al. 2009 zeigten, dass Operationen unter Aspirin den Blutverlust um 20-30% und unter dualer Plättchenhemmung sogar um 50% erhöhen⁸⁹. Diese Erkenntnisse decken sich mit den eigenen Ergebnissen.

Heparin konnte als ein weiterer Einflussfaktor durch Frankel et al. 2005 und Karthik et al. 2004 gezeigt werden^{52,83}. Da alle Patienten intraoperativ gewichtsadaptiert und ACT-gesteuert Heparin erhielten, ist eine Vergleichbarkeit gewährleistet.

Darüber hinaus können bestimmte Phytopharmaka, welche bei den Studienpatienten nicht explizit abgefragt wurden, die Nachblutungsmenge beeinflussen. Die Arbeitsgruppen um Ang-Lee et al. 2001, Vale et al. 1998, Fessenden et al. 2001, Hauser et al. 2002 und Izzo et al. 2001 zeigten die negativen Effekte durch Ginkgo-Einnahme auf die Blutgerinnung^{3,49,69,77,134}. Kaye et al. 2000 zeigten auf, dass viele Patienten pflanzliche Präparate einnahmen⁸⁴. Die Einnahme solcher Medikamente kann einen Einfluss auf die Hämodynamik und Interaktionen mit anderen Medikamenten verursachen. Durch die fehlende Abfrage bei den eingeschlossenen Studienpatienten ist somit nicht sicher auszuschließen, dass die Blutungsneigung bei einzelnen Patienten durch eine etwaige Einnahme derartiger Medikamente begünstigt wurde.

4.2 Fremdblutprodukte

In allen drei Patientengruppen wurden Fremdblutprodukte eingesetzt. 72,8 % aller Patienten erhielten Fremdblutprodukte. Die Anzahl der eingesetzten Konserven war hierbei unterschiedlich. Wie dem Abschnitt 3.4 zu entnehmen ist, erhielten die Patienten in der Vergleichsgruppe durchschnittlich mehr Blutprodukte. Diese Patienten erhielten ausschließlich die Standard-Labordiagnostik, ohne die zusätzliche Anforderung von Faktor-I- und Faktor-XIII-Status. Desweiteren erfolgte keine Analyse der individuellen Thrombozytenfunktion. Somit konnten präoperativ bestehende Probleme der Hämostase nur begrenzt aufgedeckt und spezifisch therapiert werden. Weber, CF et al.

2012 zeigten, dass der Einsatz von POC-Methoden die Transfusionsrate allogener Blutprodukte senken kann¹⁴⁰. Es ist zu berücksichtigen, dass sowohl die Anzahl der Hämostase-beeinflussenden Medikamente, ihre Wirkungsweise als auch die verschiedenen Operationsverfahren eine wichtige Rolle spielen. Sowohl im klinischen Alltag als auch in der Studie konnten Patienten mit einer dualen Plättchenhemmung eingeschlossen werden. Dieses Patientenkollektiv hat ein generell erhöhtes Blutungsrisiko und einen erhöhten Transfusionsbedarf bei Operationen^{19,34}.

4.3 Non-Responder-Status unter dualer Thrombozytenaggregation

In der Arbeit sollte herausgefunden werden, ob und wie hoch die Inzidenz der Non-Responder unter einer dualen Plättchenaggregationshemmung vor kardiochirurgischen Eingriffen ist.

Von den 56 Patienten in der SAPT- (n=30) und DAPT-Gruppe (n=26) waren für den ASPI-Test zum Messzeitpunkt t1 in beiden Gruppen keine Non-Responder identifizierbar. Im ADP-Test zum Messzeitpunkt t1 wiesen 50% der SAPT- und 11,5% der DAPT-Gruppe einen Non-Responder-Status auf.

In der Literatur sind verschiedene Aspekte zum Response-Status und deren mögliche Einflüsse publiziert worden. Serebrunay et al. 2008 zeigten, dass Diabetiker eine signifikante Thrombozytenaktivität in der Aggregometrie und nach Einnahme von Clopidogrel eine geringere Ansprechrate aufwiesen¹²⁰. Die Arbeitsgruppe um Cuisset konnte das Alter und den Body-Mass-Index als weiteren Risikofaktor für einen Non-Response-Status identifizieren²⁸. Cuisset et al. 2008 zeigten eine Assoziation zwischen Clopidogrel- und Aspirin-Non-Response. Das verminderte Ansprechen von Clopidogrel ist eine Arzneiinteraktion mit Omeprazol, die durch Gilard et al. 2006 nachgewiesen wurde⁵⁹. Die Arbeit von Siller-Matula et al. 2008 zeigt, dass Calcium-Kanal-Blocker die Abnahme der Wirksamkeit von Clopidogrel beeinflussen¹²³.

Die vorliegenden Studiendaten zeigen, dass ein nennenswerter Anteil von Patienten nicht auf die vorhandene Medikation anspricht und der angedachte therapeutische Effekt somit bislang nicht erreicht wird. Demzufolge ist die Betrachtung der Co-Medikation der Patienten, insbesondere unter der Beachtung der Metabolisierung und ggfs. einer Anpassung derselbigen, sinnvoll. Außerdem die Durchführung eines ASPI- bzw. ADP-Tests vor Beginn und während einer dualen Plättchenhemmung, um das individuelle Profil des Patienten zu berücksichtigen und ggf. Anpassungen in der Therapie vorzunehmen.

Offen ist bislang, weshalb und wann sich der Response-Status der Studienpatienten im Verlauf verändert und wie sich der Status zugunsten der Nachblutungsmenge und den Einsatz der Fremdblutprodukte auswirkt. Hierfür sind weitere Untersuchungen notwendig.

4.4 Faktor I

Eine weitere Fragestellung galt der Inzidenz des Faktor-I-Mangels und notwendige Faktor-I-Menge zum Ausgleich des Mangels. Unter allen 56 Patienten der SAPT- (n=30) und DAPT-Gruppe (n=26) konnten präoperativ keine Patienten (0%) mit einem Faktor-I-Mangel identifiziert werden. Postoperativ waren es ebenfalls 0% der Patienten. Hier zeigte sich in der SAPT-Gruppe (n=30) eine durchschnittliche Zunahme des Fibrinogens um 1,3% und für die DAPT-Gruppe (n=26) betrug die durchschnittliche Zunahme 18,7%.

Neben der Funktion als Gerinnungsfaktor gilt Fibrinogen auch als ein Akut-Phase-Protein Typ II, welches durch Interleukin 6 (IL-6) stimuliert und in der Leber unter anderem nach großen Operationen synthetisiert wird. Dies zeigt die Arbeit um Andersen et al. 1993². Somit kann als physiologische Reaktion auf den kardiochirurgischen Eingriff der Fibrinogenspiegel ansteigen.

Weiterhin wird ein erhöhter Fibrinogenspiegel als ein Arteriosklerose-Risikofaktor beschrieben. Gilckrist et al. 1952 und Losner et al. 1954 konnten einen Zusammenhang zwischen Fibrinogen und Herz-Kreislaufkrankungen zeigen^{60,93}. Ernst et al. 1993 konnten eine signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten Fibrinogenspiegel und kardiovaskulärem Tod aufzeigen³⁶. Der genaue Mechanismus ist nicht im Detail bekannt. Eine Annahme ist, dass der erhöhte Fibrinogenspiegel die Plättchenaggregation verstärkt. Die Bindung von Fibrinogen an die aktivierten Thrombozyten erfolgt über GPIIb/IIIa. Mauriello et al. 2000 konnten den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und einem erhöhten Fibrinogenspiegel zeigen⁹⁷. Die Plasmaviskosität wird durch Fibrinogen beeinflusst. Somit ist ein erhöhter Fibrinogenspiegel ein prädisponierender Faktor für Thrombosen und Arteriogenese, dies zeigten Kakafika et al. 2007⁸². Stec et al. 2000 und Gullledge et al. 2003 zeigten, dass die Fibrinogenkonzentration einerseits Ursache und andererseits Folge einer arteriosklerotischen Erkrankung sein kann^{64,127}. Somit könnte Fibrinogen als ein weiterer Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen genutzt werden.

Um einen Mangel auszugleichen, ist nach der Querschnittsleitlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer in der Version von 2014 folgende Formel zu berücksichtigen¹⁹.

$$\text{Fibrinogendosis (g)} = \text{erwünschter Anstieg (g/l)} * \text{Plasmavolumen (l)}$$

Bei dieser Formel wird von einem Plasmavolumen von 40 Milliliter pro Kilogramm Körpermasse ausgegangen.

4.5 Faktor XIII

Als weitere Fragestellung sollte die Inzidenz des Faktor-XIII-Mangels und notwendige Faktor-XIII-Menge zum Ausgleich des Mangels herausgefunden werden. In der SAPT-Gruppe (n=30) wurden präoperativ 10% und 24 Stunden postoperativ 30% der Patienten mit einem Mangel an Faktor XIII identifiziert. Für die DAPT-Gruppe (n=26) wurden präoperativ 7,7% und 24 Stunden postoperativ 34,6% der Patienten mit einem Faktor-XIII-Mangel identifiziert. Gierhake et al. 1974 konnten für ein allgemeinchirurgisches Klientel bei großen Bauchoperationen und Belleville et al. 1977 für kardiochirurgische Operationen ohne Einsatz von Herz-Lungen-Maschinen postoperativ niedrigere Werte an Faktor XIII beschreiben^{15,58}. Der erworbene Faktor-XIII-Mangel ist multifaktoriell bedingt. Davids et al. 1999, Gerlach et al. 2000 und Thies et al. 1975 zeigten, dass postoperativ ein Faktor-XIII-Mangel auftritt^{29,57,133}. Lorenz et al. 1989 zeigten den Einfluss durch Medikamente auf den erworbenen Mangel an Faktor XIII⁹². Egbring et al. 1996 zeigten, dass auch Hemmkörper gegen Faktor XIII einen erworbenen Mangel begünstigen³³. Bamberg et al. 2013 zeigten, dass der maternale Faktor-XIII-Spiegel zu Geburtsbeginn einen signifikanten Einfluss auf den Blutverlust sub partu hat¹¹. Ein präoperativer Faktor-XIII-Mangel ist also ein möglicher Prädiktor für einen höheren Blutverlust und sollte daher ausgeglichen werden. Die Querschnittsleitlinie Hämotherapie durch die Bundesärztekammer in der Version 2014 empfiehlt mindestens 15-20 Einheiten pro Kilogramm Körpermasse bis zur Normalisierung des Faktor-XIII-Spiegels.

4.6 Standardgerinnungsparameter

Die Studie zeigt, dass die konventionellen Gerinnungsparameter weder für ein Screening, noch für eine Diagnose und/oder ein Monitoring der Therapie geeignet sind. Durch den Einsatz der POC-Verfahren zur Gerinnungsdiagnostik kann die diagnostische Lücke der Standard-Gerinnungsdiagnostik teilweise kompensiert werden. Weder die konventionelle Labordiagnostik der Gerinnungsparameter noch die POC-Verfahren allein bieten die Möglichkeit die Analyse der Hämostase in Gänze durchzuführen. Eine Kombination der Analysemethoden ist zielführend, um beispielsweise eine Koagulopathie zu identifizieren und individualisiert zu behandeln. Daraus lässt sich nun ableiten, dass die Standard-Gerinnungsparameter keinerlei sinnvollen und wegweisenden Hinweis bieten, ob der Patient nur einen oder mehrere, hier zwei verschiedene, Thrombozytenaggregationshemmer, einnimmt und welche möglichen Veränderungen diese im Organismus verursachen und welche Einfluss auf

die Blutgerinnung daraus resultiert. Zusammenfassend lässt sich daraus ableiten, dass diese Werte für die Abschätzung und das Screening als nicht sinnvoll zu erachten sind.

4.7 Point-of-Care Gerinnungsdiagnostik

Die Anwendung der Point-of-Care-Verfahren, welche bettseitig verfügbar sind, können eingesetzt werden, um die diagnostischen Lücken der konventionellen Labordiagnostik zu den Gerinnungswerten partiell zu kompensieren sowie die Thrombozytenfunktion abzubilden. Als Nachteil der konventionellen Gerinnungsdiagnostik werden vornehmlich die initiale Thrombinbildung im Plasma und die quantitative Analyse der Thrombozytenanzahl eingeordnet. Zudem unterliegen die herkömmlichen Analysen Schwankungen in Bezug auf Aussagen zur Stabilität des Gerinnsels in Abhängigkeit von der Zeit, womit eine Hyper-/Fibrinolyse unerkannt bleibt. Für eine umfassende Gerinnungsanalyse sind die konventionellen und die Point-of-Care-Methoden kombiniert einzusetzen. Die kumulativen Kosten für die Durchführung der POC-Messverfahren sind höher als die der konventionellen Labordiagnostik. Würden die Kosten für die Geräte in Verbindung mit einem rationaleren Einsatz des Transfusionsregimes und einen effizienteren Einsatz von Hämotherapeutika erfolgen, könnten sich die Kosten ausgleichen oder gar zu einer positiven Kostenbilanz führen.

Anhand von perioperativem Blutverlust und der Transfusionsrate allogener Blutprodukte wird die Wirtschaftlichkeit der POC-Diagnostik gemessen. Eine bislang unzureichende Anzahl von publizierten, prospektiv randomisierten und kontrollierten Studien an kardio-chirurgischen, leberchirurgischen und thorax-gefäßchirurgischen Kollektiven beschäftigten sich mit dem Einsatz der POC-Verfahren. Die POC-assoziierten Komplikationen sind dabei nicht berücksichtigt worden^{1,8,61,104,111,121,139,142}. Auch wenn die Patientenkollektive verschieden und sich die Anwendung der POC-Methoden in Bezug auf Typ, Umfang und Zeitpunkt unterschieden, so ist das Resümee dennoch richtungsweisend: Die Studien zeigen einen Trend zur Nutzung der POC-Verfahren und damit verbunden ein Einsparen an Hämotherapeutika, insbesondere an Fremdblutprodukten. Die Arbeitsgruppe um Spalding et al. 2007 konnte bei einer Studie mit 1422 elektiven kardiochirurgischen Patienten eine 50-prozentige Kostenreduktion für die allogenen Blutprodukte nach Implementierung der POC-Gerinnungsdiagnostik verzeichnen¹²⁶. In der retrospektiven Studie von Görlinger et al. 2011 wurden ähnliche Kosteneinsparungen verzeichnet. Hier wurden 3865 kardiochirurgische Patienten eingeschlossen⁶³. Infolge der Implementierung der POC-Diagnostik sanken die Kosten für allogene Blutprodukte um knapp 35 Prozent, aber die Ausgaben für Gerinnungsfaktorenkonzentrate stiegen um etwa 105 Prozent an. Die

Gesamtkosten an Hämotherapeutika minimierten sich um insgesamt sechseinhalb Prozent.

Auch wenn eine Implementierung neuer Messverfahren primär weitere Ausgaben birgt, so ist mit einer Reduktion der Kosten in anderen Bereichen zu rechnen. Diese können sich im besten Fall amortisieren oder gar zu Einsparungen führen. Folgende Hypothese ist ableitbar: Bei Einsatz der zur Verfügung stehenden Ressourcen der Gerinnungsdiagnostik sind Ersparnisse im Bereich der allogenen Blutkomponenten erzielbar. Ressourceneinsparung bei allogenen Blutprodukten ist vor dem Hintergrund einer zu geringen Anzahl an Blutspendern in Deutschland von besonderem Interesse.

5 Limitationen der Studie

In der Studie wurden Patienten (n=81) mit unterschiedlichen kardialen Grunderkrankungen, die sich einer kardiochirurgischen Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterziehen mussten, eingeschlossen. Daraus ergeben sich verschiedene angewandte Operationsverfahren, welche per se einen unterschiedlichen Blutverlust zur Folge hatten. Außerdem ergaben sich nicht ganz vergleichbare Patientengruppen hinsichtlich des Operationsverfahrens. Somit können durch diese Unterschiede etwaige Einflüsse auf den Blutverlust und auch auf die postoperativen Komplikationen nicht ausgeschlossen werden. Eine Subgruppenanalyse ist zwar erfolgt, jedoch ist aufgrund der geringen Fallzahl ein Übertragen auf die Gesamtheit der kardiochirurgischen Patienten nicht möglich. Um valide Daten in Bezug auf Vorhersagekraft für etwaige Probleme und Risiken zu ermitteln, bedarf es einer größeren Fallzahl. Dabei erscheint es sinnvoll anhand einer definierten Operation, beispielsweise der Bypass-Operation, die Gruppen gegenüberzustellen und zu den primären Endpunkten dieser Studie zu untersuchen und zu analysieren.

Weiterhin sollte geprüft werden, ob die reversiblen Thrombozytenaggregationshemmer, wie Ticagrelor, auch frisch transfundierte Thrombozyten beeinflussen. Die Anzahl der Patienten in der DAPT-Gruppe, die Thrombozytenkonzentrate peri- und/oder postoperativ erhalten haben und Ticagrelor eingenommen hatten, war zu gering, um einen Trend aufzuzeigen oder gar eine Signifikanz nachzuweisen. Lediglich drei Patienten hatten Ticagrelor eingenommen und erhielten Thrombozytenkonzentrate, wiesen jedoch unterschiedliche Zeiträume der Medikamentenpausierung für Ticagrelor auf, so dass die Zahlen nicht auswertbar waren. Um einen Effekt von transfundierten Thrombozyten bei Patienten mit medikamentös herbeigeführter Thrombozytendysfunktion nachzuweisen, sind weitere Studien erforderlich.

6 Ausblick

Für die Etablierung von POC-Gerinnungsdiagnostik in den klinischen Alltag sind noch weitere Studien notwendig, die nicht nur bei Risikogruppen den Zusatznutzen aufzeigen sollten. Ziel muss dabei sein, die Patientensicherheit durch den Einsatz dieser Verfahren zu maximieren und den Einsatz hämotherapeutisch-wirksamer Präparate zu reduzieren und damit Kosten zu senken.

Für einen effizienteren Einsatz von Blutprodukten und anderen Hämotherapeutika ist das Etablieren eines Patient-Blood-Managements eine sinnvolle Option. Hierbei werden insbesondere Elektivpatienten im Vorfeld eines chirurgischen Eingriffs hinsichtlich einer vorbestehenden Anämie untersucht und diese, wenn möglich, präoperativ ausgeglichen, um die patienteneigenen Blutressourcen aufzubauen, zu schonen und auszuschöpfen. Des Weiteren erfolgt im intra- und postoperativen Verlauf eine strukturierte Überprüfung der Blutgerinnung, ein verstärkter Einsatz der maschinellen Autotransfusion sowie die Verwendung von Blutentnahmeröhrchen mit geringerem Volumen.

Neben dem Etablieren eines Patient-Blood-Managements scheint darüber hinaus der standardmäßige Einsatz der POC-Gerinnungsdiagnostik, nicht nur für herzchirurgische Patienten, sondern auch für alle Patienten mit einem mittleren und hohen Blutungsrisiko, sinnvoll.

7 Zusammenfassung

7.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Gerinnungsdiagnostik mittels POC-Gerinnungstests bei Patienten, welche sich kardiochirurgischen Eingriffen unterziehen und oral plättchengehemmt sind.

Hinsichtlich des Transfusionsbedarfs konnte im Rahmen der Studie gezeigt werden, dass die Patienten, welche keine POC-Diagnostik erhielten, signifikant mehr Fresh Frozen Plasmen erhielten als die Patienten der gescreenten SAPT- und DAPT-Gruppe. Dies lässt den Schluss zu, dass eine konsequente POC-Diagnostik den Bedarf von Fremdblutprodukten senkt.

Im ASPI-Test waren alle Patienten zu allen Messzeitpunkten als Responder einzustufen. In der DAPT-Gruppe verloren 15,4% ihren Responder-Status bis zum Messzeitpunkt t4. Im ADP-Test waren 50% der Patienten der SAPT-Gruppe bereits zum Messzeitpunkt t1 als Non-Responder einzustufen, 30% zu beiden Messzeitpunkten. Für die DAPT-Gruppe gilt, dass 11,5% der Patienten zum Messzeitpunkt t1 als Non-Responder einzustufen waren und 7,7% zu beiden Messzeitpunkten. Veränderungen des Response-Status hin zum Non-Responder traten auch bei Patienten in der DAPT-Gruppe auf, welche Thrombozytenkonzentrate erhielten. Der Grund für die Veränderung des Response-Status konnte im Rahmen dieser Studie nicht geklärt werden. Gleichwohl zeigen die Ergebnisse, dass ein nennenswerter Anteil von Patienten nicht auf die vorhandene Medikation anspricht und der angedachte therapeutische Effekt somit nicht erreicht wird. Dies betraf präoperativ bei den Studienpatienten mit einem Anteil von 27,3% insbesondere diejenigen, welche Ticagrelor (n=11) erhielten. Postoperativ waren mit einem Anteil von 35,7% insbesondere Patienten, welche Clopidogrel (n=14) erhielten, vom Non-Responder-Status betroffen.

In Bezug auf Faktor XIII zeigten in der SAPT-Gruppe 10% der Patienten und in der DAPT-Gruppe 7,7% bereits präoperativ einen Mangel, welcher nicht ausgeglichen wurde. Postoperativ waren 30% bzw. 34,6% von einem Faktor XIII-Mangel betroffen, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht.

Allgemein ist zusammenzufassen, dass die POC-Methoden einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn über die individuelle Gerinnungssituation eines Patienten, insbesondere unter dem Aspekt der singulären und/oder dualen Plättchenhemmung, bringen. Die konventionellen Labortests sind nicht zu vernachlässigen, bilden die

Gerinnungssituation aber nur unzureichend ab. Die Verfahren sollten sinnvollerweise gemeinsam genutzt werden, um das individuelle Blutungsrisiko und, damit verbunden, das Blutungsmanagement zu optimieren.

7.2 Summary

This thesis focuses on coagulation diagnostics with point-of-care methods on patients who undergo cardiac surgery and have oral antiplatelet therapy.

Regarding transfusion needs, the study shows that patients who received no point-of-care diagnosis, received significantly more Fresh Frozen Plasma than the patients of the screened SAPT- and DAPT-group. This leads to the conclusion that consistent point-of-care diagnosis reduces the needs of blood products.

In the ASPI-test all patients were classified as responders at all measured time points. In the DAPT-group 15,4 % lost their responder status until time-point t4. In the ADP-test 50 % of the patients of the SAPT-group were already classified as non-responders at time-point t1, 30 % at both time-points. For the DAPT-group it is valid that 11,5 % of the patients were classified as non-responders at time-point t1 and 7,7 % at both time-points. Changes of the response-status to non-responder also occurred among those patients of the DAPT-group who received platelet-concentrates. The reason for changing the response-status could not be identified within this study. Nevertheless the results show that a considerable proportion of patients is not responding to their medication and the planned therapeutic effect is not achieved. That affected presurgical patients with an amount of 27,3 % especially those patients who received Ticagrelor (n=11). Postsurgical non-responders were especially among those patients who received Clopidogrel (n=14), with an amount of 35,7 %.

Regarding factor XIII, 10 % of the patients of the SAPT-group and 7,7 % of the DAPT-group even showed a presurgical deficiency, which was not corrected. 30 % and 34,6 % showed a postsurgical factor XIII deficiency, which means a higher risk of bleedings.

The conclusion is that point-of-care methods bring an additional knowledge about the individual clotting abilities of a patient, especially in the case of a singular or dual platelet inhibition. Conventional laboratory tests shouldn't be neglected, even they can show the clotting situation insufficiently. Both methods should be combined to optimize the individual risk of hemorrhage and hemorrhage management.

8 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	acquired respiratory distress syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure
CABG	Coronar Artery Bypass Graft
CCI	corrected count increment
COX	Cyclooxygenase
DAPT	dual antiplatelet therapy
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	europäische Arzneimittelagentur
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FGF	fibroblast growth factor
GFP	gefrorene Frischplasma
GP	Glykoprotein
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	humanes Leukozytenantigen
HNA	humane Neutrophilenantigene
IE	Internationale Einheit
IgA	Immunglobulin A

IL-6	Interleukin 6
INR	International Normalized Ratio
JUMBO – TIMI	joint utilization of medications to block platelets optimally- thrombolysis in myocardial infarction
KA(O)S	Klinisches Arbeitsplatzsystem
LAE	Lungenarterienembolie
LHP	lyophilisierte Humanplasma
MECC	minimized extra corporeal circulation
MLP	Methylenblau-Licht-behandeltes Plasma
NADPH	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat
Narko-Data®	Online - Dokumentationssystem für die Anästhesie
NAT	Nukleinsäureamplifikationstechnik
NSAID	nicht-steroidales Antiphlogistikum
NASR	nicht-steroidales Antirheumatikum
nm	Nanometer
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
NVAF	nicht-valvuläres Vorhofflimmern
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcome
PDGF	platelet-derived growth factor
POC	Point-of-Care
PRICIPLE-TIMI	The Prasugrel In Comparison To Clopidogrel For Inhibition Of Platelet Activation And Aggregation–Thrombolysis In Myocardial Infarction
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
SAPT	Single Antiplatelet Therapy
SDP	Solvent-Detergent (SD)-behandelte Plasma
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
ta-GvHD	transfusionsassoziierte graft-versus-host disease

TGFβ	transforming growth factor β
TK	Thrombozytenkonzentrat
t-PA	tissue type plasminogen Activator
TRALI	transfusion related acute lung injury
TRITON-ACS	target platelet inhibition of clarify the optimal strategy to medically manage acute coronary syndromes
TRITON-TIMI	trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel
TVT	tiefe venöse Thrombose
TXA ₂	Thromboxan A ₂
VTE	venöse Thromboembolie

9 **Abbildungsverzeichnis**

ABBILDUNG 1: KLASSISCHE GERINNUNGSTHEORIE (MODIFIZIERT NACH MORAWITZ, 1904)..	3
ABBILDUNG 2: ZEITSTRAHL - STATIONEN DER BLUTGERINNUNG (MODIFIZIERT NACH BUESS, 1960).....	3
ABBILDUNG 3: VEREINFACHTE DARSTELLUNG EINES THROMBOZYTEN (BASIEREND AUF SCHAFFER, A, 1996).....	10
ABBILDUNG 4: VERTEILUNG DER GESCHLECHTER IN DEN EINZELNEN GRUPPEN	34
ABBILDUNG 5: ALTERSVERTEILUNG DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN	35
ABBILDUNG 6: MITTLERER DRAINAGEBLUTVERLUST INNERHALB VON 24 STUNDEN IN MILLILITER.....	37
ABBILDUNG 7: VERGLEICH DES MITTLEREN BLUTVERLUSTES IN ML ZWISCHEN REVERSIBEL UND IRREVERSIBEL WIRKENDEN THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMERN.....	38
ABBILDUNG 8: VERGLEICH DER SUBGRUPPEN HINSICHTLICH DES MITTLEREN BLUTVERLUSTES INNERHALB VON 24 STUNDEN.....	39
ABBILDUNG 9: MITTELWERTE DER INSGESAMT BENÖTIGTEN FREMDBLUTPRODUKTE DER EINZELNEN PATIENTENGRUPPEN	40
ABBILDUNG 10: RESPONSE-STATUS FÜR DEN ADP-TEST IN PROZENT	42
ABBILDUNG 11: RESPONSE-STATUS FÜR ADP-TEST IN DEN SUBGRUPPEN DER DAPT	43
ABBILDUNG 12: VERÄNDERUNGEN IM ADP-TEST FÜR DIE CLOPIDOGREL-PATIENTEN NACH THROMBOZYTENKONZENTRATGABE.....	44
ABBILDUNG 13: VERÄNDERUNGEN IM ADP-TEST FÜR DIE TICAGRELOR-PATIENTEN NACH THROMBOZYTENKONZENTRATGABE.....	45
ABBILDUNG 14: RESPONSE-STATUS FÜR DEN ASPI-TEST IN PROZENT.....	45
ABBILDUNG 15: DYNAMIK DES FIBRINOGENSPIEGELS VON PRÄ- ZU POSTOPERATIVEN WERTEN.....	46
ABBILDUNG 16: ANTEIL VON FAKTOR XIII-MANGEL IN DEN VERSCHIEDENEN GRUPPEN ZU UNTERSCHIEDLICHEN ZEITPUNKTEN IN PROZENT	47
ABBILDUNG 18: ÜBERSICHT DER DYNAMIK DER THROMBOZYTENANZAHL IN ALLEN DREI GRUPPEN	48
ABBILDUNG 19: VERÄNDERUNGEN PRÄ- UND POSTOPERATIVER STAND-GERINNUNGSPARAMETER.....	49
ABBILDUNG 21: MEDIANER BLUTVERLUST VERSUS ERYTHROZYTENKONZENTRATGABE.....	50

10 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: URSACHEN UND KRANKHEITSBEISPIELE EINES FIBRINOGEN-MANGELS	8
TABELLE 2: INDIKATIONEN DER DIREKTEN ORALEN ANTIKOAGULANZIEN	16
TABELLE 3: DEMOGRAPHISCHE DATEN IM ÜBERBLICK [* KRUSKAL-WALLIS-TEST; ** CHI- QUADRAT-TEST; *** VARIANZANALYSE (ANOVA).....	35
TABELLE 4: POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.....	36
TABELLE 5: INTRAOPERATIVE DATEN [*KRUSKAL-WALLIS-TEST; ** VARIANZANALYSE (ANOVA)].....	41

11 Literaturverzeichnis (alphabetisch)

- ¹ **Ak, K, et al. 2009.** Thrombelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg.* 2009, 24, S. 404-410.
- ² **Andersen, GM, et al. 1993.** Functional characterization of promoter elements involved in regulation of human B beta-fibrinogen expression. Evidence for binding of novel activator and repressor proteins. *J Biol Chem.* 1993, 268 (30), S. 22650-22655.
- ³ **Ang-Lee, MK, et al. 2001.** Herbal medicines and perioperative care. *JAMA.* Juli 2001, 2, S. 208-216.
- ⁴ **Aranki, S, et al. 2006.** *Early complications of coronary artery bypass graft surgery.* [www.uptodate.com] [Hrsg.] B.D. Rose. Wellesley : Wolters Kluwer Health, 2006.
- ⁵ **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 2013.** *Neue Arzneimittel - Eliquis® (Apixaban).* [PDF] [Hrsg.] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Berlin, Deutschland : s.n., 2013. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201303-Eliquis.pdf>; abgerufen 12.06.2015.
- ⁶ **—.** **2012.** *Orale Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern Empfehlung zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®).* [PDF] 2012. Bd. Version 1.0. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/PDF/OAKVHF.pdf>, abgerufen 12.06.2015.
- ⁷ **Auer, J. 2008.** *Antithrombotische und gerinnungsaktive Therapie/Johann Auer.* 1. Auflage. Bremen : UNI-MED Verlag AG, 2008. ISBN 978-3-8374-1035-8.
- ⁸ **Avidan, MS, et al. 2004.** Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2004, 92, S. 178-186.
- ⁹ **Awidi, A, et al. 2009.** Comparison of acetylsalicylic acid and clopidogrel using multiple electrode aggregometry in Glanzmann thrombasthenia. *Platelets.* 2009, 20 (5), S. 297-301.

- ¹⁰ **Bagoly, Z, et al. 2012.** Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thromb Res.* 2012, 129, S. 382-387.
- ¹¹ **Bamberg, C, et al. 2013.** Bestimmung des maternalen Faktor XIII Spiegels im Blutplasma zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter der Geburt. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2013, S. 217 - V03_2. DOI: 10.1055/s-0033-1361200.
- ¹² **Bauer, AW, et al. 1995.** Hämostase, Thrombose und Embolie. Historische Konzepte zur Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. *Hämostaseologie.* 1995, 15, S. 92-99.
- ¹³ **Bayer Pharma AG. 2011.** *Xarelto® (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics.* Berlin : s.n., 2011. <http://www.xarelto.com/en/information-on-xarelto/summary-of-product-characteristics/>. letztes Update 28.05.2014; abgerufen 12.06.2015.
- ¹⁴ **Bell, WR, et al. 1976.** Thrombocytopenia occurring during the administration of heparin. [Hrsg.] American College of Physicians (ACP). *Ann Intern Med.* 1976, 85, S. 155-160.
- ¹⁵ **Belleville, J, et al. 1977.** Coagulation deficits and hemorrhagic consequences after cardiac surgery under ECC. *An Anaesthesiol Fr.* 1977, 1, S. 51-61.
- ¹⁶ **Boulis, NM, et al. 1999.** Use of factor IX complex in warfarin-related intercranial hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999, 45, S. 1113-1118.
- ¹⁷ **Bristol-Myers Squibb. 2014.** *European Commission Approves Eliquis (apixaban) for the Treatment of Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE), and Prevention of Recurrent CVT and PE.* 2014. Pressemitteilung der Herstellerfirma, abgerufen am 12.06.2015.
- ¹⁸ **Buess, H. 1960.** Geschichtliches zur Lehre von Thrombose, Embolie und haemorrhagischer Diathese. [Buchverf.] T Naegeli, et al. *Die thromboembolischen Erkrankungen.* Stuttgart : Schattauer, 1960.
- ¹⁹ **Bundesärztekammer. 2014.** *Querschnitts-Leitlinie (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.* [PDF] s.l., Deutschland : Deutscher Ärzte-Verlag, 2014. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage.
- ²⁰ **Burgis, E. 2008.** Blut und blutbildendes System. *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie.* 4. Auflage. München : Elsevier GmbH, 2008, 6, S. 223-251.

- ²¹ **Calatzis, A, et al. 2007.** Detection of acetylsalicylic acid and clopidogrel using multiple electrode aggregometry. *European Journal of Anasthesiology*. 2007, 27, S. 67.
- ²² **CAPRIE. 1996.** A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996, 348, S. 1329-39.
- ²³ **Cardinal, DC, et al. 1980.** The electronic aggregometer: A novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods*. 1980, 3, S. 135-158.
- ²⁴ **Cartmill, M, et al. 2000.** Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg*. 2000, 14, S. 458-461.
- ²⁵ **Christ, G. 2009.** Prasugrel (Efient®) - Klinischer Stellenwert nach TRITON-TIMI 38. *Journal für Kardiologie*. 2009, 16 (11-12), S. 453-455.
- ²⁶ **CLS Behring. 2007.** *Haemocomplettan® P - das Fibrinnetz bilden*. [PDF] Hattersheim, Deutschland : s.n., 2007. Haemocomplettan® P - das Fibrinnetz bilden. http://www.cslbehring.at/docs/807/574/Produktinformation%20Haemocomplettan_screen.pdf.
- ²⁷ **Cohn, EJ, et al. 1946.** Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. [Hrsg.] American Chemical Society. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, Bd. 68, 3, S. 459-475.
- ²⁸ **Cuisset, T, et al. 2008.** Relationship between aspirin and clopidogrel responses in acute coronary syndrome and clinical predictors of non response. *Thromb Res*. 2008, 123 (4), S. 597-603.
- ²⁹ **Dauids, H, et al. 1999.** Faktor XIII Einsatz bei Wundheilungsstörungen bei ausgedehnten Tumorresektionen im Kopf-Hals-Bereich. [Buchverf.] Egbring R.S. R. und Wozniak G. *Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels*. Karger, Freiburg : s.n., 1999, S. 155-157.
- ³⁰ **Desch, S, et al. 2012.** Platelet Inhibition and GPIIb/IIIa receptor occupancy by intracoronary versus intravenous bolus administration of abiximab in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2012, 101 (2), S. 117-124.
- ³¹ **Djukanovic, N, et al. 2011.** Abrupt Cessation of On-Year Clopidogrel Treatment Is Not Associated With Thrombotic Events. *J Pharmacol Sci*. 2011, 117 (1), S. 12-18.

- ³² **Dufner, GS, et al. 2002.** Der Faktor XIII des Menschen: eine Übersicht. *Hämostaseologie*. 2002, Bd. Vol. 22, Heft 1, S. 1-7.
- ³³ **Egbring, R, et al. 1996.** Factor XIII deficiency: Pathogenic mechanisms and clinical significance. *Sem Thromb Haemost*. 1996, 22 (5), S. 419-425.
- ³⁴ **Emeklibas, N, et al. 2013.** Preoperative hemostasis and its association with bleeding and blood component transfusion requirements in cardiopulmonary bypass surgery. *Transfusion*. 2013, 6, S. 1226-1234.
- ³⁵ **Ensminger, C, et al. 2006.** Spezielle Pathophysiologie der Extrakorporalen Zirkulation. [Buchverf.] P. Feindt, F. Harig und M. Weyand. [Hrsg.] P. Feindt, F. Harig und M. Weyand. *Empfehlung zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine*. Darmstadt : Steinkopff Verlag, 2006, 2, S. 44-76.
- ³⁶ **Ernst, E, et al. 1993.** Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1993, 118 (12), S. 956-963.
- ³⁷ **Fachinformation. 2013.** *Aggrastat 50 Mikrogramm/ml Infusionslösung*. Frankfurt : Rote Liste Service GmbH, 2013. Fachinformation.
- ³⁸ —. **2013.** *Aspirin® protect 100mg/-300mg*. s.l. : Rote Liste Service GmbH, 2013. Fachinformation.
- ³⁹ —. **2014.** *Beriplex® P/N 250/500/1000*. s.l. : Rote Liste Service GmbH, 2014. Fachinformation.
- ⁴⁰ —. **2014.** *Clopidogrel Henning® 75mg Filmtabletten*. s.l. : Rote Liste Service GmbH, 2014. Fachinformation.
- ⁴¹ —. **2014.** *Efient®*. s.l. : Rote Liste Service GmbH, 2014. Fachinformation.
- ⁴² —. **2014.** *Fachinformation von Brilique® 90 mg*. s.l. : Rote Liste Service GmbH, 2014. Fachinformation.
- ⁴³ —. **2016.** *Fachinformation von Pradaxa® 110 mg*. Frankfurt : Rote Liste Service GmbH, 2016. Fachinformation.
- ⁴⁴ —. **2014.** *Fibrogammin® 250/1250*. Frankfurt : Rote Liste Service GmbH, 2014. Fachinformation.
- ⁴⁵ —. **2012.** *Haemocomplettan® P 1g/2g*. Frankfurt : Rote Liste Service GmbH, 2012.

- ⁴⁶ —. **2015.** *Praxbind 2,5g/50ml.* 2015. S. 1-6, Fachinformation.
- ⁴⁷ —. **2013.** *Protamin ME 1000I.E./ml.* Frankfurt : Rote Liste Services GmbH, 2013. Fachinformation.
- ⁴⁸ —. **2016.** *Xarelto® 10mg.* Frankfurt : Rote Liste Service GmbH, 2016. Fachinformation.
- ⁴⁹ **Fessenden, JM, et al. 2001.** Gingko biloba: a case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg.* 2001, 1, S. 33-35.
- ⁵⁰ **Fischer, T. 2007.** Anästhesie in der Kinderkardiochirurgie. [Hrsg.] Franz-Josef Kretz und Karin Becke. *Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern.* 2. s.l. : Georg Thieme Verlag, 2007, 29, S. 288-303.
- ⁵¹ **Franchini, M, et al. 2010.** Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus.* 2010, 8, S. 149-154.
- ⁵² **Frankel, TL, et al. 2005.** Risk factors of hemorrhage-related reexploration and blood transfusion after conventional versus coronary revascularization without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005, 3, S. 494-500.
- ⁵³ **Fredriksson, K, et al. 1992.** Emergency reversal of anticoagulation after intercerebral hemorrhage. *Stroke.* 1992, 23, S. 972-977.
- ⁵⁴ **Fresenius, M, et al. 2001.** *Repetitorium Intensivmedizin.* Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 2001. S. 474-475. ISBN 3-540-41368-5.
- ⁵⁵ **Geisler, T, et al. 2010.** Current strategies in antiplatelet therapy - does identification of risk and adjustment of therapy contribute to more effective, personalized medicine in cardiovascular disease? *Pharmacol Ther.* 2010, 127 (2), S. 95-107.
- ⁵⁶ **Gensthaler, BM. 2009.** *Dabigatran: Neue Indikationen in Sicht.* [Hrsg.] Pharmazeutische Zeitung Online. s.l., Deutschland : Govi-Verlag, 2009. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=29496&type=0>, abgerufen 12.06.2015.
- ⁵⁷ **Gerlach, R, et al. 2000.** Factor XIII deficiency and postoperative hemorrhage after neurosurgical procedure. *Surg Neurol.* September 2000, 54 (3), S. 260-264.

- ⁵⁸ **Gierhake, FW, et al. 1974.** Prophylaxis of post-operative disturbances of wound healing with factor XIII substitution. *Dtsch Med Wochenschr.* 1974, 19, S. 1004-1009.
- ⁵⁹ **Gilard, M, et al. 2006.** Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost.* 2006, 4, S. 2508-2509.
- ⁶⁰ **Gilckrist, E, et al. 1952.** Observations on the plasma fibrinogen content after myocardial infarctio. *Observations on the plasma fibrinogen content after myocardial infarctio.* November 1952, 59 (11), S. 561-567.
- ⁶¹ **Girdauskas, E, et al. 2010.** Thrombelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 2010, 140, S. 1117-1124.
- ⁶² **Glusa, E, et al. 2001.** Pharmakologie der Hämostase: Antithrombotische und blutstillende Therapie. [Buchverf.] W Forth, D Henschler und W Rummel. [Hrsg.] W Forth, et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 8. Auflage. München, Jena : Urban & Fischer Verlag, 2001, 23, S. 555-592.
- ⁶³ **Görlinger, K, et al. 2011.** First line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased blood transfusion in cardiovascular surgery: A retrospective, single-center cohort study. *Anaesthesiology.* 2011, 115, S. 1179-1191.
- ⁶⁴ **Gulledge, AA, et al. 2003.** Effects of hyperfibrinogenemia on vasculature of C57BL/6 mice with and without atherogenic diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003, 23, S. 130-135.
- ⁶⁵ **Gum, PA, et al. 2003.** A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients the cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003, 41, S. 961-5.
- ⁶⁶ **Halimeh, S, et al. 2010.** Multiplate Whole Blood Impedance Point of Care Aggregometry: Preliminary Reference Values in Healthy Infants, Children and Adolescents. *Klin Padiatr.* 2010, 222, S. 158-163.
- ⁶⁷ **Harbrecht, U. 2011.** Old and new anticoagulants. *Hämostaseologie.* 2011, 31, S. 21-27.
- ⁶⁸ **Hattersley, PG. 1966.** Activated coagulation time of whole blood. *JAMA.* 1966, 196, S. 436-440. doi:10.1001/jama.1966.03100180108036.

- ⁶⁹ **Hauser, D, et al. 2002.** Bleeding complications precipitated by unrecognized *Ginkgo biloba* use after liver transplantation. *Transpl Int.* 2002, 7, S. 377-379.
- ⁷⁰ **Heim, MU, et al. 2010.** Neue (Querschnitt-)Leitlinien der Bundesärztekammer für die Hämotherapie mit gefrorenem Frischplasma. *Anaesthesist.* 2010, 59, S. 80-85. DOI 10.1007/s00101-009-1654-5.
- ⁷¹ **Hellstern, P. 1999.** Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thromb Res.* 1999, 95, S. 7-12.
- ⁷² **Hoffman, M, et al. 2001.** A cell-based model of haemostasis. *Thromb Haemost.* Juni 2001, 85, S. 958-965.
- ⁷³ **Horn, F, et al. 2005.** *Biochemie des Menschen.* 3. Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2005. S. 525-533. ISBN 3-31-130883-4.
- ⁷⁴ **Huppelsberg, J, et al. 2005.** *Kurzlehrbuch Physiologie.* 2. Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2005. S. 23-29. ISBN 978-3-13-136432-6.
- ⁷⁵ **Husted, S, et al. 2006.** Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J.* 2006, 27, S. 1038-1047.
- ⁷⁶ **Illes, P, et al. 2001.** Analgetika. [Buchverf.] W Forth, D Henschler und W Rummel. [Hrsg.] W Forth, et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 8. München, Jena : Urban & Fischer Verlag, 2001, 7, S. 244.
- ⁷⁷ **Izzo, AA, et al. 2001.** Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs.* 2001, 15, S. 2163-2175.
- ⁷⁸ **Jaenecke, J. 1996.** *Antikoagulanzen- und Fibrinolysetherapie.* 5. Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 1996. ISBN 3-13-471305-5.
- ⁷⁹ **Jámbor, C, et al. 2011.** Multiple electrode whole blood aggregometry, PFA-100, and in vivo bleeding time for the point-of-care assessment of aspirin-induced-platelet dysfunction in the preoperative setting. *Anesth Analg.* 2011, 113, S. 31-39.
- ⁸⁰ —. 2009. Whole Blood Multiple Electrode Aggregometry is a reliable Point-of-care Test of acetylsalicylic acid-induced Platelet Dysfunction. *Anesth Analg.* 2009, 109, S. 25-31.

⁸¹ **Johnson, A, et al. 2008.** Multiple electrode aggregometry and P2Y(12) antagonists. *Thromb Haemost.* Juni 2008, 99 (6), S. 1127-1129.

⁸² **Kakafika, Al, et al. 2007.** Fibrinogen: a predictor of vascular disease. *Curr Pharm Des.* 2007, 13, S. 1647-1659.

⁸³ **Karthik, S, et al. 2004.** Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcome and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg.* 2004, 2, S. 527-534. discussion 534.

⁸⁴ **Kaye, AD, et al. 2001.** Herbal medicines: current trends in anesthesiology practice - a hospital survey. *J Clin Anaesth.* 2001, 6, S. 468-471.

⁸⁵ **Kinlough-Rathbone, RL, et al. 1993.** Degranulation of human platelet by the thrombin receptor peptide SFLLRN: comparison with degranulation by thrombin. *Thromb Haemost.* 1993, 70 (6), S. 1019-1023.

86 Kirchheim Wirkstoff Bibliothek. 2014. Rivaroxaban/Xarelto®. 2014, Heft 12. 3. erweiterte Auflage.

⁸⁷ **Klahre, AS. 2013.** *Rivaroxaban erhält EU-Zulassung für die Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom.* [<http://www.medscapemedizin.de/artikel/4901106>] New York, USA : WebMD Global LLC, Medscape Deutschland, 2013. abgerufen am 12. Juni 2015.

⁸⁸ **Klebe, G. 2009.** Klassische Arzneimittelforschung. *Wirkstoffdesign: Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen.* 2. Auflage. Heidelberg : Spektrum Akademischer Verlag, 2009, 3, S. 33.

⁸⁹ **Kuijk, JP, et al. 2009.** Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2009, 104, S. 1229-1234.

⁹⁰ **Laki, K, et al. 1948.** On the solubility of fibrin clots. *Science.* 1948, 108, S. 280. DOI:10.1126/science.108.2802.280.

⁹¹ **Lang, T, et al. 2009.** The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg.* 2009, 108, S. 751-758.

⁹² **Lorenz, R, et al. 1989.** Substitution of F XIII concentrate in ulcerative colitis. *Z Gastroenterol.* 1989, 27 (2), S. 87-90.

- ⁹³ **Losner, S, et al. 1954.** Fibrinogen concentration in acute myocardial infarction; comparison of the clot density determination of fibrinogen with the erythrocyte sedimentation rate. *Fibrinogen concentration in acute myocardial infarction; comparison of the clot density determination of fibrinogen with the erythrocyte sedimentation rate.* 1954, 93 (2), S. 231-245.
- ⁹⁴ **Lüllmann, H, et al. 2006.** *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen.* 16. Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2006.
- ⁹⁵ **Maffrand, J-P. 2012.** The story of clopidogrel an its predecessor, ticlopidine: Could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today? *Comptes Rendus Chimie.* 2012, 15, S. 737-743.
- ⁹⁶ **Makris, M, et al. 1997.** Emergency oral anticoagulant reversal: The relative efficiency of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost.* 1997, 77, S. 477-480.
- ⁹⁷ **Mauriello, A, et al. 2000.** Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks. *Circulation.* 2000, 101, S. 744-750.
- ⁹⁸ **McLean, J. 1959.** The discovery of heparin. *Circulation.* 1959, 1, S. 75-78.
- ⁹⁹ **Morawitz, P. 1903.** Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung, 1. Mitteilung. *Dtsch Arch Klin Med.* 1903, 79, S. 128.
- ¹⁰⁰ —. **1904.** Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. 2. Mitteilung. *Dtsch Arch Klin Med.* 1904, 79, S. 215-233.
- ¹⁰¹ **Muszbek, L, et al. 1999.** Blood coagulation factor XIII: Structure and function. *Thromb Res.* 25. Januar 1999, 94, S. 271-305.
- ¹⁰² **Nickolaus, B. 2013.** Apixaban: Eine weitere orale Option zur Schlaganfallprophylaxe. *Dtsch Ärztebl.* 26. April 2013, Bd. Jg. 110, Heft 17, S. A 843.
- ¹⁰³ **Noll, T, et al. 2002.** FXIII und endotheliale Barrierefunktion. *Hämostaseologie.* 2002, Bd. Vol. 22, Heft 1, S. 14-17.
- ¹⁰⁴ **Nuttall, GA, et al. 2001.** Efficiency of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2001, 94, S. 773-781.

- ¹⁰⁵ **Overbeck, P. 2015.** www.kardiologie.org. [Online] Urban & Vogel GmbH, 2015. [Zitat vom: 1. Juni 2015.] <http://www.kardiologie.org/rivaroxaban-antidot-bewaehrt-sich-in-phase-iii-studie/43596>.
- ¹⁰⁶ **Panteleev, MA, et al. 2015.** Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion. *Thromb Res.* 2015, 136, S. 699-711.
- ¹⁰⁷ **Petrides, PE. 2007.** Blut. [Buchverf.] Löffler, Petrides und Heinrich. *Biochemie & Pathobiochemie.* 8. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2007, 29, S. 952-1000.
- ¹⁰⁸ **Pharmazeutische Zeitung online. 2011.** *Schlaganfall-Prävention: Pradaxa erhält EU-Zulassung.* s.l. : Govi-Verlag, 2011. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=38750>; abgerufen 12.06.2015.
- ¹⁰⁹ **Pötzsch, B. und Madlener, K. 2002.** Primär hämorrhagische Diathesen. *Gerinnungskonsil - Rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen.* Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2002, 4, S. 47-48.
- ¹¹⁰ **Roche Diagnostics Deutschland GmbH. 2013.** *Produktkatalog Multiplate Analyser.* Mannheim : s.n., 2013. S. 12, Produktkalalog.
- ¹¹¹ **Royston, D, et al. 2001.** Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2001, 86, S. 575-578.
- ¹¹² **Schafer, AI. 1996.** Antiplatelet therapy. *Am J Med.* Vol. 101, 1996, 2, S. 199-209.
- ¹¹³ **Schennach, H. 2014.** Blutung beim Intensivpatienten - Transfusionen. [Buchverf.] Dietmar Fries und Werner Streif. *Gerinnungsmanagement in der Intensivmedizin.* 1. Auflage. Heidelberg : Springer-Verlag, 2014, 4, S. 75-85.
- ¹¹⁴ **Scherer, RU, et al. 2004.** Perioperative Gerinnungsstörungen. [Hrsg.] Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *A/NS.* 2004, 39, S. 415-443.
- ¹¹⁵ **Schmid, C. 2014.** Extrakorporale Zirkulation und Myokardprotektion. [Buchverf.] Christof Schmid. *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie.* 3. Auflage. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2014, 1.
- ¹¹⁶ **Schmid, ER, et al. 2013.** Herzchirurgie. [Hrsg.] Alfred Doenicke, et al. *Anästhesiologie.* 7. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest : Springer-Verlag, 2013, 23.

- ¹¹⁷ **Schmidt, RR, et al. 2004.** *Physiologie des Menschen*. 29. Auflage. Berlin : Springer, 2004. S. 524. ISBN 3-540-21882-3.
- ¹¹⁸ **Schrezenmeier, H, et al. 2010.** Thrombozyten-Transfusionen : Aktuelle Aspekte und Kommentar zu Kapitel 2 "Thrombozytenkonzentrate" der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer 2008. [Hrsg.] DRK-Blutspendedienste. *Hämotherapie - Beiträge zur Transfusionsmedizin*. 2010, 14, S. 16-23.
- ¹¹⁹ **Schwab, R, et al. 2001.** Schmerz. [Buchverf.] N Rietbrock, AH Staib und D Loew. [Hrsg.] N Rietbrock, AH Staib und D Loew. *Klinische Pharmakologie Arzneitherapie*. 4. Darmstadt : Steinkopff Verlag, 2001, 28, S. 629.
- ¹²⁰ **Serebrunay, V, et al. 2008.** Baseline platelet activity and response after clopidogrel in 257 diabetics among 822 patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2008, 100, S. 76-82.
- ¹²¹ **Shore-Lesserson, L, et al. 1999.** Thrombelastography-guided transfusion algorithm reduced transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999, 88, S. 312-319.
- ¹²² **Sibbing, D, et al. 2008.** Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost*. 2008, 99, S. 121-128.
- ¹²³ **Siller-Matula, JM, et al. 2008.** Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2008, 52, S. 1557-1563.
- ¹²⁴ **Sneider, W. 2000.** The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ*. 2000, 321, S. 1591-1594.
- ¹²⁵ **Sorensen, B, et al. 2011.** Clinical review: Prothrombin complex concentrates - evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care*. 2011, 15, S. 201.
- ¹²⁶ **Spalding, GJ, et al. 2007.** Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007, 31, S. 1052-1057.
- ¹²⁷ **Stec, JJ, et al. 2000.** Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring population. *Circulation*. 2000, 102, S. 1634-1638.

- ¹²⁸ **Storey, RF, et al. 2006.** AZD6140 yields greater inhibition of platelet aggregation than clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without previous clopidogrel treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2006, 47, S. 204A. Abstract.
- ¹²⁹ **Sucker, C. 2006.** Perioperative Hämostasestörung und Transfusion in der Kardiochirurgie. [Buchverf.] P. Feindt, F. Harig und M. Weyand. *Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine.* Darmstadt : Steinkopff Verlag, 2006, S. 77-87.
- ¹³⁰ **Taberner, DA, et al. 1976.** Comparison of prothrombin complex concentrate and vitamin k1 in oral anticoagulant reversal. *British Medical Journal.* 1976, 2, S. 83-85.
- ¹³¹ **Teuscher, E. 1997.** *Biogene Arzneimittel.* 5. Auflage. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1997. S. 399. ISBN 3-8047-1482-X.
- ¹³² **Thiel, Holger und Roewer, Norbert. 2014.** *Anästhesiologische Pharmakotherapie Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis.* 3., überarbeitete Auflage. Stuttgart : Georg-Thieme Verlag KG, 2014.
- ¹³³ **Thies, HA, et al. 1975.** Bedeutung, Diagnostik und Substitution erworbener Faktor XIII-Mangel im postoperativen Verlauf. *Folia Haematol.* 1975, 102, S. 201.
- ¹³⁴ **Vale, S. 1998.** Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. *Lancet.* 1998, Vol. 352, No. 9121, S. 36.
- ¹³⁵ **Varughese, KI, et al. 2002.** Structure and function of the von Willebrand factor A1 domain. *Curr Protein Pept Sci.* 2002, 3, S. 301-312.
- ¹³⁶ **Velik-Salchner, C, et al. 2008.** Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting acetylsalicylic acid and clopidogrel: the result of a pilot study. *Anesthesia & Analgesia.* 2008, 107 (6), S. 1798-1808.
- ¹³⁷ **von Pape, KW, et al. 2007.** Control of acetylsalicylic acid effect in chronic cardiovascular patients using two whole blood platelet functions assays. PFA-100 and Multiplate. *Hämostaseologie.* 2007, 27 (3), S. 155-180.
- ¹³⁸ **Wallentin, L, et al. 2009.** Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009, 361, S. 1045-1057.

- ¹³⁹ **Wang, SC, et al. 2010.** Thrombelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc.* 2010, 42, S. 2590-2593.
- ¹⁴⁰ **Weber, CF, et al. 2012.** Point-of-care Testing: Prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012, 117, S. 531-547.
- ¹⁴¹ **Weisel, JW. 2005.** Fibrinogen and fibrin. [Buchverf.] David A. D. Parry und John Squire. [Hrsg.] Elsevier Academic Press. *Advances in protein chemistry.* San Diego; London : Elsevier Inc., 2005, Bd. 70, S. 250.
- ¹⁴² **Westbrook, AJ, et al. 2009.** Protocol based on thrombelastograph (TEG) outperforms physician preference using laboratory coagulation tests to guide blood replacement during and after cardiac surgery: a pilot study. *Heart Lung Circ.* 2009, 18, S. 277-288.
- ¹⁴³ **Wilmer, M, et al. 2002.** Methoden zur Bestimmung des Faktors XIII/XIIIa. *Hämostaseologie.* 2002, Bd. Vol 22, Heft 1, S. 18-28.
- ¹⁴⁴ **Wiviott, SD, et al. 2005.** Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the joint utilization of medications to block platelets optimally (JUMBO-TIMI 26 trial). *Circulation.* 2005, 111, S. 3366-3373.
- ¹⁴⁵ **Yasaka, M, et al. 2002.** Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res.* Oktober 2002, 108, S. 25-30.
- ¹⁴⁶ **Zürn, CS, et al. 2010.** ADP-receptor blockade: a case for personalised pharmacotherapy. *J Thromb Haemost.* 2010, 103 (3), S. 496-506.
- ¹⁴⁷ **Zylka-Menhorn, V. 1997.** 100 Jahre Acetylsalicylsäure Arzneistoff mit (un-) endlichem Potential? *Dtsch Ärztebl.* 1997, Heft 31-33, S. A-2054-2055.

12 Anhang

12.1 Dokumentationsbogen

kleines Patientenetikett

„Studie zu Patienten mit mono- oder dualer Thrombozytenaggregationshemmung vor Herz-Operation“

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
UKGM, Standort Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. A. Böning

Dokumentationsbogen

Anamnese:

Name: _____ Geb.datum: ____ . ____ . ____

Vorname: _____

Strasse/Hausnr.: _____

PLZ/Ort: _____

Tel: _____ Mobil: _____

Anschrift Hausarzt:

Tel: _____

Zuweisender Kardiologe:

Tel: _____

Patientennummer: _____ Initialien: _____ Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

Alter bei OP: _____ Jahre Geschlecht: männlich weiblich BMI: _____ (kg/m²)

OP-Indikation: _____

Allergien: _____

Aktuelle Medikation bei Aufnahme: (**Kopie!**)

- | | | | | |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|---|--------------------------------|
| Myokardinfarkt | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | | |
| Embolien | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | | |
| Dialysepflichtigkeit | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | | |
| Thrombosen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | | |
| Herz-Operationen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | | |
| art HTN | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | | |
| Diabetes mellitus | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> IDDM | <input type="checkbox"/> NIDDM |
| Nikotinabusus | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nicht mehr seit: _____ | _____py |
| HLP | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein | | |

Durchgeführte OP:

Dauer (Minuten): _____ EKZ-Dauer: (Minuten) _____

Klemmzeit (Minuten): _____

Gesamtdosis intraoperativ Heparin (I.E.): _____

Gesamtdosis intraoperativ Protamin (I.E.): _____

Menge der Thrombozytenkonzentrate intra-op (ml): _____

Menge der Erythrozytenkonzentrate intra-op (ml): _____

Postoperativ:

Drainage - Blutverlust (ml/24 h): _____

Re-Thorakotomie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
post-op Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
post-op neu-dialysepflichtig	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
post-op Apoplex	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
post-op Tod	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

12.2 Patienteninformation/Einwilligung

Patienten-Information und -Einwilligung zur Durchführung einer klinischen Studie

Prüfstelle: Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, UKGM, Standort Gießen,
Direktor: Prof. Dr. med. A. Böning, Telefon: 44300

Prüfärzte: Prof. Dr. med. Andreas Böning, Direktor der Klinik
PD. Dr. med. Matthias Wolff, Klinik für Anästhesiologie
PD Dr. med. Christoph Lichtenstern, Klinik für Anästhesiologie

Effektivität verschiedener Gerinnungs-Tests bei Patienten mit **mono-** oder **dualer** Thrombozytenaggregationshemmung vor Herz-Operation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei Ihnen ist ein herzchirurgischer Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine vorgesehen. Vor der Operation sind Sie mit **ein** oder zwei verschiedenen Medikamenten behandelt worden, die die Funktion der Blutplättchen einschränken (**mono-** oder **duale** Thrombozytenaggregationshemmung). Durch diese Funktionseinschränkung kann es zu vermehrter Nachblutung während und nach der Operation kommen. Um die vermehrte Nachblutung zu vermeiden, möchten wir verschiedene Gerinnungstests durchführen, die uns die Stellen, an denen die Blutgerinnung nicht intakt ist, zeigen können.

Diese Gerinnungstests beinhalten eine Prüfung der Blutplättchen-Funktion, der allgemeinen Blutgerinnung und der Gerinnungsfaktoren Nr. 1 und Nr. 13.

Einige Patienten reagieren kaum auf die Hemmung der Blutplättchen-Funktion durch **das eine Medikament/** die zwei genannten Medikamente. Der Mechanismus, der dazu führt, ist nicht genau bekannt. Diese Patienten haben kein erhöhtes Blutungsrisiko und benötigen wahrscheinlich sehr viel weniger blutgerinnungsfördernde Medikamente.

In dieser Studie möchten wir herausfinden, in welchem Maße bei Patienten mit **einfacher** bzw. dualer Thrombozytenaggregationshemmung Probleme mit der Blutgerinnung bestehen und mit welchen Tests diese Probleme am Besten erfassbar sind.

2. Welche zusätzlichen Maßnahmen erfolgen im Rahmen der Studie?

Ihre Behandlung vor, während und nach der Operation wird für die Studie nicht verändert. Wir möchten lediglich vor, während und nach der Operation zusätzliche Blutproben für die Untersuchung im Labor entnehmen.

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird Ihnen an drei Zeitpunkten während Ihrer Operation sowie am Tag nach Ihrer Operation jeweils 9 ml Blut abgenommen.

Diese Blutproben werden pseudonymisiert (d.h. mit einer Nummer versehen, so dass kein Rückschluss auf Ihre Identität möglich ist) und entweder direkt auf der Intensivstation analysiert oder in das Labor geschickt. Dort werden die Proben in neuen, aufwändigen Prüfverfahren auf die Gerinnbarkeit und die Funktion der Blutplättchen untersucht. Überschüssiges Probenmaterial wird nach Ende dieser Tests vernichtet.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Ihr persönlicher Gesundheitsnutzen besteht in einer verstärkten Überwachung der Blutgerinnung, die weit über das normale Maß hinausgeht und so eventuell das Risiko für eine Nachblutung reduzieren kann. Die Ergebnisse der Studie können außerdem dazu beitragen, die Behandlung von Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine zukünftig zu verbessern.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Grundsätzlich wird die Blutentnahme für die Studie gemeinsam mit Blutentnahmen durchgeführt, die im Rahmen der allgemeinen Behandlung ohnehin erforderlich sind. Daher ist keine Neupunktion eines Gefäßes erforderlich, so dass kein erhöhtes Risiko für eine Gefäß- oder Nervenverletzung besteht.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

5. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Mit Ihrer Teilnahme an der klinischen Studie können Sie möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine zukünftig zu verbessern.

Ihre eigene Behandlung wird durch die Studienteilnahme weder verbessert noch verschlechtert. Eine Teilnahme an der Studie hat keinen Einfluss auf Ihre eigene Behandlung.

6. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

Einige wenige Vorerkrankungen machen die Teilnahme an der Studie unmöglich. Ihr Prüfarzt kontrolliert, ob es bei Ihnen Gründe gibt, die gegen Ihre Teilnahme an dieser Studie sprechen.

7. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung für Ihre Teilnahme ist nicht vorgesehen.

8. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich einem der oben genannten Prüfarzte melden, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

9. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

10. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden oder Ihre Einverständniserklärung widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

11. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben und für eine gesetzlich festgelegte Zeit von 10 Jahren gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummerncode. Sie können Ihre Daten jederzeit einsehen.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit den auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Prüfstelle: Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, UKGM, Standort Gießen,
Direktor: Prof. Dr. med. A. Böning, Telefon: 44300

Prüfärzte: Prof. Dr. med. Andreas Böning, Direktor der Klinik
PD. Dr. med. Matthias Wolff, Klinik für Anästhesiologie
PD Dr. med. Christoph Lichtenstern, Klinik für Anästhesiologie

Effektivität verschiedener Gerinnungs-Tests bei Patienten mit **mono- oder **dualer** Thrombozytenaggregationshemmung vor Herz-Operation**

Einwilligungserklärung

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....

Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern am Universitätsklinikum Gießen und Marburg aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Studie
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....

Datum

Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

Prof. Dr. Andreas Böning // Doktorandin Susanne Glass

.....

Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....

Datum

Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferin**

13 Publikationen

ePoster-Präsentation im Rahmen der DGTHG-Tagung in Leipzig 2016



Boening A¹, Glass SP, Niemann B¹, Grieshaber P¹, Wolff M²

Individualized approach for patients undergoing cardiac surgery under dual platelet inhibition



¹Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen; Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, 35392 Gießen; ²Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen; Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, 35392 Gießen
Kontakt:

Objective

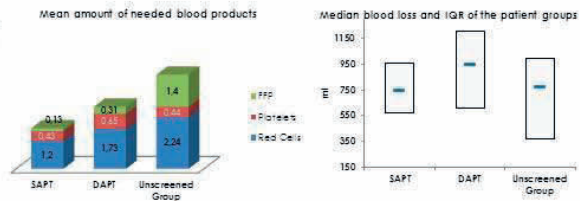
Bleeding complications in patients undergoing cardiac surgery are expected more often with dual (DAPI) than with single (SAPT) antiplatelet therapy. We sought to determine the influence of different antiplatelet medications and discontinuation times before surgery on bleeding complications.

Methods

30 patients with SAPT (acetylsalicylic acid) and 26 patients with DAPT (acetylsalicylic acid plus clopidogrel, n=14 or ticagrelor, n=11) were observed prospectively before cardiac surgery. Patients with DAPT were daily screened for platelet function by aggregometry (Multiplate, Roche, Mannheim, Germany) and operated only when ADP and ASPI values were above 53 and 73, respectively. 25 patients were not screened for platelet function because they had to undergo immediate surgery. The amounts of bleeding and of transfusions were observed, platelet function was measured before, during and after surgery.

Results

Only one rethoracotomy and two deaths (unscreened group) occurred in the whole patient population (n=51). No adverse events occurred during the waiting time of DAPT patients. DAPT patients waiting for normalization of ADP and ASPI values had nearly similar median blood loss (950 (IQR: 610 – 1207) ml/24h) and transfusions rates (66 %) as SAPT patients (median blood loss 750 (IQR: 570 – 959) ml/24h). Transfusion rate was 57 % only for red cell concentrate, 23 % for platelet concentrates and 6 % for fresh frozen plasma. In unscreened patients median blood loss 780 (IQR: 370 – 1000) ml/24 h) was between the screened groups. Transfusion rate (64 % for red cell concentrate, 24% for platelet concentrates and 28% for fresh frozen plasma) was nearly similar, but patients needed a higher amount of blood products.



14 Erklärung zur Dissertation

„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 m Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweckeiner Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles ausanderen 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

15 Danksagung

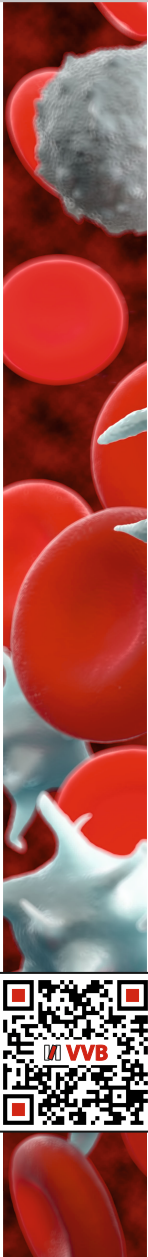
Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Böning für das Überlassen des Themas, für die Möglichkeit der Promotion und die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Des Weiteren gilt mein großer Dank Herrn Prof. Dr. Matthias Wolff für die intensive Zusammenarbeit während der Datenerfassung sowie die stets konstruktive Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Der rege Austausch und die vielen Fortbildungen zu diesem Thema haben diese Arbeit ermöglicht und vorangebracht. Herrn PD Dr. Christoph Lichtenstern danke ich für die gute Einarbeitung in den Umgang mit den POC-Gerinnungsdiagnostik-Geräten.

Ich bedanke mich besonders herzlich bei Frau Ulrike Puvogel für die aufmerksame Vorauswahl der Patienten mit einhergehender Erstinformation sowie für die Durchführung der ersten Blutentnahme im Zuge der Bestimmung des Aufnahmelabors.

Ich danke Frau Susanne Zipp für die fachliche Unterstützung und stets freundliche Zusammenarbeit.

Meinem Lebensgefährten, Dennis Rupp, danke ich für die liebevolle, unermüdliche Unterstützung, die hohe Toleranzschwelle, das große Verständnis sowie die aufmunternden Worte.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6543-0



9 783835 196543 0