

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt  
operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Argatroban in der systemischen Antikoagulation bei Patienten  
mit schwerem Lungenversagen und extrakorporalen  
Gasaustauschsystemen – eine Analyse von Anwendbarkeit und  
Sicherheit

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Philipp Briem

aus Mainz

Datum der Promotion: 14.09.2018



Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

**Publikation 1:** Mario Menk, Philipp Briem, Björn Weiss, Martina Gassner, David Schwaiberger, Anton Goldmann, Christian Pille and Steffen Weber-Carstens, „Efficacy and safety of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome and extracorporeal lung support“, Ann Intensive Care. 2017 Dec;7(1):82. doi: 10.1186/s13613-017-0302-5.

**Publikation 2:** Mario Menk, Philipp Briem, Steffen Weber-Carstens; “Efficacy and safety of Argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)”; Poster beim American Thoracic Society (ATS) Kongress in Washington D.C., USA; 2017

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstrakt .....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1. Das akute Lungenversagen.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1.1 Berlin-Definition.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1.2 Ätiopathogenese.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.3 Klinik/Behandlung .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2. ECMO/ECLA .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.1 Entwicklung und Evidenz .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.2 Technik .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.3 Komplikationen.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3. Hämostase.....</b>	<b>18</b>
<b>1.3.1 Physiologische Gerinnung .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3.2 Koagulation &amp; extrakorporaler Kreislauf .....</b>	<b>19</b>
<b>1.4. Antikoagulatorische Therapie.....</b>	<b>20</b>
<b>1.4.1 Heparin .....</b>	<b>21</b>
<b>1.4.2 Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) .....</b>	<b>22</b>
<b>1.4.3 Argatroban .....</b>	<b>23</b>
<b>1.5. Fragestellung .....</b>	<b>24</b>
<b>2. Methodik.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1. Patientenkollektiv .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1.1 Schweregradklassifikation des ARDS.....</b>	<b>26</b>
<b>2.1.2 Einschätzung der Krankheitsschwere .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1.3 Paarbildung (matched pairs).....</b>	<b>27</b>
<b>2.2. Datenerhebung .....</b>	<b>28</b>

## Inhaltsverzeichnis

2.2.1	Blutprodukte .....	29
2.2.2	Komplikationen .....	29
2.2.3	Medikamentöse Steuerbarkeit der Gerinnung .....	30
2.3.	Therapie .....	30
2.3.1	Extrakorporale Lungenunterstützung .....	30
2.3.2	Gerinnungsmanagement .....	31
2.4.	Statistische Auswertung .....	32
3.	Ergebnisse .....	34
3.1.	Demografische Daten .....	35
3.2.	Intensivmedizinische Scores .....	35
3.3.	ARDS – Schweregrad und Ursache .....	36
3.4.	Extrakorporale Lungenersatzverfahren .....	37
3.5.	Grund der Argatroban-Therapie .....	38
3.6.	Komplikationen unter ECMO-Therapie .....	39
3.6.1	Patientenbezogene Komplikationen .....	39
3.6.2	Technische Komplikationen .....	43
3.7.	Blutprodukte .....	45
3.8.	Verabreichte Gerinnungsfaktoren .....	46
3.9.	Analyse der aPTT-Verläufe .....	48
3.9.1	Durchschnittliche Dosis an Gerinnungsmedikamenten pro Patient und Tag .....	48
3.9.2	Verteilung der aPTT-Werte und benötigte antikoagulatorische Dosierung .....	49
3.9.3	Nichtparametrische Analyse der aPTT-Messungen über die Zeit .....	51
3.10.	Korrelation von aPTT-Wert und Thrombosen sowie Blutungen .....	54
4.	Diskussion .....	57
4.1.	Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....	57
4.2.	Diskussion der Ergebnisse .....	57
4.2.1	Demografische Daten .....	57
4.2.2	Art und Dauer der ECMO .....	58
4.2.3	Grund für Argatroban und Dosierung .....	59
4.2.4	Patientenbezogene Komplikationen .....	60
4.2.5	Gerätebezogene Komplikationen .....	61

## Inhaltsverzeichnis

4.2.6	Blutprodukte .....	62
4.2.7	Steuerbarkeit.....	63
4.2.7.1	Zusammenhang von Dosierung und aPTT .....	63
4.2.7.2	Nichtparametrische Analyse der aPTT-Messungen über die Zeit .....	64
4.2.8	Korrelation von aPTT-Wert und Thrombosen sowie Blutungen .....	65
4.3.	Limitationen .....	66
4.3.1	Patientenkollektiv und Matching.....	66
4.3.2	Erfassung der Komplikationen, verabreichten Blutprodukte und Medikamente .....	66
4.4.	Schlussfolgerung .....	67
	Literaturverzeichnis .....	68
	Eidesstattliche Versicherung .....	80
	Lebenslauf .....	81
	Publikationsliste und Anteilserklärung.....	83
	Danksagung.....	84

## **Abstrakt**

### Einleitung

Argatroban, ein direkter Thrombininhibitor, ist als Alternative zu Heparin bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) zugelassen. Nichtsdestotrotz ist das Wissen über die Anwendung von Argatroban bei Patienten mit einem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und extrakorporalen Lungenersatzverfahren limitiert. Aus diesem Grund untersucht diese Studie die Steuerbarkeit, Effektivität und Sicherheit von Argatroban bei kritisch kranken Patienten, die extrakorporale Lungenunterstützung erhielten.

### Methoden

In diese retrospektive Untersuchung wurden ARDS-Patienten mit extrakorporaler Lungenunterstützung eingeschlossen, die Argatroban im Zeitraum von 2007 bis 2014 in einem ARDS-Referenz-Zentrum erhielten. Eine Kontrollgruppe wurde anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) und der Krankheitsschwere (SAPS II) gematcht und erhielt Heparin als Antikoagulans. Wir untersuchten die Anzahl an großen und kleinen Blutungsereignissen, neuen thromboembolischen Ereignissen, die verabreichte Zahl an Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma. Wir erhoben ebenfalls die Zahl an extrakorporalen Systemen und ECMO-Kanülen, die aufgrund von Verstopfung und Gerinnung benötigt wurden. Wir analysierten die Effektivität des Erreichens der angestrebten aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) im Zeitverlauf über die ersten 14 Behandlungstage. Ebenfalls untersuchten wir die Steuerbarkeit der aPTT-Werte innerhalb des gewünschten therapeutischen Zielkorridors von 50 bis 75 Sekunden. Mann-Whitney-U-Tests, Friedman-Tests und multivariate nichtparametrische Analysen für longitudinale Daten (MANOVA; Brunner Analyse) wurden verwendet.

### Ergebnisse

Von den 535 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden 39 mit Argatroban und 39 gematchte Partner mit Heparin identifiziert. Die Basischarakteristika der beiden Gruppen inklusive der Krankheitsschwere und Scores für Organversagen unterschieden sich nicht. Es gab keine signifikanten Unterschiede bei den großen und kleinen

Blutungskomplikationen. Insgesamt kam es nur zu wenigen thromboembolischen Ereignissen und diese waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Ebenso unterschieden sich die Gruppen nicht in der Anzahl an benötigten Transfusionen oder den gerätebezogenen Komplikationen wie Verstopfung und Gerinnung in den ECMO-Systemen und Kanülen. Insgesamt verbesserte sich die Kontrollierbarkeit von Argatroban und Heparin signifikant im Zeitverlauf und die Wahrscheinlichkeit stieg signifikant an, den gewünschten aPTT-Korridor zu treffen ( $p < 0,001$ ). In der Argatroban-Gruppe wurden im Zeitverlauf signifikant weniger aPTT-Werte ( $p < 0,05$ ) unterhalb des angestrebten aPTT-Zielwertes gemessen. Sowohl Argatroban als auch Heparin ermöglicht therapeutische aPTT-Werte, die für eine suffiziente ECMO-Therapie benötigt werden.

#### Schlussfolgerung

Argatroban scheint ein gut steuerbares, effektives und sicheres Antikoagulans bei kritisch kranken ARDS-Patienten unter extrakorporaler Lungenunterstützung zu sein.



## **Abstract**

### **Background**

Argatroban, a direct thrombin inhibitor, is considered an alternative to heparin for patients with heparin-induced thrombocytopenia. Knowledge on the use of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) undergoing extracorporeal membrane oxygenation is limited. Therefore, this study assessed the feasibility, efficacy and safety of argatroban in critically ill ARDS patients undergoing extracorporeal lung support.

### **Methods**

This retrospective analysis included ARDS patients on extracorporeal lung support who received argatroban between 2007 and 2014 in a single ARDS referral center. As controls, patients who received heparin were matched for age, sex, body mass index and severity of illness scores. Major and minor bleeding complications, thromboembolic events, administered number of erythrocyte concentrates, thrombocytes and fresh frozen plasmas were assessed. The number of extracorporeal circuit systems and extracorporeal lung support cannulas needed due to clotting or clogging was recorded. Also assessed was the efficacy to reach the targeted activated partial thromboplastin time (aPTT) in the first consecutive 14 days of therapy, and the controllability of aPTT values within a therapeutic range of 50-75 s. Mann Whitney-U tests, Friedman tests and multivariate non-parametric analyses for longitudinal data (MANOVA; Brunner's analysis) were applied where appropriate.

### **Results**

Of the 535 patients who met the inclusion criteria, 39 receiving argatroban and 39 matched patients receiving heparin (controls) were included. Baseline characteristics were similar between the two groups, including severity of illness and organ failure scores. There were no significant differences in major and minor bleeding complications. Rates of thromboembolic events were generally low and were similar between the two groups, as were the rates of transfusions required and device-associated complications. The controllability of both argatroban and heparin improved over time, with a significantly increasing probability to reach the targeted aPTT corridor over the first days ( $p < 0.001$ ). Over time, there were significantly fewer aPTT values below the targeted aPTT goal in

## Abstract

the argatroban group than in the heparin group ( $p < 0.05$ ). Both argatroban and heparin reached therapeutic aPTT values for adequate application of extracorporeal lung support.

### Conclusions

Argatroban appears to be a feasible, effective and safe anticoagulant for critically ill ARDS patients undergoing extracorporeal lung support.

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACT	Activated clotting time
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AT III	Antithrombin III
BMI	Body-Mass-Index
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
EVLWI	extravasaler Lungenwasserindex
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
H <sub>2</sub> O	Wasser
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HMV	Herzminutenvolumen
HWZ	Halbwertszeit
I.E.	Internationale Einheiten
iLA	Interventionelle extrakorporale Lungenunterstützung
ICB	Intrakranielle Blutung
IgG	Immunglobulin G
INR	International Normalized Ratio
LAE	Lungenarterienembolie
LIS	Lung Injury Score
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MNR-Raum	Mund-Nasen-Rachen-Raum
NO	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OI	Oxygenierungsindex

## Abkürzungsverzeichnis

$P_aCO_2$	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
$P_aO_2$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
pECLA	Pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PF4	Plättchenfaktor 4
POCT	Point-of-Care-Testing
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PT	Prothrombin time
Q-Q-Plot	Quantile-Quantile-Plot
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SEM	standard error of the mean
SOFA	sequential organ failure assessment score
SOP	standard operating procedure
$SpO_2$	pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
TISS-28	Therapeutic Intervention Scoring System - 28
TK	Thrombozytenkonzentrat
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin
VILI	ventilator induced lung injury
vv-ECMO	veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung
vWF	von-Willebrand Faktor
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## **1. Einleitung**

### **1.1. Das akute Lungenversagen**

Jedes Jahr werden in Deutschland ungefähr 40.000 Patienten mit der Diagnose eines schweren Lungenversagens, Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS), auf eine Intensivstation aufgenommen.<sup>1</sup> Trotz einer multimodalen Therapie geht das ARDS immer noch mit hohen Mortalitätsraten zwischen 17 und 41 %<sup>2</sup> einher. Das akute Lungenversagen kann nicht einer einzigen Entität zugeordnet werden, vielmehr handelt es sich um einen polyätiologischen Symptomkomplex, mit dem die Lunge auf unterschiedliche Arten von Schädigungen reagiert. Als klinisches Leitsymptom zeigt sich eine plötzlich einsetzende, lebensbedrohliche Hypoxämie, welche aufgrund einer pulmonalen Gasaustauschstörung entsteht und eine mechanische Beatmung notwendig macht.

#### **1.1.1 Berlin-Definition**

Im Jahr 2012 löste die Berlin-Definition die seit 1994 geltende ARDS-Definition der American-European Consensus Conference (AECC) ab. Die neue Definition unterteilt das ARDS anhand der Schwere der Hypoxämie in drei Schweregrade: mild, moderat und schwer. Für die Diagnosestellung müssen zusätzlich drei Nebenkriterien erfüllt werden. In der Tabelle 1 sind die Kriterien der Diagnose eines ARDS nach der Berlin-Definition zusammengestellt.

Tabelle 1 Die Berlin-Definition des ARDS<sup>3</sup>

<b>Acute Respiratory Distress Syndrome</b>	
<b>Zeitpunkt</b>	Innerhalb einer Woche nach einem klinischen Ereignis oder neuen oder sich verschlechternden respiratorischen Symptomen
<b>Bildgebung*</b>	Bilaterale Verschattungen, die nicht vollständig auf einen Erguss zurückzuführen sind, kollabierte Lappen/Lunge
<b>Ursprung des Ödems</b>	Respiratorische Insuffizienz, die nicht vollständig auf eine kardiale Ursache oder eine Flüssigkeitsüberladung zurückgeführt werden kann
<b>Oxygenierung</b>	
<b>Mild</b>	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ und PEEP oder CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
<b>Moderat</b>	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ und PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
<b>Schwer</b>	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ und PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abk.: CPAP, Continuous Positive Airway Pressure;  $\text{FiO}_2$ , inspiratorische Sauerstofffraktion;  $\text{PaO}_2$ , Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut; PEEP, Positive End-Expiratory Pressure; \*Röntgenthorax oder Computertomografie

Die neue Einteilung des ARDS definiert die drei Schweregrade in Abhängigkeit der steigenden Mortalität und soll im Vergleich zur AEDD-Definition eine höhere Vorhersagevalidität für diese aufweisen. Ziel der neuen Definition war es, eine zuverlässigere, evidenzbasierte ARDS-Definition zu erstellen, die dabei hilft, die Behandlung, Forschung und Pflegeplanung zu verbessern<sup>3</sup>.

### 1.1.2 Ätiopathogenese

Es sind verschiedene Ursachen bekannt, die zu einem akuten Lungenversagen führen können. Diese können intrapulmonalen, aber auch extrapulmonalen Ursprungs sein. Die häufigsten sind in der Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2 Häufige Ursachen eines ARDS<sup>4</sup>

Direkte Lungenschädigung	Indirekte Lungenschädigung
<b>Pneumonien</b>	Sepsis
<b>Inhalationstraumata sowie Aspiration von Magensäure</b>	Polytrauma ohne direktes Thoraxtrauma
<b>Lungenkontusion</b>	Massivtransfusion
<b>Fett- oder Luftembolien</b>	Pankreatitiden
	Drogenüberdosierung oder Vergiftungen

Im ersten symptomarmen Intervall dominiert die Schädigung des Lungengefäßendothels. Dies führt zu einer erhöhten kapillären Permeabilität mit daraus entstehendem Entzündungsinfiltrat in den Alveolen und Lungenödem. Ebenfalls wird durch die alveoläre Epithelschädigung der Übertritt von Erregern und Toxinen begünstigt. Die Störung der Surfactantproduktion führt über die Erhöhung der Oberflächenspannung zum alveolären Kollaps.<sup>4</sup> In der darauffolgenden exsudativen Phase des Lungenödems tritt massiv zell- und proteinreiche Flüssigkeit in die Alveole über. Ein solches Permeabilitätsödem infolge einer Inflammation oder Infektion beim ARDS ist mit einem primär hydrostatisch ausgelösten Lungenödem nicht zu vergleichen. So bewirken bereits geringe pulmonale Druckerhöhungen, im Gegensatz zum kardialen Lungenödem, einen erheblichen Flüssigkeitseinstrom in die Lunge. Dies zeigt sich in einem stark erhöhten extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) von mehr als 15 ml/kg Körpergewicht (EVLWI: Normalwert ca. 5 ml/kg KG).<sup>5</sup>

In CT- und Röntgenthoraxaufnahmen ist dieses Ödem als milchglasartige Verdichtung erkennbar, die sich diffus über alle Teile der Lunge erstreckt. Schwerkraftbedingt entwickelt sich bei diesen Patienten in Rückenlage ein typischer dorsoventraler Gradient, der mit einem alveolären Kollaps in den abhängigen Lungenarealen einhergeht.<sup>6</sup> Die in diesem Exsudat befindlichen großen Mengen an neutrophilen Granulozyten, proinflammatorischen Zytokinen, gewebedestruktiv wirkenden Proteasen und Sauerstoffradikalen ebnen den Weg für die dritte Phase des ARDS. Die proliferative Phase ist durch die Bildung von hyalinen Membranen und den fibrotischen Umbau des Lungenparenchyms gekennzeichnet.<sup>4</sup>

### 1.1.3 Klinik/Behandlung

Das klinische Leitsymptom des schweren, akuten Lungenversagens ist die arterielle Hypoxämie. Sie ist hauptsächlich auf ein pulmonales Permeabilitätsödem und eine konsekutive Veränderung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses zurückzuführen. Durch die Perfusion von hypoventilierten oder atelektatischen Lungenarealen kommt es zu einem unphysiologischen Rechts-Links-Shunt, der zu einer arteriellen Hypoxie führt.<sup>7</sup> Da durch endogene, vasodilatierende Mediatoren (z. B. Stickstoffmonoxid (NO) in der Sepsis) und vasoaktive Medikamente die körpereigenen Gegenregulationsmechanismen wie der Euler-Liljestrand-Mechanismus teilweise außer Kraft gesetzt sind, kann eine physiologische Kompensation kaum oder nicht mehr erfolgen.<sup>6</sup>

Wichtigstes Ziel einer erfolgreichen ARDS-Therapie ist die Beseitigung des auslösenden Agens. Hierfür muss die Ursache der inflammatorischen Permeabilitätsstörung direkt behandelt werden. Dies gelingt u. a. durch eine wirksame Antibiotikatherapie bei Pneumonie, die konsequente Fokussuche und -therapie der Sepsis sowie mit der Reduktion der Beatmungsinvasivität.

Zur Verbesserung der Oxygenierung wird als wesentliches Therapiekonzept die Rekrutierung von Dys- und Atelektasen angestrebt. So konnten Guerin et al.<sup>8</sup> zeigen, dass die Durchführung von 12- bis 24-stündigen Bauchlagerungen zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führt. Ebenfalls wird der Einsatz eines adäquaten Positive End-Expiratory Pressure (PEEP)<sup>9</sup> angestrebt. Die inhalative Gabe von Stickstoffmonoxid (NO) kann erwogen werden. Diese führt zu einer transienten Verbesserung des Rechts-Links-Shuntes und einer Verbesserung der Oxygenierung, sorgt aber nicht für eine Reduktion der Mortalität.<sup>10</sup>

Regelmäßig kommt es durch die hypoxische Vasokonstriktion, Hyperkapnie und die erhöhte Gerinnungsneigung zur Entwicklung einer pulmonalarteriellen Hypertonie mit einer daraus entstehenden akuten Rechtsherzbelastung. Eine Behandlung erfolgt durch die Verabreichung pulmonaler Vasodilantien und die Gabe positiv inotrop wirkender Substanzen.

Durch die oben beschriebenen Pathomechanismen kommt es zu einer Abnahme der Compliance der Lunge mit der Notwendigkeit einer intensivierten Beatmungstherapie mit höheren Beatmungsdrücken. Zur Vermeidung eines ventilatorassozierten Beatmungsschadens (Ventilator-Induced Lung Injury (VILI)), der häufig mit irreversiblen Verlust von Gasaustauschfläche einhergeht, stellt der Einsatz einer lungenprotektiven



Beatmung die Therapie der Wahl dar. Diese beinhaltet ein adäquates PEEP-Niveau, kleine Tidalvolumina und bestenfalls die Implementierung von Spontanatmung.<sup>2</sup>

## **1.2. ECMO/ECLA**

Kommt es im Rahmen der ARDS-Behandlung zu therapierefraktären Hypoxämien oder Hyperkapnien, so kann der Einsatz einer ECMO oder einer pumpenlosen extrakorporalen Lungenunterstützung (pECLA) erwogen werden. Hierbei handelt es sich um eine miniaturisierte Herz-Lungen-Maschine, die sich zum Einsatz am Patientenbett eignet. Durch deren Einsatz kann das Behandlungskonzept der lungenprotektiven Beatmung mit niedrigen Beatmungsdrücken und kleinen Tidalvolumina<sup>2</sup> bei gleichzeitig sichergestellter Oxygenierung und Elimination von Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) aufrechterhalten bleiben.

### **1.2.1 Entwicklung und Evidenz**

Hill et al. berichteten im Jahr 1972 erstmalig von der klinischen Anwendung bei einem polytraumatisierten 24-jährigen Patienten.<sup>11</sup> Seitdem wurden mehrere große randomisiert, kontrollierte Multicenterstudien<sup>11-13</sup> durchgeführt, die jedoch keine signifikante Reduktion der Mortalität durch den Einsatz einer ECMO belegen konnten.

Als letzte große Studie wurde 2009 die Conventional ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory failure-Studie (CESAR) veröffentlicht.<sup>14</sup> In dieser Studie ließ sich ein Überlebensvorteil für eine Untergruppe der Patienten mit „Erwägung für ECMO“ gegenüber Patienten mit einer konservativen Therapie feststellen. Aufgrund von methodischen Schwächen ist diese Studie jedoch stark umstritten. So wurde beispielsweise kein spezifisches Behandlungsprotokoll für die konventionell behandelten Patienten festgelegt. Ebenfalls wurden die Patienten nur in einem einzigen Krankenhaus mit ECMO behandelt und ARDS-Patienten, welche über mehr als sieben Tage mit hohen Beatmungsdrücken (PIP > 30 cm H<sub>2</sub>O) beatmet worden waren, wurden von der ECMO-Therapie ausgeschlossen.<sup>15</sup>

So stellt die ECMO-Therapie bei Patienten im ARDS eine wichtige Therapieoption dar, bleibt aber bisher ihre Evidenz schuldig.

### 1.2.2 Technik

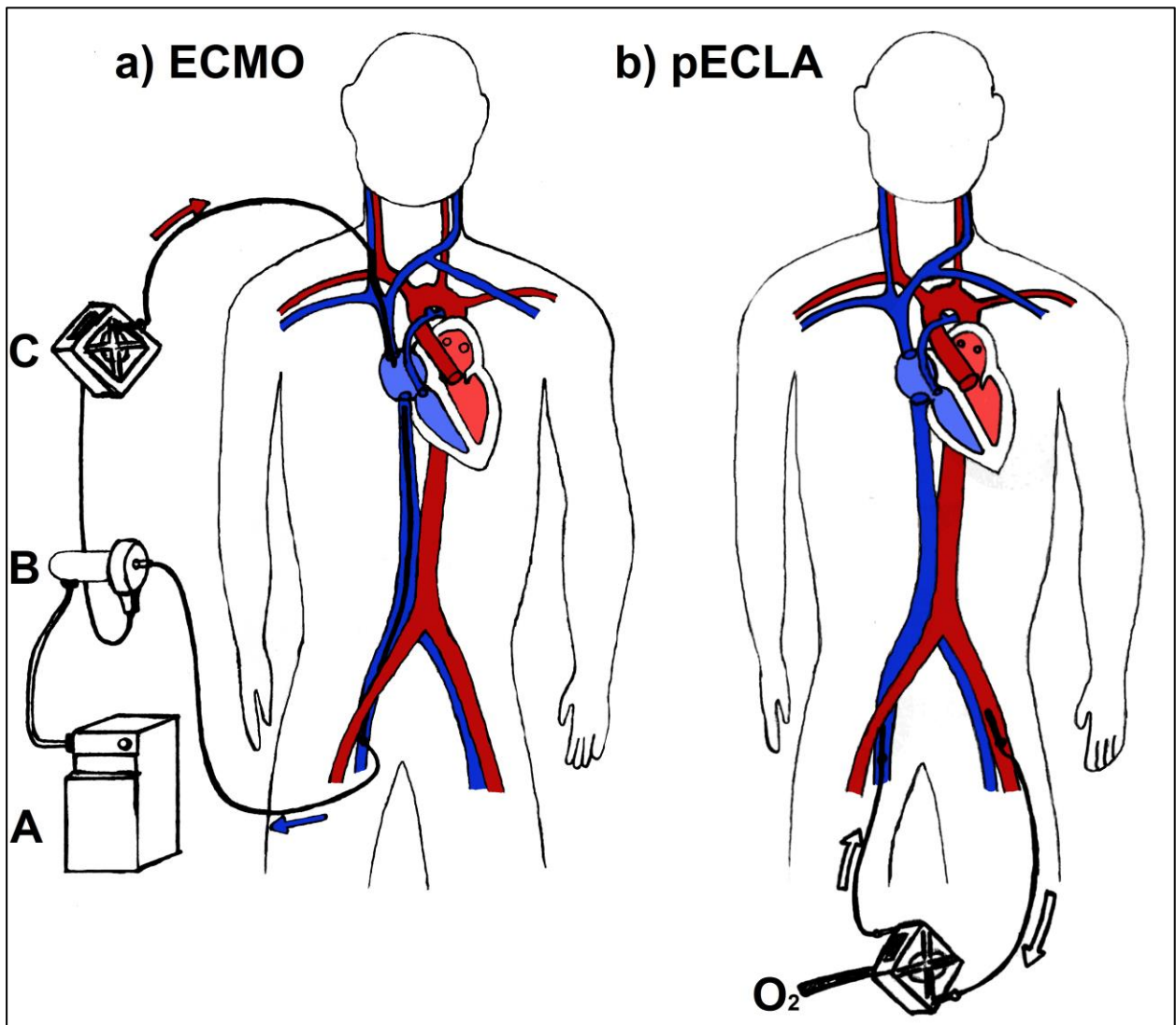
In der Therapie des ARDS wird überwiegend die venovenöse-ECMO (vv-ECMO) eingesetzt. Durch den Einsatz von Zentrifugal- oder Diagonalpumpen wird das Blut durch das System transportiert. Das Blut fließt durch ein Schlauchsystem aus einer Entnahmekanüle zum Oxygenator. In diesem befinden sich mikroporöse Hohlfasern, an denen das Blut im Gegenstromprinzip vorbeifließt. Im Inneren der Hohlfasern strömt Sauerstoff, sodass entlang der Fasermembran der Gasaustausch mit dem Blut stattfinden kann. Das nun oxygenierte und decarboxylierte Blut fließt über ein zweites Schlauchsystem und die Rückgabekanüle in den Körperkreislauf zurück (Abbildung 1).

Der Oxygenator steht mit der Sauerstoffversorgung in Verbindung. Der Gasfluss regelt neben der Bereitstellung von Sauerstoff auch maßgeblich die Decarboxylierung. Dementsprechend muss, je höher der Kohlenstoffdioxidgehalt des Blutes ist, ein höherer Gasfluss gewählt werden (0,5-16 l/min). Der Blutfluss, also die Menge an Blut, die pro Minute durch den extrakorporalen Kreislauf gepumpt wird, wird durch eine Steuereinheit geregelt. Der Blutfluss kann variabel geändert werden und befindet sich meist zwischen 30-80 % des Herzminutenvolumens (HMV). Je höher der Blutfluss, desto höher ist der Anteil an oxygeniertem Blut, das dem Patienten zugeführt wird.

Als zweites technisches Hilfsmittel zur Behandlung von Patienten mit akutem Lungenversagen kann eine pECLA zum Einsatz kommen. Bei der pECLA handelt es sich um ein pumpenloses, extrakorporales System, das vorrangig zur Elimination von Kohlendioxid geeignet ist. Aus diesem Grund sind auch weniger hohe Blutflussraten (0,2-2 L/min) nötig.<sup>16</sup>

Eine relevante Oxygenierung des Blutes ist über dieses Verfahren nicht gegeben. Über ein Schlauchsystem fließt das Blut aus der Arteria femoralis zu einem Oxygenator. Wie bei der ECMO fließt das Blut im Gegenstromprinzip an mikroporösen Hohlfasern vorbei und gibt dabei CO<sub>2</sub> ab. Die Rückgabe erfolgt über eine Kanüle in eine zentrale Vene. Der Einsatz einer pECLA bietet sich in der Frühphase eines ARDS an, wenn noch eine ausreichende Oxygenierung über die Lunge erfolgen kann. Verschlechtert sich der Oxygenierungszustand des Patienten, so kann auf ein ECMO-System gewechselt werden.

Abbildung 1 Schematische Darstellung eines a) ECMO-Systems, b) pECLA-Systems



Quelle: Eigene Darstellung

a) Venovenös kanülierte ECMO mit Hergabekanüle in der Vena femoralis rechts und der Rückgabekanüle in der Vena jugularis rechts; A, Steuereinheit; B, Pumpe; C, Oxygenator

b) Arteriovenöse kanülierte pECLA mit Hergabekanüle in der Arteria femoralis links und der Rückgabekanüle in der Vena femoralis rechts; O<sub>2</sub>, Sauerstoff

### 1.2.3 Komplikationen

Durch die technischen Entwicklungen der letzten 40 Jahre konnten die Komplikationen unter ECMO-Therapie deutlich reduziert werden.<sup>17,18</sup> Mögliche Komplikationen sind von Paden et al.<sup>18</sup> in einer großen Übersichtsarbeit zusammengestellt worden. Eine Zusammenfassung ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Komplikationen unter ECMO-Therapie<sup>18</sup>

<b>Komplikationen unter ECMO-Therapie bei 6.345 Patienten (Paden ML et al.)</b>	
<b>Art der Komplikation</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Mechanische</b>	
<b>Oxygenatorversagen</b>	16,1 %
<b>Ruptur des Schlauchsystems</b>	0,3 %
<b>Pumpenfehlfunktion</b>	2,1 %
<b>Probleme mit Kanüle</b>	7,7 %
<b>Patientenbedingt</b>	
<b>ICB</b>	3,9 %
<b>Blutung Einstichstelle</b>	17,2 %
<b>Blutung aus Wunden</b>	16,7 %
<b>Herzbeutelamponade</b>	2,6 %
<b>Krampfanfälle</b>	1,1 %

Abk.: ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; ICB, intrakranielle Blutung

Hauptursachen, die zur Erhöhung von Morbidität und Mortalität unter ECMO-Therapie führen, sind Blutungen und Thrombosen.<sup>19</sup> Diese werden durch den Kontakt des Blutes und dessen zelluläre Bestandteile mit der unphysiologischen Oberfläche des extrakorporalen Kreislaufes begünstigt. Dieser führt dazu, dass sich das Gleichgewicht in Richtung Inflammation und Prokoagulation verschiebt.<sup>20-22</sup> Aus diesem Grund ist während der extrakorporalen Zirkulation eine konsequente Antikoagulation nötig. Sie verhindert thrombotische Ereignisse, erhöht aber auf der anderen Seite das Risiko von großen Blutungen. Dieses Risiko nimmt mit der Dauer der ECMO-Therapie weiter zu.<sup>23</sup> Erstmals wurde 1987 in einem Fallbericht die Verwendung von Heparin-beschichteten Schlauchsystemen berichtet.<sup>24</sup> Auf dieser Oberfläche kommt es zu einer reduzierten Thrombozytenadhäsion und der Hemmung von Thrombin. Diese beschichteten Systeme sind seitdem zum Standard bei der mittel- bis langfristigen ECMO-Therapie geworden. Diese sorgen für ein verringertes Risiko von Thrombenbildungen und ermöglichen den Einsatz von niedrigeren Dosen systemischer Antikoagulation. Die therapierefraktäre

Blutung stellt den Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch einer ECMO-Therapie dar und kann somit dem respiratorischen System die Chance zur Erholung nehmen.<sup>23</sup>

Daran wird ersichtlich, dass das Wissen über das Gerinnungssystem und dessen medikamentöse Beeinflussung einen essenziellen Faktor bei der Behandlung von ARDS-Patienten unter ECMO-Therapie darstellt.

### **1.3. Hämostase**

Die Blutstillung wird in zwei Phasen unterteilt. Zum einen in die primäre Hämostase, welche durch den raschen Verschluss des Blutgefäßes durch einen Thrombozytenthrombus gekennzeichnet ist. Sowie die sekundäre Hämostase, in der der entstandene Thrombus durch ein Fibringerinnsel stabilisiert wird. Eine zeitliche Trennung dieser beiden Schritte ist nicht möglich, da beide Vorgänge parallel verlaufen und miteinander verknüpft sind.<sup>25,26</sup>

#### **1.3.1 Physiologische Gerinnung**

Die physiologische Gerinnung beruht auf dem Zusammenspiel von Endothel, Plasmaproteinen sowie Thrombozyten. Dem Endothel kommt dabei eine besondere Aufgabe als Vermittler zwischen Pro- und Antikoagulation zu.<sup>23,27</sup>

Die intakten, negativ geladenen Endothelmembranen verhindern die Aktivierung des Gerinnungssystems. Kommt es jedoch zu einer Gefäßverletzung, kommt das Blut mit dem subendothelialen Raum in Kontakt.

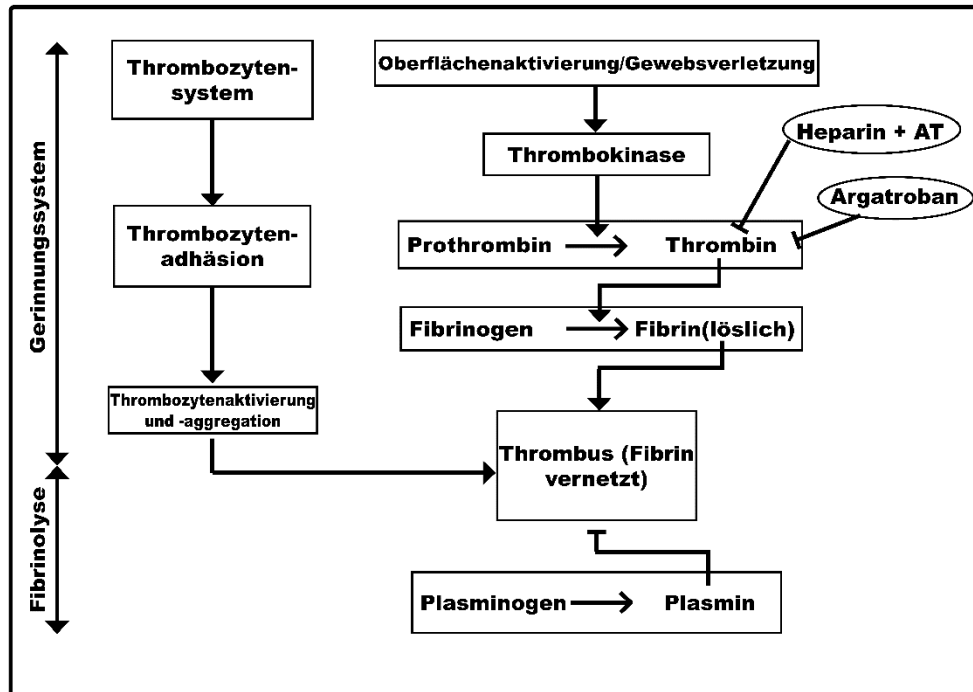
Die primäre Hämostase beginnt damit, dass die Thrombozyten über den an den subendothelialen Strukturen bindenden von-Willebrand-Faktor (vWF) an die Gefäßwand anhaften. Dies führt zur Thrombozytenadhäsion und zur Aktivierung der Blutplättchen. Diese werden über Fibrinogen miteinander verknüpft. Dabei spricht man von der reversiblen Thrombozytenaggregation.<sup>23,26,27</sup>

Dieser Thrombozytenpfropf kann alleine keine größeren Gefäßläsionen abdichten. Erst die sekundäre Hämostase ermöglicht die Bildung eines roten Abscheidungsthrombus.<sup>23,26</sup>

Am Ende der sekundären Hämostase (Synonym: plasmatische Gerinnung) steht der sogenannte Prothrombinaktivator-Komplex, welcher das Proenzym Prothrombin in

Thrombin umwandelt. Das Thrombin spaltet schließlich Fibrin aus Fibrinogen ab und führt zur Stabilisierung der Thrombozyten untereinander (Abbildung 2).

Abbildung 2 Schema Blutgerinnung



Quelle: Eigene Darstellung

Abk.: AT, Antithrombin

Die Auflösung des Thrombus wird durch die lokale Aktivierung von Plasminogen im Thrombus durch Gewebsplasminogenaktivatoren (t-PA: tissue plasminogen activator) gestartet. Das Fibrin wirkt als Faktoren-konzentrierende Oberfläche und hilft somit, die Fibrinolyse auf das Thrombusgebiet zu begrenzen.<sup>25,26</sup>

Um eine überschießende systemische Fibrinolyse zu verhindern, befindet sich  $\alpha$ 2-Antiplasmin im Plasma und verhindert die Aktivierung von Plasminogen.<sup>26</sup>

### 1.3.2 Koagulation & extrakorporaler Kreislauf

Wie oben beschrieben, handelt es sich bei der physiologischen Gerinnung um ein fein ausbalanciertes System, das im Zusammenspiel den übermäßigen Blutverlust, aber auch die übermäßige Gerinnung verhindert.

Treffen aber nun Blut und zelluläre Komponenten auf die große unphysiologische Oberfläche eines extrakorporalen Kreislaufes, führt dies zu einer massiven

inflammatorischen und prothrombotischen Reaktion.<sup>23</sup> So kommt es bereits Minuten nach dem Anschluss eines extrakorporalen Gasaustauschsystems zu einer starken Koagulopathie, aber auch zur Verdünnung von Gerinnungsfaktoren.<sup>22,23</sup> Ebenfalls führt die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten an der ECMO-Oberfläche zu einer Thrombozytopenie.<sup>20</sup> Weiterhin haben Patienten, die eine ECMO benötigen, aufgrund ihrer zugrunde liegenden Erkrankung noch weitere, nicht ECMO-abhängige Gründe, die zu der Aktivierung von Thrombozyten und der Inflammation führen. So sorgen beispielsweise die bei einer Sepsis ausgeschütteten Zytokine für eine Verschiebung des Gleichgewichtes hin zur Koagulation.<sup>28</sup>

Die Entstehung von Thrombozytenaggregaten beschränkt sich nicht nur auf den extrakorporalen Kreislauf, sondern kann auch im vaskulären System des Patienten beobachtet werden. Dies kann zu Thrombosen und sogar zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) führen.<sup>29</sup> Die genaue Inzidenz von thrombotischen Ereignissen ist unbekannt, in der Studie von Trudzinski et al.<sup>30</sup> fand sich bei knapp der Hälfte der untersuchten Patienten (46 %) ein thrombotisches oder thrombembolisches Ereignis.

Der Verbrauch von pro- und antikoagulatorischen Faktoren kann neben Thrombosen auch das Auftreten von Blutungen begünstigen.<sup>23</sup> Große Untersuchungen zeigten, dass das Auftreten von Blutungen den führenden Grund für die Erhöhung der Mortalität bei ECMO-Patienten darstellt.<sup>18,31</sup> Zudem ist der erhöhte Bedarf von Blutprodukten unabhängig assoziiert mit dem Outcome der Patienten.<sup>32,33</sup>

#### **1.4. Antikoagulatorische Therapie**

Das Ziel der Antikoagulation unter ECMO-Therapie ist, die Entstehung von Thrombosen in den Kanülen, im Oxygenator und im Schlauchsystem der ECMO zu verhindern<sup>34</sup> und den Patienten vor gefährlichen Komplikationen wie Thrombosen, Embolien oder dem Funktionsausfall des extrakorporalen Gasaustauschsystems zu schützen. Dies soll bestenfalls ohne die Erhöhung der Blutungsneigung geschehen. Das Erreichen eines solchen Zustandes wird aber auch dadurch erschwert, dass aktuell keine Methode existiert, die den Grad der Antikoagulation exakt bestimmt und dieser zwischen kritisch kranken Patienten stark variieren kann. Zurzeit wird der Grad der Antikoagulation hauptsächlich durch konventionelle Gerinnungswerte laborchemisch überprüft. Hier sind als Beispiele zu nennen: Thrombozytenzahl, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), International Normalized Ratio (INR), Prothrombin Time (PT) oder die Messung

der Activated Coagulation Time (ACT).<sup>35</sup> Ebenfalls werden klinische Gesichtspunkte (z.B. Blutungsneigung) in die Beurteilung der Antikoagulation einbezogen. Die Nachteile all dieser Verfahren sind die lange Bearbeitungszeit der Proben<sup>36-38</sup> und die beschränkte Aussagekraft. Des Weiteren spiegeln die routinemäßigen Laboruntersuchungen nicht alle Aspekte der Hämostase wider und geben keine Aussage zur Fibrinolyse.<sup>39</sup>

In den letzten Jahren sind neuere Methoden zur Messung der Gerinnung entwickelt worden wie beispielsweise die Thromboelastometrie (ROTEM®, TEM/Pentapharm, München). Dieser Test misst die Gerinnungseigenschaften im Vollblut und gibt Informationen von der Entstehung bis hin zur Auflösung des Clotts.<sup>40</sup> Dadurch, dass dieser Test in einem Gerät auf Station durchgeführt werden kann, ist er Point-of-Care (POCT)-fähig und gibt dem Behandler die Möglichkeit, schnell auf Veränderungen in der Hämostase zu reagieren. Diese Geräte sind jedoch teuer, erfordern intensive Wartung und werden nur in wenigen Krankenhäusern vorgehalten. Ebenfalls muss der Nutzen dieser Methoden noch in Studien evaluiert werden. Bisher existieren nur kleine Untersuchungen<sup>39</sup> hierzu. So bleibt eine routinemäßige Anwendung der Thromboelastometrie in naher Zukunft abzuwarten.

Das aktuell standardmäßige Monitoring der Gerinnungstherapie stellt die Messung der PTT dar.<sup>41</sup> Aufgrund der hohen Verfügbarkeit, der Automatisierbarkeit und der geringen Kosten ist die Messung der PTT seit Dekaden die am häufigsten eingesetzte Messmethode.<sup>42,43</sup> Die PTT wird mit rekalkifiziertem Citratplasma durchgeführt und gibt die Funktion des intrinsischen und extrinsischen Gerinnungsweges wieder.<sup>44</sup> Unter ECMO wird die 1,5- bis 2,5-fache Verlängerung zur Baseline angestrebt, was einer PTT von 50 bis 70 Sekunden entspricht.<sup>34</sup>

### **1.4.1 Heparin**

Erstmals 1922 isoliert<sup>45</sup>, stellt Heparin heute einen der am meist verwendeten Gerinnungshemmer dar. Es wird heute kommerziell aus Mastzellen der Schweinedarmmucosa gewonnen.<sup>25</sup>

Bei unfraktioniertem Heparin (UFH) handelt es sich um ein heterogenes Gemisch von negativ geladenen Glykosaminoglycanen in unterschiedlichen Längen. Diese binden das physiologisch vorkommende Antithrombin (AT) und verstärken dessen Wirkung um etwa das 1.000-Fache.<sup>25</sup>



UFH muss parenteral appliziert werden, da eine intestinale Resorption nicht nennenswert erfolgt. Nach Spaltung durch Heparinasen in der Leber wird es renal ausgeschieden. Mit einer Halbwertszeit (HWZ) von nur 90-120 Minuten ist eine kontinuierliche Gabe (z. B. über einen Perfusor) erforderlich.<sup>25</sup>

### **1.4.2 Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)**

Als wichtige Nebenwirkung der UFH-Applikation ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) zu nennen. Man unterscheidet zwischen zwei Formen:

- HIT-1 ist eine häufige, aber nicht lebensbedrohliche Komplikationen (5-10 %).<sup>25</sup> Sie führt innerhalb der ersten Tage der Therapie zu einem moderaten Abfall der Thrombozytenzahl. Ist aber auch unter Fortführung der Heparin-Gabe reversibel.
- HIT-2 ist eine ernsthafte und lebensbedrohliche Situation und tritt mit einer Inzidenz von 3 % bei hohen (therapeutischen) und 0,2 % bei niedrigen (prophylaktischen) Heparin-Dosen auf.<sup>46</sup> Meistens tritt die HIT-2 in der zweiten Therapiewoche (5.-10. Tag) auf<sup>25</sup> und ist gekennzeichnet durch einen Thrombozytenabfall um 50 % des Ausgangswertes bzw. auf < 100.000/ $\mu$ l und/oder die Entstehung von Thrombosen unter Heparin-Therapie. Bei der HIT-2 handelt es sich um einen immunsystemvermittelten Thrombozytenabfall. Der Pathomechanismus beruht auf einer Antikörperbildung (IgG) gegen Komplexe aus Heparin und Plättchenfaktor 4 (PF4).<sup>47</sup> Über einen Fc-Rezeptor-medierten Mechanismus kommt es zur Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten im Gefäßsystem. Als Folge kommt es zu schweren thromboembolischen Ereignissen wie z. B. tiefe Venenthrombosen (TVT), Myokardinfarkten oder Lungenembolien.<sup>48</sup>

Die Sicherung der Verdachtsdiagnose erfolgt mittels eines ELISA mit dem Nachweis von Heparin/PF4-Komplex-Antikörpern oder durch den Heparin-induzierten Plättchen-Aktivierungstest (HIPA).<sup>49</sup>

Bereits bei dem klinischen Verdacht auf eine HIT-2 muss die Heparin-Gabe sofort unterbrochen und die Antikoagulation mit einem alternativen Medikament fortgeführt werden. Auf einen kompletten Systemwechsel wird verzichtet, da davon ausgegangen wird, dass die Heparin-Beschichtung durch den Blutfluss nach längerer Benutzungszeit

bereits deutlich reduziert ist. Klinische Untersuchungen hierzu sind bislang nicht verfügbar.

### 1.4.3 Argatroban

Der direkte Thrombininhibitor Argatroban (Argatra®, Mitsubishi Tanabe Pharma) wird bei Patienten mit einer HIT als Antikoagulans anstelle von Heparin während der Therapie mit ECMO eingesetzt. Er bindet reversibel an das katalytische Zentrum von Thrombin<sup>48</sup> und wirkt somit AT-unabhängig. Die Applikation erfolgt parenteral. Es wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und primär über den Fäzes ausgeschieden. Die HWZ beträgt zwischen 40 und 50 Minuten.<sup>50</sup> In Deutschland ist es seit 2005 zur Antikoagulation bei erwachsenen Patienten mit HIT-2 zugelassen. Die Studie von Lewis et al.<sup>51</sup> zeigte, dass die Argatroban-Gabe bei HIT zu geringerer Sterblichkeit aufgrund von Thrombosen führt. Dieser Effekt geht ohne die Erhöhung der Blutungsneigung einher. Bisher existieren nur Fallberichte und kleinere Studien zum Einsatz von Argatroban.<sup>52-54</sup>

Die Behandlung mit Argatroban wird anhand der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT) kontrolliert. In der Fachinformation wird ein Zielbereich für den aPTT vom 1,5- bis 3,0-Fachen des anfänglichen Basiswertes empfohlen, dieser sollte jedoch 100 Sekunden nicht überschreiten.<sup>55</sup>

Bislang liegen noch keine größeren Studien vor, die sich mit der Wirkung von Argatroban während der Therapie mit ECMO beschäftigt haben.<sup>54</sup> Das vorhandene Wissen beschränkt sich derzeit auf einzelne Fallberichte, Berichte bei pädiatrischen Patienten<sup>53</sup> und wenige experimentelle Daten.

In der vorliegenden Arbeit wurden zum ersten Mal in einem größeren Patientenkollektiv eines universitären ARDS-Zentrums retrospektiv Parameter wie Dauer der Therapie, Blutungskomplikationen, Gabe von Blutprodukten und die Effektivität der Antikoagulation bei den ARDS-Patienten unter ECMO-Therapie untersucht.

## 1.5. Fragestellung

Die vorliegende Studie soll die Effektivität, die Sicherheit und die Steuerbarkeit von Argatroban im Vergleich zu Heparin während der Therapie mit extrakorporalen Gasaustauschverfahren in der Behandlung schwer kranker ARDS-Patienten untersuchen.

Folgende Fragen sollen durch diese Untersuchung geklärt werden:

1. Wie effektiv gelingt die suffiziente Antikoagulation bei ECMO/pECLA mit Argatroban im Vergleich zur Standardtherapie mit Heparin?
2. Welche Dosierungen von Argatroban bzw. Heparin werden hierfür bei Intensivpatienten mit schwerem Lungenversagen benötigt?
3. Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen (z. B. Blutungen, thromboembolische Ereignisse), der Gabe von Blutprodukten und der Anzahl an Wechseln von Teilen der extrakorporalen Lungenersatzsysteme bei der systemischen Antikoagulation mit Argatroban im Vergleich zu Heparin?
4. Gibt es Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Blutungskomplikationen oder thromboembolischen Ereignissen und der aPTT mit Argatroban im Vergleich zu Heparin?
5. Wie gut ist Argatroban im Vergleich zu Heparin anhand der aPTT steuerbar?
6. Gibt es Unterschiede über den Zeitverlauf?
7. Kann Argatroban in einer abschließenden Bewertung als sichere Alternative zu Heparin bei der systemischen Antikoagulation von schwer kranken ARDS-Patienten mit ECMO/pECLA betrachtet werden?

## **2. Methodik**

Bei der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich zwischen Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen, die mit ECMO und/oder pECLA behandelt wurden und entweder Heparin oder Argatroban zur systemischen Antikoagulation erhielten. Alle Patienten wurden im ARDS/ECMO Zentrum der Charité, der Intensivstation 8i der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, behandelt. Hierbei handelt es sich um ein überregionales Zentrum der ARDS-Behandlung, welches zum deutschen ARDS-Netzwerk gehört. Die Patienten sind zum großen Teil aus anderen Krankenhäusern übernommen und meist durch ein eigenes Team der Station 8i, bestehend aus einem Arzt/einer Ärztin und einer Pflegekraft, in das ARDS-Zentrum verlegt worden.

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligte die Durchführung dieser Studie (EA 1/223/12). Ein positives Datenschutzvotum liegt vor.

### **2.1. Patientenkollektiv**

Die Daten der monozentrischen Kohorten wurden retrospektiv für den Zeitraum von Januar 2007 bis einschließlich Dezember 2014 auf der anästhesiologischen Intensivstation 8i des Campus Virchow Klinikum (CVK) der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhoben.

Es wurden ausschließlich Patienten mit einem ARDS eingeschlossen, die aufgrund der Krankheitsschwere eine Therapie mit einer ECMO/pECLA erhalten hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten < 18 Jahre sowie Patienten, die weniger als zwei Tage ECMO/pECLA oder weniger als zwei Tage Argatroban erhielten.

Die erhobenen Parameter wurden in einer neuen Datenbank in SPSS® Statistics Version 22 (IBM Corp., Armonk, USA) erfasst und ausgewertet.

### 2.1.1 Schweregradklassifikation des ARDS

Zur Klassifikation des Schweregrades des ARDS wurde die Klassifikation nach der Berlin-Definition<sup>3</sup> verwendet (Tabelle 4). Die benötigten Parameter wurden der elektronischen Patientenakte (COPRA® PDMS) entnommen. Anhand des Oxygenierungsindex (OI) werden drei Schweregrade unterschieden. Bei einem OI zwischen 300 mmHg und 200 mmHg spricht man von einem milden ARDS, zwischen 200 mmHg und 100 mmHg von einem moderaten ARDS und bei einem  $OI \leq 100$  mmHg von einem schweren ARDS.<sup>3</sup>

*Tabelle 4 Diagnosestellung und Schweregradeinteilung des ARDS nach der Berlin-Definition<sup>3</sup>*

<b>Acute Respiratory Distress Syndrome</b>	
<b>Zeitpunkt</b>	Innerhalb einer Woche nach einem klinischen Ereignis oder neuen oder sich verschlechternden respiratorischen Symptomen
<b>Bildgebung<sup>1</sup></b>	Bilaterale Verschattungen – die nicht vollständig auf einen Erguss zurückzuführen sind, kollabierte Lappen/Lunge
<b>Ursprung des Ödems</b>	Respiratorische Insuffizienz kann nicht vollständig auf eine kardiale Ursache oder eine Flüssigkeitsüberladung zurückgeführt werden
<b>Oxygenierung</b>	
<b>Mild</b>	$200 \text{ mmHg} < P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 300 \text{ mmHg}$ und $PEEP$ oder $CPAP \geq 5 \text{ cm H}_2O$
<b>Moderat</b>	$100 \text{ mmHg} < P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 200 \text{ mmHg}$ und $PEEP \geq 5 \text{ cm H}_2O$
<b>Schwer</b>	$P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 100 \text{ mmHg}$ und $PEEP \geq 5 \text{ cm H}_2O$

Abk.: CPAP, Continuous positive airway pressure;  $F_{iO_2}$ , inspiratorische Sauerstofffraktion;  $P_{aO_2}$ , Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut; PEEP, Positive End-Expiratory Pressure; mmHg, Millimeter Quecksilbersäule;  $\text{cm H}_2O$ , Zentimeter Wassersäule

<sup>1</sup>Röntgenthorax oder Computertomografie

Als weitere ARDS-Einteilung wurde der Lung Injury Score nach Murray<sup>56</sup> (Tabelle 5) erhoben. Zur Beurteilung der Röntgenaufnahmen des Thorax wurden die radiologischen Befunde sämtlicher eingeschlossener Patienten gesichtet und durch den Autor verifiziert.

Ab einem Scorewert von  $\geq 2,5$  wird die Diagnose eines ARDS gestellt.<sup>57</sup> Wird ein Wert von  $> 3$  erreicht, so spricht man von einem schweren ARDS.<sup>14</sup>

Tabelle 5 Lung Injury Score nach Murray<sup>56</sup>

Variable	Punktwert				
	0	1	2	3	4
Anzahl der Quadranten mit Infiltrationen in der Röntgenaufnahme des Thorax	0	1	2	3	4
P/F Ratio [mmHg]	$\geq 300$	225-229	175-224	100-174	$< 100$
PEEP [mbar]	$\geq 5$	6-8	9-11	12-14	$\geq 15$
Lung COMPLIANCE [ml/mbar]	$\geq 80$	60-79	40-59	20-39	$\leq 19$

Berechnung: Gesamtsumme der Punktwerte durch die Anzahl der erhobenen Werte dividieren

Abk.: P/F Ratio berechnet durch  $P_{aO_2}$  [mmHg]/ $F_iO_2$ ;  $P_{aO_2}$ , Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut;  $F_iO_2$ , Sauerstoffanteil in der Einatemluft; mmHg, Millimeter Quecksilbersäule; PEEP, Positive End-Expiratory Pressure; ml, Milliliter; mbar, Millibar

### 2.1.2 Einschätzung der Krankheitsschwere

In der vorliegenden Arbeit wurde der Schweregrad der Erkrankung mithilfe des APACHE II<sup>58</sup> und des SAPS II-Score<sup>59,60</sup> bewertet. Das Maß der Organdysfunktion wurde mit dem SOFA II-Score<sup>61</sup> eingeschätzt. Die Vorgaben zur Erhebung der Scores sind in einer abteilungsinternen SOP festgelegt.<sup>62</sup>

### 2.1.3 Paarbildung (matched pairs)

Um einen Vergleich zwischen den beiden medikamentösen Antikoagulationstherapien durchführen zu können, wurde jedem eingeschlossenen Patienten, der eine Antikoagulation mit Argatroban erhielt, ein Partner aus der Heparin-Gruppe zugeteilt. Dies geschah mithilfe des Statistikprogrammes SPSS® Statistics Version 22 (IBM Corp., Armonk, USA). Die klassierten Kriterien zur Paarbildung waren:

1. **Geschlecht:** Männlich; weiblich
2. **Alter (Jahre):**  $\leq 43$ ; 44-57;  $\geq 58$
3. **BMI (kg/m<sup>2</sup>):**  $\leq 23$ ; 24-27;  $\geq 28$
4. **SAPS II:**  $\leq 47$ ; 48-66;  $\geq 67$

## 2.2. Datenerhebung

Die Daten wurden in einer retrospektiv geführten ARDS-Datenbank erfasst. Patienten, die im Zeitraum von 2007 bis 2014 mit der Diagnose eines ARDS auf der Station 8i der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum behandelt wurden, wurden mithilfe einer SAP R/3®-Datenbanksuche (SAP AG, Walldorf) identifiziert. Die jeweiligen Patientendaten wurden dann aus der elektronischen Patientenkurve im Patientendatenmanagementsystem (PDMS, COPRA© Patienten-Daten-Management-System©) sowie aus den digital archivierten Arztbriefen im SAP erhoben.

Alle Bettplätze der Intensivstation 8i der Charité Universitätsmedizin Berlin waren mit diesem elektronischen Dokumentationssystem ausgerüstet. Die erfassten Daten der Monitorsysteme (Philips Deutschland, Hamburg), die Ergebnisse des Blutgasanalyseautomaten ABL800 FLEX® (Radiometer GmbH, Willich) und die Laborergebnisse aus dem Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH wurden automatisiert in das PDMS übertragen.

Bei allen Patienten wurden folgende Daten erfasst: Geschlecht [m/w], Alter bei Aufnahme [Jahre], Körpergröße [cm], Körpergewicht [kg], Grund für ARDS, Art des extrakorporalen Lungenunterstützungsverfahrens (ECMO/pECLA), Dauer der Therapie mit einem ECLS [Tage], APACHE II-, SAPS II-, SOFA- sowie TISS-28-Score bei Aufnahme, SOFA-Score von Tag 1 bis Tag 14, Grund der Argatroban-Behandlung (HIT II, Heparin Non-Responder, andere, Argatroban- bzw. Heparin-Gesamtdosis [ $\mu\text{g}/\text{l.E.}$ ], Überleben, Anzahl der Operationen im Beobachtungszeitraum.

Alle Parameter wurden für den jeweiligen Beobachtungszeitraum erhoben. Dieser beginnt für die Heparin-Gruppe am Behandlungstag ihres ECMO-Anschlusses und endet am Tag ihres Abschlusses. Der Beobachtungszeitraum der Argatroban-Gruppe beginnt am ersten Behandlungstag mit Argatroban unter ECMO-Therapie und endet mit Abschluss der ECMO oder dem Absetzen von Argatroban.

### 2.2.1 Blutprodukte

Für jeden Patienten wurde die Anzahl der verabreichten Blutprodukte während des Beobachtungszeitraumes aus dem PDMS COPRA® erhoben. Hierfür wurden alle Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und Fresh Frozen Plasma (FFP), die den Patienten während ihres Beobachtungszeitraumes verabreicht wurden, erfasst.

Ebenfalls wurde die Gabe folgender Gerinnungsmedikamente im Beobachtungszeitraum erfasst: Fibrinogen [g], Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) [I.E.], Antithrombin III (AT III) [I.E.], Faktor XIII [I.E.], Proconvertin (z. B. NovoSeven®, Novo Nordisk) [I.E.].

### 2.2.2 Komplikationen

Für alle Tage des Beobachtungszeitraumes wurden die elektronischen Patientenakten bezüglich aufgetretener Komplikationen ausgewertet, die im Zusammenhang mit der ECMO sowie der gerinnungshemmenden medikamentösen Therapie standen.

Um Komplikationen wie zum Beispiel Blutungen oder geclottete Katheter zu erkennen, wurden die Pflegeberichte und ärztlichen Freitextberichte (COPRA® Seite 3) ausgewertet. Ebenfalls wurden die Katheterliegetage und der Wechsel von Teilen der ECMO/ECLA mithilfe der Katheterdokumentation (COPRA® Seite 8) erhoben, auch wenn diese nicht im Freitext der Pflegedokumentation erfasst waren.

Als Komplikationen unter ECMO-Therapie wurden erfasst:

- Dokumentierte Blutungen z. B. in große Körperhöhlen oder an Kathetern. Diese unterteilen wir nochmals:
  - *Major Bleedings* sind definiert als massive Blutungen sowie nachgewiesene intrakranielle Blutungen (ICB), Lungenblutungen und gastrointestinale Blutungen
  - *Minor Bleedings* sind definiert als kleinere Blutungen z. B. an Drainagen, Kathetern, aus Hautdefekten, Operationswunden oder dem Mund-Nasen-Rachenraum (MNR-Raum)



- Dokumentierte thrombotische Ereignisse (z. B. TVT, LAE, Mesenterialinfarkt, Schlaganfall)
- Fibrinablagerungen und Thromben an oder in einliegenden Kathetern (z. B. ZVK, Hergabe- und Rückgabekanülen der ECMO/ECLA)
- Anzahl der Wechsel von Teilen des extrakorporalen Lungenunterstützungssystems (Kanülen, Oxygenatoren)

### **2.2.3 Medikamentöse Steuerbarkeit der Gerinnung**

Zur Beurteilung der gerinnungshemmenden Wirkung von Heparin und Argatroban wurden alle Messergebnisse der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT [sec]) im Beobachtungszeitraum erfasst. Dieser Laborparameter wird auf der Intensivstation 8i routinemäßig dreimal am Tag erhoben. Die Laborergebnisse werden anschließend automatisch in COPRA® übertragen. Das Auslesen erfolgte mithilfe des COPRA®-internen Statistikprogrammes COSTA.

Als Zielkorridor für die aPTT definierten wir den Bereich von 50 bis 75 Sekunden. In diesem Bereich ist von einer suffizienten Antikoagulation auszugehen.

Die Häufigkeit der Unter- bzw. Überschreitungen dieser Zielwerte wurde erfasst.

Routinemäßig wird auf der Station 8i dreimal täglich der aPTT bestimmt. Wurde der aPTT-Wert häufiger erhoben, gingen wir davon aus, dass der vorgegebene Zielbereich nicht erreicht wurde, und erfassten, wie häufig es zu mehr als drei Messungen pro Tag kam.

Weiter korrelierten wir das Auftreten von zu hohen und zu niedrigen aPTT-Werten mit der Anzahl an durchgeführten Messungen.

## **2.3. Therapie**

### **2.3.1 Extrakorporale Lungenunterstützung**

Als führendes Kriterium für den Anschluss an eine ECMO galt die Hypoxie, diese war definiert als P/F-Ratio < 50 mmHg bzw. SpO<sub>2</sub> < 90 % über zwei Stunden oder P/F-Ratio < 80 mmHg, der auch nach erfolgter Anpassung des Beatmungsgerätes, Applikation von

inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO), hämodynamischer Stabilisierung und Bauchlagerung gemessen wurde. Weitere Gründe für den Anschluss an eine ECMO sind die Ermöglichung von Low-Tidal-Volume-Ventilation, einem adäquaten PEEP und die sichere Durchführung von Bauchlagerung.

Die perkutane, veno-venöse Kanülierung war die Methode der Wahl beim Anschluss der ECMO (Abbildung 1). Nur bei einem gleichzeitigen rechtskardialen Pumpversagen erfolgte die veno-arterielle Kanülierung. Die ECMO wurde mit einer Zentrifugalpumpe vom Typ Bio-Console® 550, Bio-Console® 560 (beide Medtronic GmbH, Meerbusch) oder Rotaflow® (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen) unter Verwendung des Quadrox PLS-Oxygenators® (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen) betrieben. Konnten im weiteren intensivstationären Verlauf die Beatmungsdrücke und die  $FiO_2$  reduziert werden, wurden Blut- und Gasfluss schrittweise verringert und die ECMO beim Erreichen stabiler Oxygenierungsverhältnisse entfernt. Bei insuffizienter  $CO_2$ -Elimination, jedoch suffizienter Oxygenierung nach dem ECMO-Weaning erfolgte der Wechsel auf eine pECLA-Therapie.

Die Behandlung mit pECLA war bei einer Hyperkapnie mit einhergehender Azidose ( $P_aCO_2 > 80$  mmHg, pH-Wert  $< 7,2$ ) und suffizienter Oxygenierung ( $P/F$ -Ratio  $> 80$  mmHg) indiziert. Hierbei erfolgte der arteriovenös femorofemorale Anschluss des iLA® Membranventilators (Novalung, Heilbronn) (Abbildung 1). War die Lungenfunktion stabilisiert, wurde zum Weaning der (Frischgasfluss über der Membran) Gasfluss schrittweise reduziert. Verschlechterte sich die Oxygenierung im Verlauf der Therapie, konnte auf eine ECMO-Therapie eskaliert werden.

Für detaillierte Informationen zu den Anschlusskriterien, dem Therapie- und Weaning-Algorithmus der extrakorporalen Lungenersatzverfahren siehe Deja et al.<sup>63</sup> oder Spies et al. „SOPs in Anästhesie und Intensivmedizin“.<sup>62</sup>

### **2.3.2 Gerinnungsmanagement**

Bei Patienten, die auf der Intensivstation 8i der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum mit einer ECMO behandelt werden, wird standardmäßig eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) durchgeführt. Die angestrebte aPTT liegt dabei

zwischen 50 und 75 Sekunden. Kommt es zu Blutungskomplikationen, wird die Heparin-Dosis reduziert. Die aPTT soll jedoch immer  $\geq 45$  Sekunden gehalten werden.

## 2.4. Statistische Auswertung

Nach der explorativen Datenanalyse wurde die Normalverteilung mithilfe des Q-Q-Plots gecheckt. Die Darstellung der qualitativen Daten erfolgte als Mengenangaben bzw. als Prozentwert. Die Analyse erfolgte mit dem exakten Fisher-Test. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile oder Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM) dargestellt. Sie wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft.

Die aPTT-Werte wurden über einen Zeitverlauf von 14 Tagen erhoben und mithilfe einer multivariaten nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten<sup>64</sup> in einem zweifaktoriellen Design (erster Faktor: Gruppe, zweiter Faktor: Zeit) analysiert. Ebenfalls wurden systematische Unterschiede innerhalb der jeweiligen Gruppe bestimmt.

In dieser Analyse wurden somit folgende Fragestellungen getestet:

1. Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit (Gruppe)?
2. Gibt es systematische Änderungen in der Zeit (über die Gruppen) (Zeit)?
3. Existieren Wechselwirkungen zwischen den Gruppenunterschieden und Zeit (Gruppe \* Zeit), d. h. sind Unterschiede zwischen den Gruppen in speziellen Zeitabschnitten besonders ausgeprägt?
4. Treten systematische Änderungen in der Zeit innerhalb der Gruppe auf?

Der hierbei dargestellte relative Effekt eines klinischen Parameters in einer Behandlungsgruppe zeigt nicht die gemessenen Werte des Parameters, sondern stellt (in einer Bezugsskala zwischen 0 und 1) den Behandlungseffekt der Gruppe relativ zu allen Gruppen, also in Bezug zu einem „mittleren“ Behandlungseffekt dar. Vergleicht man jeweils zwei Gruppen, so folgt aus einem höheren relativen Effekt einer Gruppe gegenüber einer anderen Gruppe auch ein höherer Behandlungseffekt dieser Gruppe, was bedeutet, dass der Parameter in dieser Gruppe größere Werte aufweist als in der anderen Gruppe.

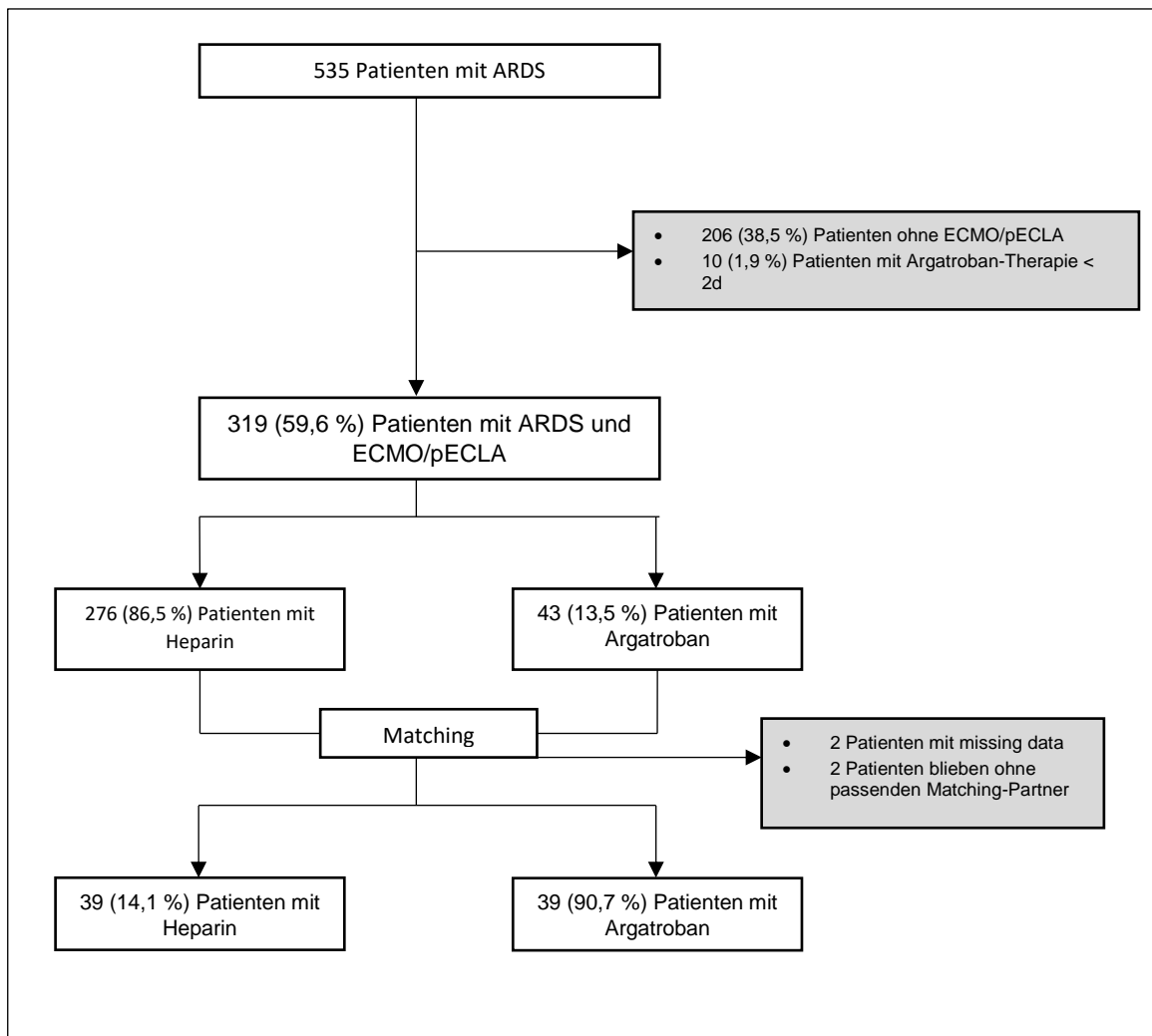
Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS® Statistics Version 22 (IBM Corp., Armonk, USA).

Bei allen Tests wurde ein zweiseitiger p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant gewertet und mit einem Asterisk (\*) markiert.

### 3. Ergebnisse

Im Zeitraum von 2007 bis 2014 wurden insgesamt 535 Patienten mit einem ARDS auf der Station 8i behandelt. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden 206 (38,5 %) Patienten, die eine konservative Therapie des akuten Lungenversagens ohne den Einsatz von EMCO oder pECLA erhielten. Durch den Abgleich mit den elektronischen Patientenakten konnten 53 Patienten ermittelt werden, die während der ECMO- bzw. pECLA-Therapie das Prüfmedikament Argatroban erhielten. In die Prüfgruppe wurden nur die Patienten mit einer Argatroban-Gabe von mehr als zwei Tagen aufgenommen. Somit verblieben 43 Patienten (Abbildung 3).

Abbildung 3 Flussdiagramm zum Ein- und Ausschluss der Patienten



Abk.: ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrom; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; pECLA, pumpenlose extrakorporale Lungenuntersützung

Den 43 Argatroban-Patienten wurde mithilfe klassierter Merkmale (Geschlecht, Alter, BMI, SAPS II-Score) ein geeigneter Partner aus den 276 Heparin-Patienten zugeordnet. Bei drei Patienten fehlten Angaben zu Körpergröße und Körpergewicht, weswegen kein BMI erhoben werden konnte. Für einen Patienten fand sich kein passender Partner. Am Ende des Paarbildungsprozesses konnten 39 Patienten mit Argatroban einem Partner mit Heparin zugeteilt werden. Alle Ergebnisse der vorliegenden Studie beziehen sich auf den Vergleich dieser 78 Patienten.

### 3.1. Demografische Daten

In den zwei untersuchten Gruppen befanden sich jeweils gleich viele männliche Patienten (69,2 %). Auch hinsichtlich Alter und BMI unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (Tabelle 6).

*Tabelle 6 Vergleich der demografischen Daten zwischen der Argatroban-Gruppe und der Heparin-Gruppe*

	Argatroban-Gruppe (n = 39)	Heparin-Gruppe (n = 39)	p-Wert
<b>Alter [Jahre]</b>	49 (36/60)	46 (35/64)	0,98
<b>Geschlecht (männlich) [n]</b>	27 (69,2 %)	27 (69,2 %)	> 0,9
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27 (22,6/28,7)	26 (23,2/28,9)	0,80

Die Darstellung der qualitativen Daten erfolgt als Mengenangaben bzw. als Prozentwert. Die Analyse erfolgte mit dem exakten Fisher-Test. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. \*  $p < 0,05$ .

Abk.: BMI, Body-Mass-Index, berechnet durch Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])<sup>2</sup>

### 3.2. Intensivmedizinische Scores

Hinsichtlich der erhobenen intensivmedizinischen Scores gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 7).

*Tabelle 7 Vergleich wichtiger intensivmedizinischer Scores am Aufnahmetag zwischen der Argatroban-Gruppe und der Heparin-Gruppe*

	<b>Argatroban-Gruppe (n = 39)</b>	<b>Heparin-Gruppe (n = 39)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SAPS II</b>	56 (40/71)	58 (40/76)	0,76
<b>Apache II</b>	31 (24/38)	28 (10,7/38)	0,28
<b>SOFA</b>	13 (9/14)	12 (9/15)	0,97
<b>TISS-28 Score</b>	48 (42/56)	50 (42/58)	0,53

Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. \*  $p < 0,05$ .

Abk.: SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; Apache II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; TISS-28, Therapeutic Intervention Scoring System - 28 Score

### 3.3. ARDS – Schweregrad und Ursache

Im Vergleich der Patienten der Argatroban-Gruppe mit denen der Heparin-Gruppe ergab sich kein Unterschied bezüglich des ARDS-Schweregrades nach der Berlin-Definition (Tabelle 8). Auch bezüglich des Lung Injury Scores (LIS) nach Murray ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 8). Die Mortalität zwischen den beiden Gruppen unterschied sich nicht (Tabelle 8).

*Tabelle 8 Vergleich des ARDS-Schweregrades nach der Berlin-Definition und des Lung Injury Score (LIS) zwischen Patienten der Argatroban-Gruppe und Heparin-Gruppe*

	<b>Argatroban-Gruppe (n = 39)</b>	<b>Heparin-Gruppe (n = 39)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Mild</b>	9 (23,1 %)	4 (10,3 %)	0,22
<b>Moderate</b>	10 (25,6 %)	13 (33,3 %)	0,62
<b>Severe</b>	20 (51,3 %)	22 (56,4 %)	0,82
<b>LIS [Punktwert]</b>	3,25 (2,75/3,5)	3,3 (2,8/3,8)	0,51
<b>Verstorben auf ITS</b>	21 (53,8 %)	22 (56,4 %)	0,82

Die Darstellung der qualitativen Daten erfolgt als Mengenangaben bzw. als Prozentwert. Die Analyse erfolgte mit dem exakten Fisher-Test. Kontinuierliche Parameter sind als Median mit 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. \*  $p < 0,05$ .

Abk.: LIS, Lung Injury Score

Die häufigste Ursache für die Entstehung eines ARDS stellte in beiden Gruppen die Pneumonie dar (Argatroban-Gruppe (46,2 %) vs. Heparin-Gruppe (48,7 %)). Bei vier Patienten (10,3 %) der Argatroban-Gruppe führte ein Trauma zum ARDS, während sich in der Heparin-Gruppe kein Patient mit einem Trauma befand. Bezüglich der übrigen ARDS-Ursachen fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 9).

*Tabelle 9 Vergleich der ARDS-Ursache zwischen Patienten der Argatroban-Gruppe und Heparin-Gruppe*

	Argatroban-Gruppe (n = 39)	Heparin-Gruppe (n = 39)	p-Wert
<b>Pneumonie [n]</b>	18 (46,2 %)	19 (48,7 %)	> 0,9
<b>Sepsis, extrapulmonal [n]</b>	1 (2,6 %)	4 (10,3 %)	0,36
<b>Immungeschwächt [n]</b>	8 (20,5 %)	4 (10,3 %)	0,35
<b>Acute on chronic [n]</b>	7 (17,9 %)	7 (17,9 %)	> 0,9
<b>Trauma [n]</b>	4 (10,3 %)	0 (0 %)	0,12
<b>Andere [n]</b>	1 (2,6 %)	5 (12,8 %)	0,20

Die Darstellung der qualitativen Daten erfolgt als Mengenangaben bzw. als Prozentwert. Die Analyse erfolgte mit dem exakten Fisher-Test.

Abk.: n, Anzahl der Patienten

### 3.4. Extrakorporale Lungenersatzverfahren

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Art des extrakorporalen Verfahrens zwischen beiden untersuchten Gruppen (Tabelle 10).

*Tabelle 10 Vergleich der Art des extrakorporalen Lungenersatzes zwischen Patienten der Argatroban-Gruppe und Heparin-Gruppe*

	Argatroban-Gruppe (n = 39)	Heparin-Gruppe (n = 39)	p-Wert
<b>pECLA [n]</b>	9 (23,1 %)	15 (38,5 %)	0,20
<b>ECMO [n]</b>	24 (61,5 %)	19 (48,7 %)	0,36
<b>ECMO &amp; pECLA [n]</b>	6 (15,4 %)	5 (12,8 %)	> 0,9



## Ergebnisse

Die Darstellung der qualitativen Daten erfolgt als Mengenangaben bzw. als Prozentwert. Die Analyse erfolgte mit dem exakten Fisher-Test.

Abk.: pECLA, pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung; ECMO, extrakorporale Membranoxygenierung; n, Anzahl der Patienten

Hinsichtlich des beobachteten Zeitraumes zeigte sich, dass die Verläufe der Patienten mit Heparin mit 11,2 (8/25) Tagen über einen 1,2 Tagen längeren Zeitraum erfasst wurden. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Tabelle 11).

Im Median wurde die Antikoagulation der Argatroban-Gruppe nach 64 (36/205) Stunden von Heparin auf Argatroban umgestellt.

*Tabelle 11 Vergleich der Dauer des Beobachtungszeitraumes zwischen Patienten der Argatroban-Gruppe und Heparin-Gruppe*

	Argatroban- Gruppe (n = 39)	Heparin-Gruppe (n = 39)	p-Wert
<b>Beobachteter Behandlungszeitraum [d]</b>	10 (5/20)	11,2 (8/25)	0,32
<b>Therapie mit extrakorporalem Lungenersatzverfahren in Stunden</b>			
<b>pECLA [h]</b>	164 (117/258)	220 (116/393)	0,59
<b>ECMO [h]</b>	265 (131/460)	428 (180/652)	0,09
<b>pECLA/ECMO vor Argatroban-Start [h]</b>	64 (36/205)	-	

Kontinuierliche Parameter sind als Median mit der 25%/75%-Perzentile dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft.

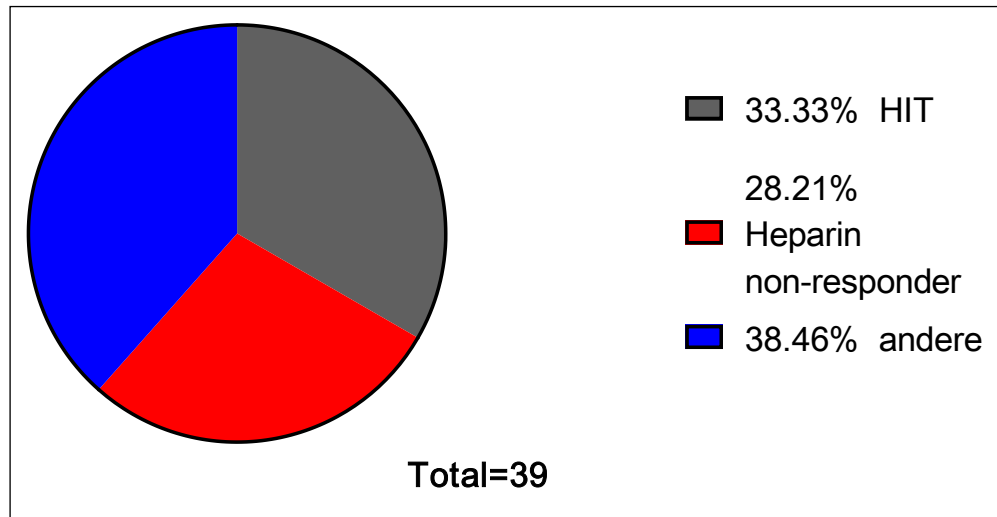
Abk.: pECLA, pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung; ECMO, extrakorporale Membranoxygenierung; d, Tage; h, Stunden

### 3.5. Grund der Argatroban-Therapie

Von den 39 Patienten mit Argatroban erhielten 13 (33,3 %) das Medikament aufgrund einer gesicherten HIT-Diagnose. Weiteren 15 (38,46 %) Patienten wurde das Medikament verabreicht, die einen unklaren Thrombozytenabfall ohne gesicherte HIT-Diagnose aufwiesen. Weitere elf (28,2 %) Patienten zeigten kein ausreichendes

Ansprechen auf die Gabe von Heparin, sodass die Antikoagulation auf Argatroban umgestellt wurde (Abbildung 4).

Abbildung 4 Gründe für den Wechsel der antikoagulatorischen Therapie von Heparin auf Argatroban



Die Darstellung der qualitativen Daten erfolgt als Mengenangaben bzw. als Prozentwert.

Abk.: HIT, Heparin-induzierte Thrombozytopenie

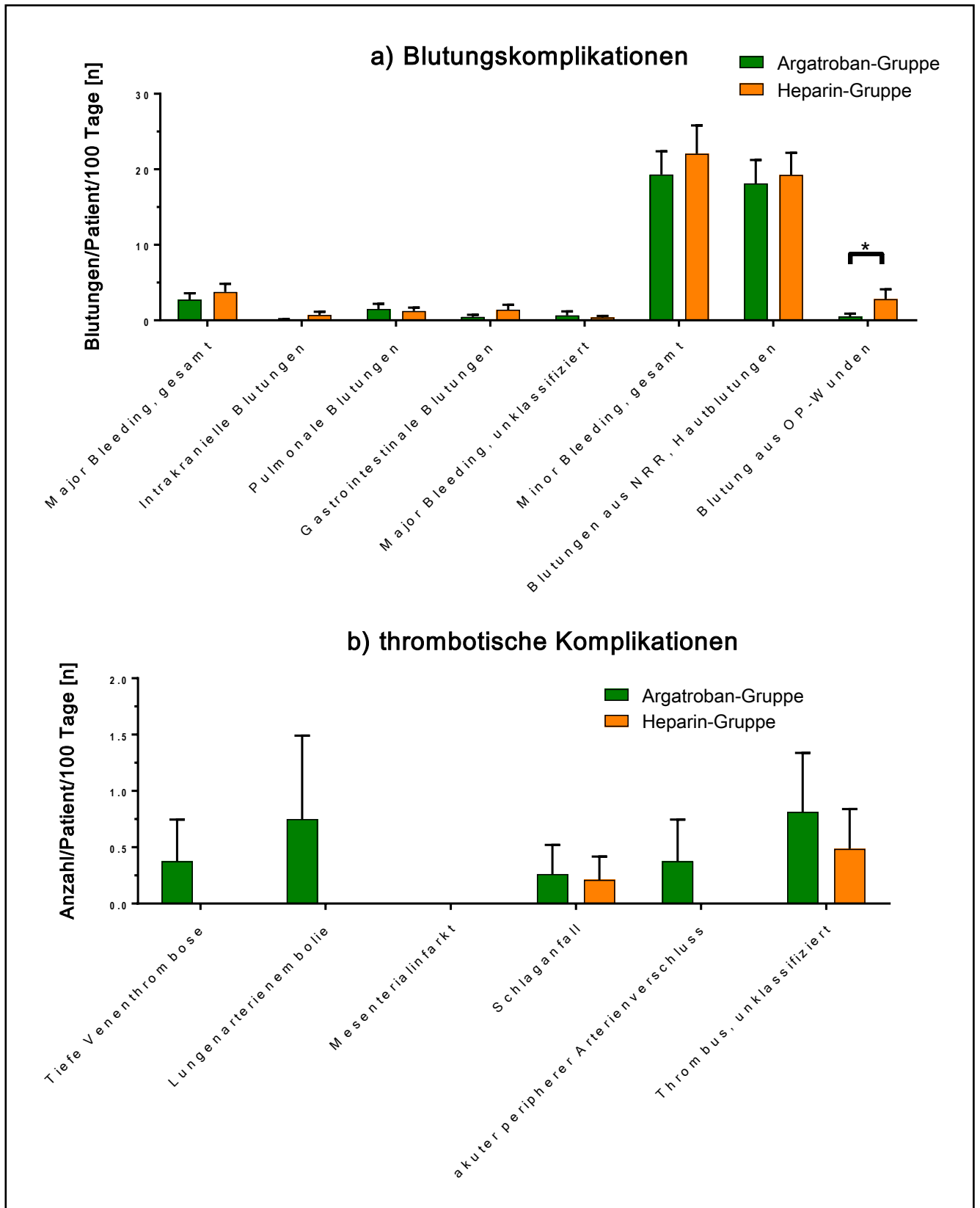
### 3.6. Komplikationen unter ECMO-Therapie

#### 3.6.1 Patientenbezogene Komplikationen

Die Patienten der Argatroban-Gruppe und der Heparin-Gruppe unterschieden sich nicht in der Anzahl der registrierten großen Blutungskomplikationen (Major Bleedings) pro Patient und 100 Tagen ( $2,7 \pm 0,8$  vs.  $3,8 \pm 1,1$ ,  $p = 0,57$ ) (Abbildung 5). Während sich die beiden Gruppen nicht in der Gesamthäufigkeit der kleinen Blutungen (Minor Bleedings) unterschieden ( $19 \pm 3,1$  vs.  $22 \pm 3,7$ ,  $p = 0,58$ ), kam es signifikant häufiger zu Blutungen aus Operationswunden bei den Patienten mit Heparin ( $0,5 \pm 0,38$  vs.  $2,8 \pm 1,3$ ,  $p = 0,03$ ).

Während bei der Argatroban-Gruppe thrombotische Komplikationen wie Tiefe Venenthrombose (TVT), Lungenarterienembolien (LAE) und arterielle periphere Verschlüsse registriert wurden, kam es bei der Heparin-Gruppe nicht zu solchen Komplikationen (Abbildung 5). Eine statistische Signifikanz lag jedoch nicht vor ( $p = 0,32$ ).

Abbildung 5 Vergleich der patientenbezogenen Komplikationen in Form von a) Blutungen und b) Thrombosen zwischen der Argatroban- und Heparin-Gruppe



## Ergebnisse

Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  SEM dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf statistische Signifikanz getestet.

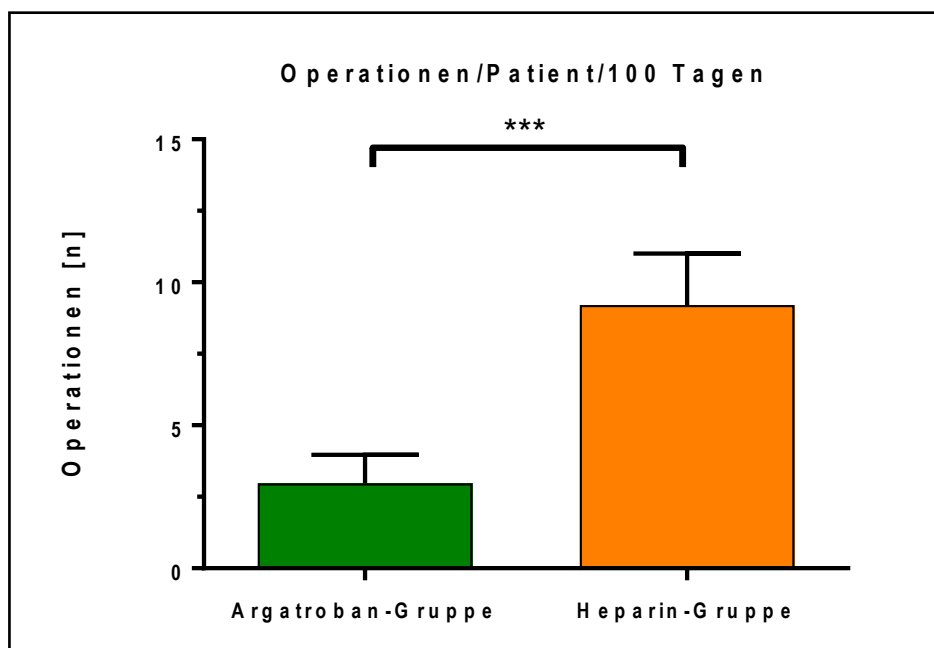
a) Blutungskomplikationen: Gruppenvergleich Argatroban-Gruppe vs. Heparin-Gruppe: Major Bleeding, gesamt  $p = 0,57$ ; intrakranielle Blutungen  $p = 0,24$ ; pulmonale Blutungen  $p = 0,7,3$ ; gastrointestinale Blutungen  $p = 0,32$ ; Major Bleeding, unklassifiziert  $p = 0,68$ ; Minor Bleeding, gesamt  $p = 0,58$ ; Blutungen aus Nasen-Rachen-Raum, Hautblutungen  $p = 0,62$ ; Blutung aus OP-Wunden \*  $p = 0,03$

b) Thrombotische Komplikationen: Gruppenvergleich Argatroban-Gruppe vs. Heparin-Gruppe: Tiefe Venenthrombose  $p = 0,32$ ; Lungenarterienembolie  $p = 0,32$ ; Schlaganfall  $p = 1,0$ ; akuter peripherer Arterienverschluss  $p = 0,32$ ; Thrombus, unklassifiziert  $p = 0,42$

Abk.: n, Anzahl; SEM, standard error of the mean; NNR, Nasen-Rachen-Raum; \*  $p \leq 0,05$

Die Patienten der Heparin-Gruppe wurden signifikant häufiger operiert. Während ein Patient der Argatroban-Gruppe im Mittel 2,97 ( $\pm 0,99$ ) mal in 100 Behandlungstagen operiert wurde, wurde ein Patient der Heparin-Gruppe im selben Zeitraum 9,21 ( $\pm 1,8$ ) mal operiert ( $p = 0,0006$ ) (Abbildung 6).

*Abbildung 6 Vergleich der Anzahl an Operationen pro Patient in 100 Behandlungstagen zwischen der Argatroban- und Heparin-Gruppe*



Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  SEM dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf statistische Signifikanz getestet.

Abk.: n, Anzahl; SEM, standard error of the mean; \*\*\*,  $p = 0,0006$

Ungefähr jede zweite Operation in der Heparin-Gruppe war eine Tracheotomie (18 (53 %)). Patienten mit Argatroban erhielten, wenn sie operiert wurden, zu 58 % eine Tracheotomie.

In der Heparin-Gruppe befanden sich zwei Patienten, die mehr als dreimal operiert werden mussten. Sooft musste kein Patient der Argatroban-Gruppe operiert werden (Tabelle 12).

*Tabelle 12 Vergleich der Anzahl und der Art von Operationen zwischen der Argatroban- und Heparin-Gruppe*

<b>Anzahl der OPs im Beobachtungszeitraum</b>	<b>Argatroban-Gruppe (n=12)</b>	<b>Heparin-Gruppe (n=34)</b>
<b>1</b>	8	21
<b>2</b>	2	2
<b>≥ 3</b>	0	2
<b>Genauere Operationen</b>		
<b>Tracheotomie</b>	7 (58 %)	18 (53 %)
<b>Thorakotomie</b>	1 (8 %)	7 (21 %)
<b>Abdominalchirurgische Eingriffe</b>	2 (17 %)	5 (15 %)
<b>Osteosynthese</b>	1 (8 %)	0
<b>Blutung, operativ versorgt</b>	1 (8 %)	1 (3 %)
<b>Bülöw-Drainage</b>	0	1 (3 %)
<b>Neurochirurgischer Eingriff</b>	0	1 (3 %)
<b>Herzkatheter</b>	0	1 (3 %)

Die Daten sind dargestellt als absolute Zahlen bzw. Prozentwerte.

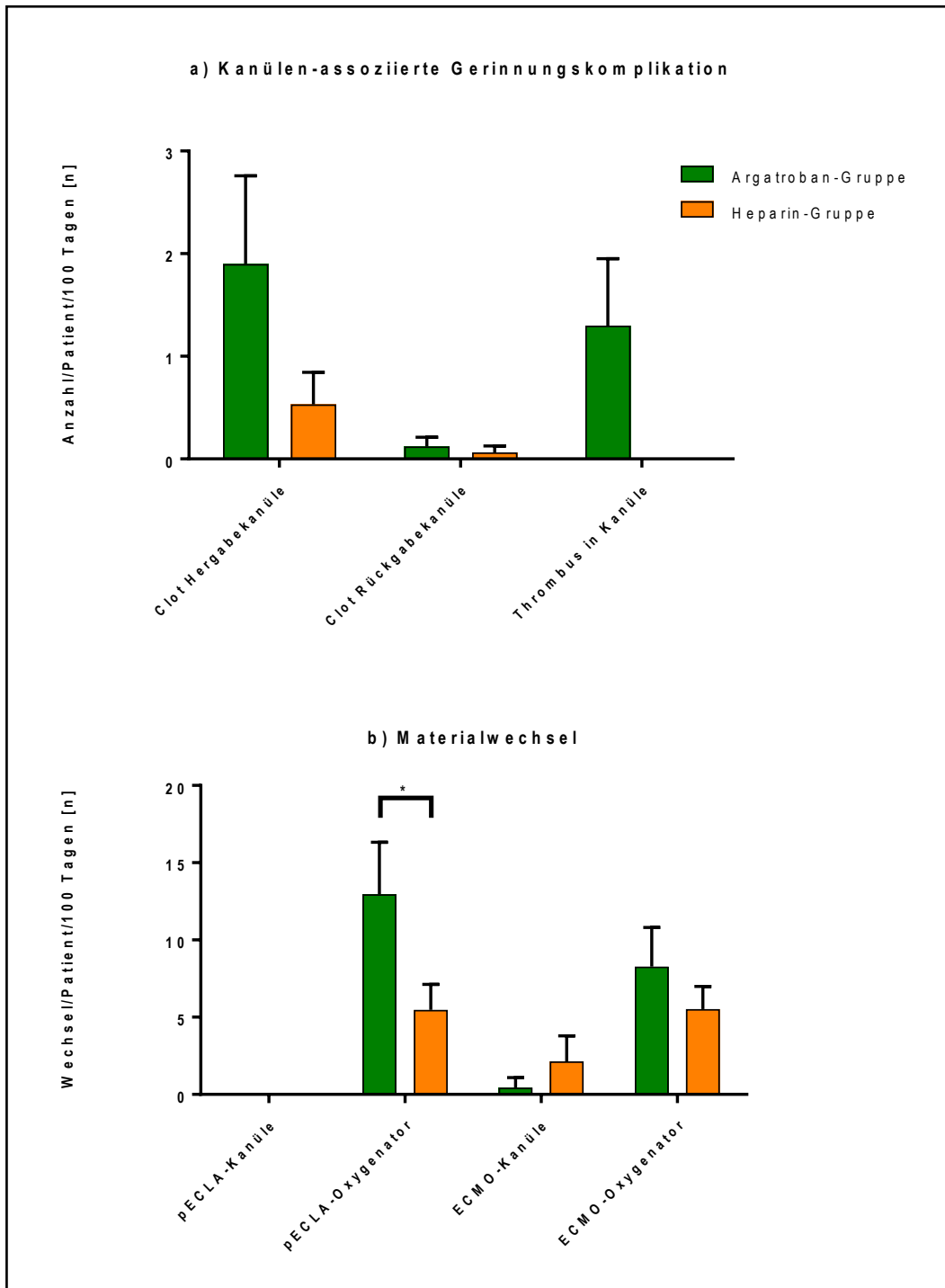
Abk.: n, Anzahl

### 3.6.2 Technische Komplikationen

Hinsichtlich der Anzahl der festgestellten Clots in den Kanülen der ECMO unterschieden sich beide Gruppen nicht voneinander (Abbildung 7 a). Es kam zu einem Thrombus pro 100 Behandlungstagen in einer ECMO-Kanüle in der Argatroban-Gruppe ( $1,3 \pm 0,65/\text{Patient}/100$  Tagen), nicht aber in der Heparin-Gruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag jedoch nicht vor ( $p = 0,06$ ).

In der Argatroban-Gruppe kam es signifikant häufiger zu einem Wechsel des pECLA-Oxygenators, nämlich durchschnittlich zu 13 Wechseln pro Patient und 100 Tagen ( $12,9 \pm 3,4$ ) und in der Heparin-Gruppe zu fünf Wechseln pro Patient und 100 Tagen ( $5,4 \pm 1,7$ ) ( $p = 0,04$ ). Die Wechselhäufigkeit der anderen Geräteteile unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 7 b).

Abbildung 7 Vergleich der a) gerätebezogenen Komplikationen und b) Materialwechsel zwischen der Argatroban- und Heparin-Gruppe



Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  SEM dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft.

a) Kanülen-assoziierte Gerinnungskomplikationen/Patient/100 Tagen; Gruppenvergleich Argatroban-Gruppe vs. Heparin-Gruppe: Clot Hergabekanüle  $p = 0,39$ ; Clot-Rückgabekanüle  $p = 0,56$ , Thrombus in Kanüle  $p = 0,06$

b) Materialwechsel; Gruppenvergleich Argatroban-Gruppe vs. Heparin-Gruppe: pECLA-Oxygenator  $p = 0,04^*$ ; ECMO-Kanüle  $p = 0,71$ ; ECMO-Oxygenator  $p = 0,86$

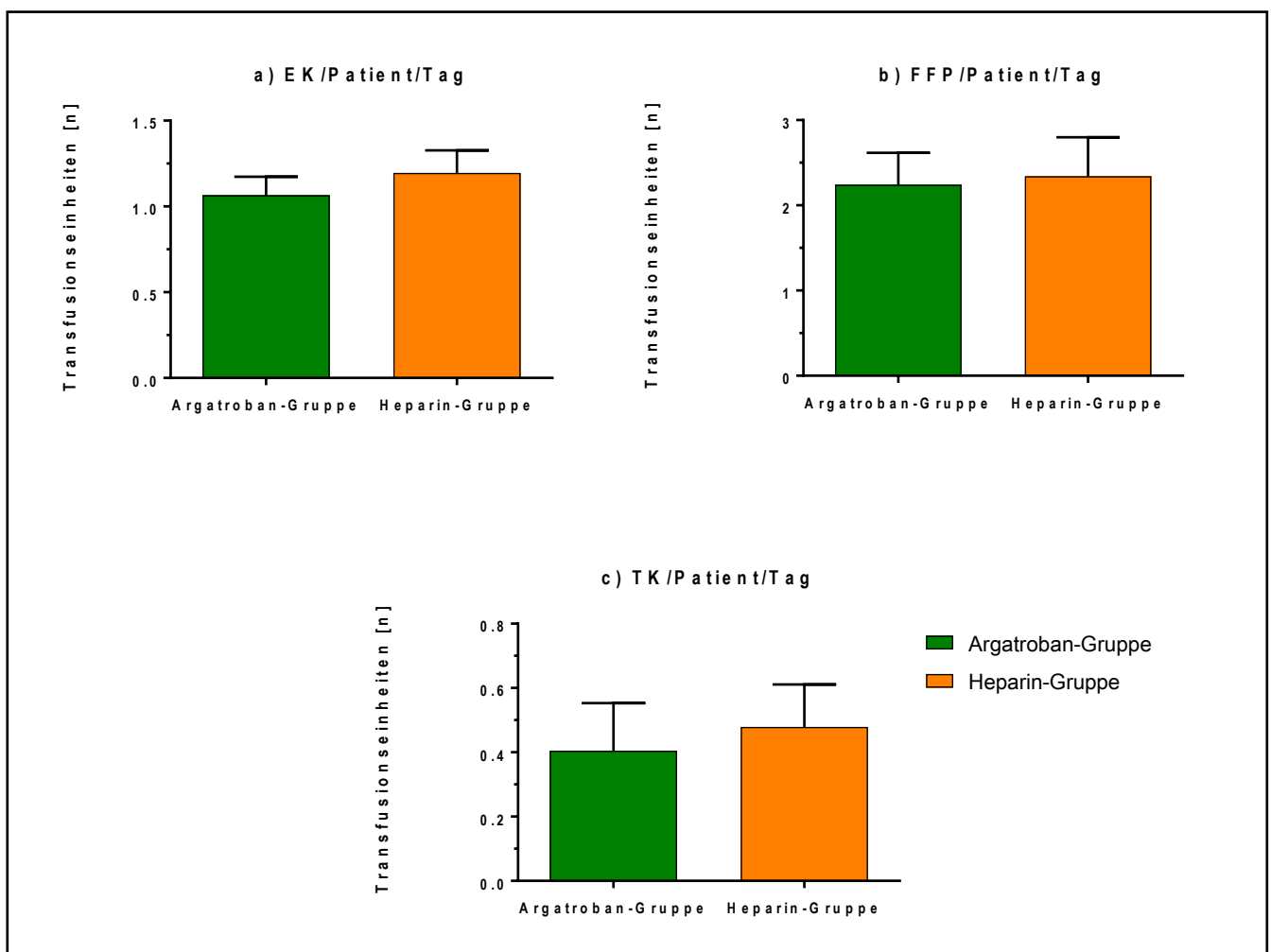
## Ergebnisse

Abk: n, Anzahl; pECLA, Pumpless Extracorporeal Lung Assist; ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation; SEM, standard error of the mean; \*,  $p \leq 0,05$

### 3.7. Blutprodukte

Die Anzahl benötigter Transfusionseinheiten pro Patient und Tag unterschied sich nicht zwischen den Patienten der Argatroban- und der Heparin-Gruppe (Abbildung 8).

Abbildung 8 Mittelwert der durchschnittlich benötigten Transfusionseinheiten pro Patient und Tag an a) EK, b) FFP, c) TK zwischen der Argatroban- und Heparin-Gruppe



Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  SEM dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft.

a) EK/Patient/d, Gruppenvergleich Argatroban-Gruppe vs. Heparin-Gruppe:  $p = 0,62$

b) FFP/Patient/d, Gruppenvergleich Argatroban-Gruppe vs. Heparin-Gruppe:  $p = 0,86$

c) TK/Patient/d, Gruppenvergleich Argatroban-Gruppe vs. Heparin-Gruppe:  $p = 0,30$

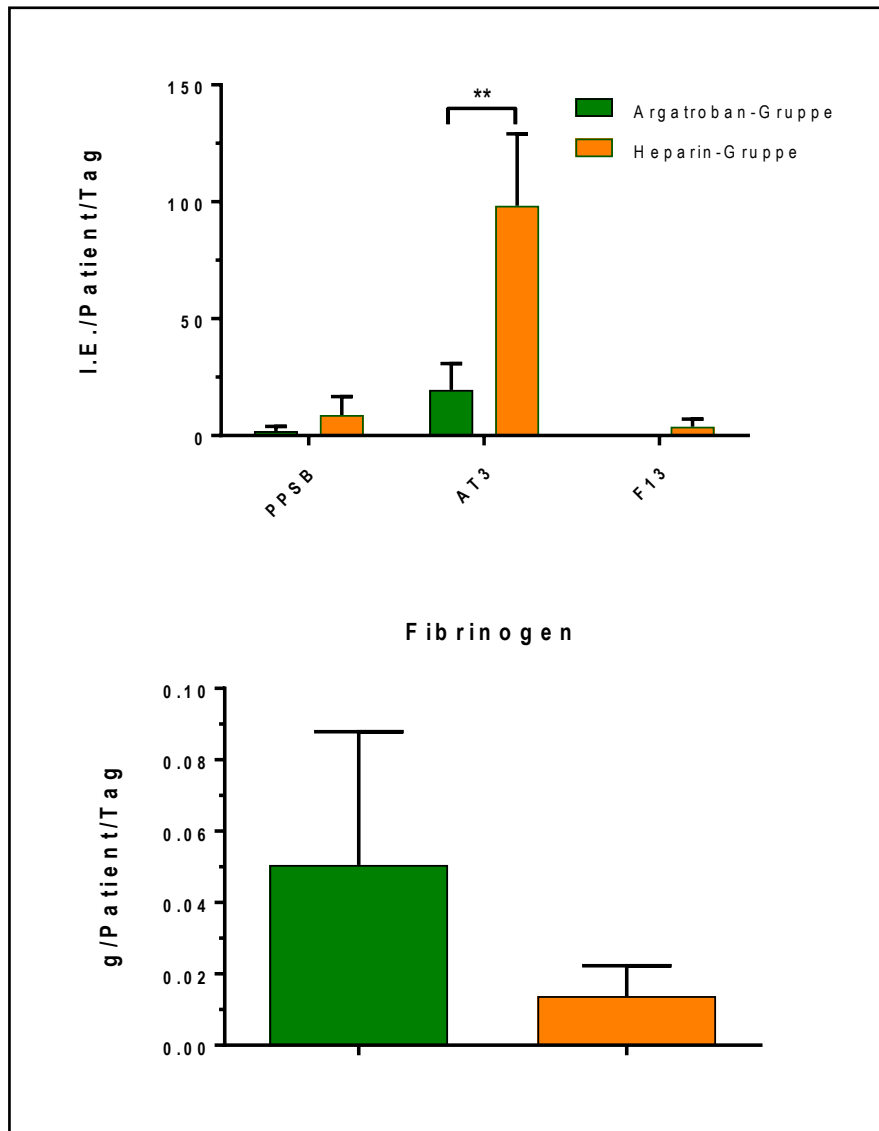
Abk.: EK, Erythrozyten-Konzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; TK, Thrombozyten-Konzentrat; n, Anzahl; SEM, standard error of the mean



### **3.8. Verabreichte Gerinnungsfaktoren**

Patienten der Argatroban- und der Heparin-Gruppe erhielten keine unterschiedlichen Mengen der Gerinnungsfaktoren PPSB, Faktor 13 und Fibrinogen (Abbildung 9). Ein signifikanter Unterschied wurde bei der Gabe von Antithrombin 3 (AT3) festgestellt. Die Argatroban-Gruppe erhielt signifikant weniger AT3 als die Heparin-Gruppe ( $19,5 \pm 11,5$  vs.  $98,3 \pm 31,2$  I.E./Patient/Tag,  $p = 0,005$ ).

Abbildung 9 Vergleich der verabreichten Gerinnungsfaktoren zwischen der Argatroban- und Heparin-Gruppe



Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  SEM dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft.

PPSB: Gruppenvergleich Argatroban-Gruppe vs. Heparin-Gruppe:  $p = 0,75$

AT3: Gruppenvergleich Argatroban-Gruppe vs. Heparin-Gruppe:  $p = 0,05$

F13: Gruppenvergleich Argatroban-Gruppe vs. Heparin-Gruppe:  $p = 0,49$

Fibrinogen: Gruppenvergleich Argatroban-Gruppe vs. Heparin-Gruppe:  $p = 0,68$

Abk.: I.E., Internationale Einheiten; PPSB, Prothrombinkomplex-Konzentrat; AT3, Antithrombin 3, F13, Faktor 13; g, Gramm; SEM, standard error of the mean; \*  $p \leq 0,05$

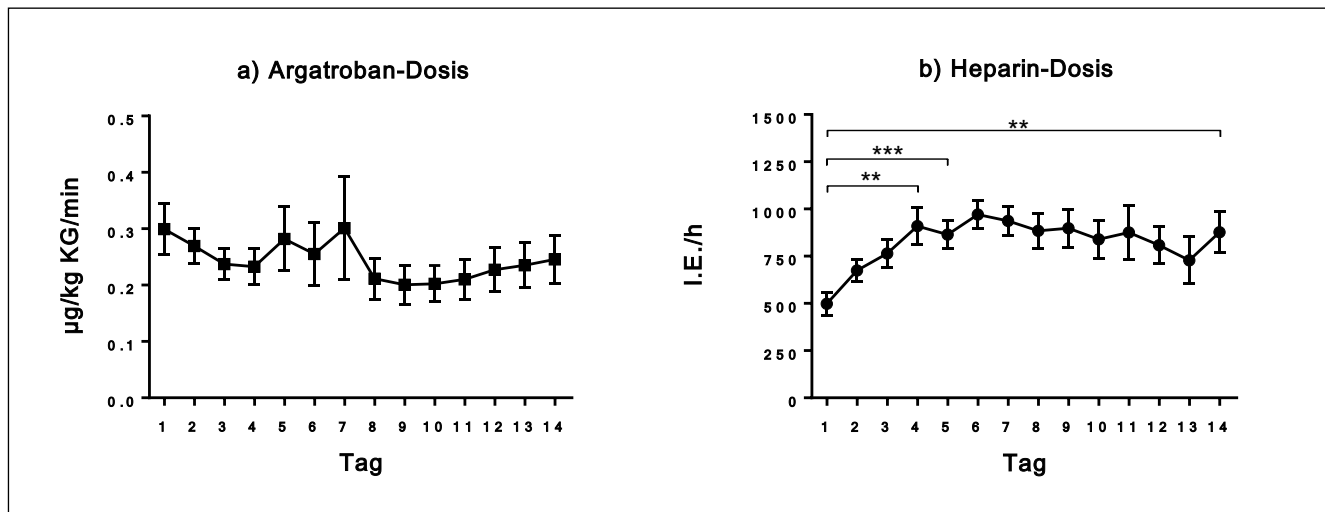
### 3.9. Analyse der aPTT-Verläufe

#### 3.9.1 Durchschnittliche Dosis an Gerinnungsmedikamenten pro Patient und Tag

Die 39 Patienten der Argatroban-Gruppe erhielten durchschnittlich  $0,24 (\pm 0,009) \mu\text{g}$  Argatroban pro Kilogramm Körpergewicht und Minute (Abbildung 10 a) in den ersten 14 Beobachtungstagen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Änderung in der Dosierung über den Beobachtungszeitraum.

Die 39 Patienten der Heparin-Gruppe erhielten im Mittel  $823 (\pm 33,1)$  I.E. pro Stunde in den ersten 14 Beobachtungstagen (Abbildung 10 b). Es zeigte sich eine signifikante Steigerung der verabreichten Heparin-Dosis zwischen dem ersten und dem fünften Tag ( $493 \text{ I.E./h}$  vs.  $708 \text{ I.E./h}$ ,  $p = 0,0006$ ). Weiterhin bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den am ersten und am letzten Tag verabreichten Heparin-Dosen ( $493 \text{ I.E./h}$  vs.  $858 \text{ I.E./h}$ ,  $p = 0,0056$ ).

Abbildung 10 Mittlere Dosierung von Argatroban und Heparin im Verlauf der ersten 14 Beobachtungstage



a) Dargestellt ist der Mittelwert der Argatroban-Dosis pro Patient in  $\mu\text{g/kg KG/min}$  über die ersten 14 Behandlungstage. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler ( $\pm\text{SEM}$ ).

b) Dargestellt ist der Mittelwert der Heparin-Dosis pro Patient in I.E./h über die ersten 14 Behandlungstage. Die Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler ( $\pm\text{SEM}$ ).

Tag 1 vs. Tag 4  $p = 0,001$ , Tag 1 vs. Tag 5  $p = 0,0006$ ; Tag 1 vs. Tag 14  $p = 0,0056$

Abk.:  $\mu\text{g}$ , Mikrogramm; kg KG, Kilogramm Körpergewicht; min, Minute; I.E., Internationale Einheiten; h, Stunde; \*\*,  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*,  $p \leq 0,001$

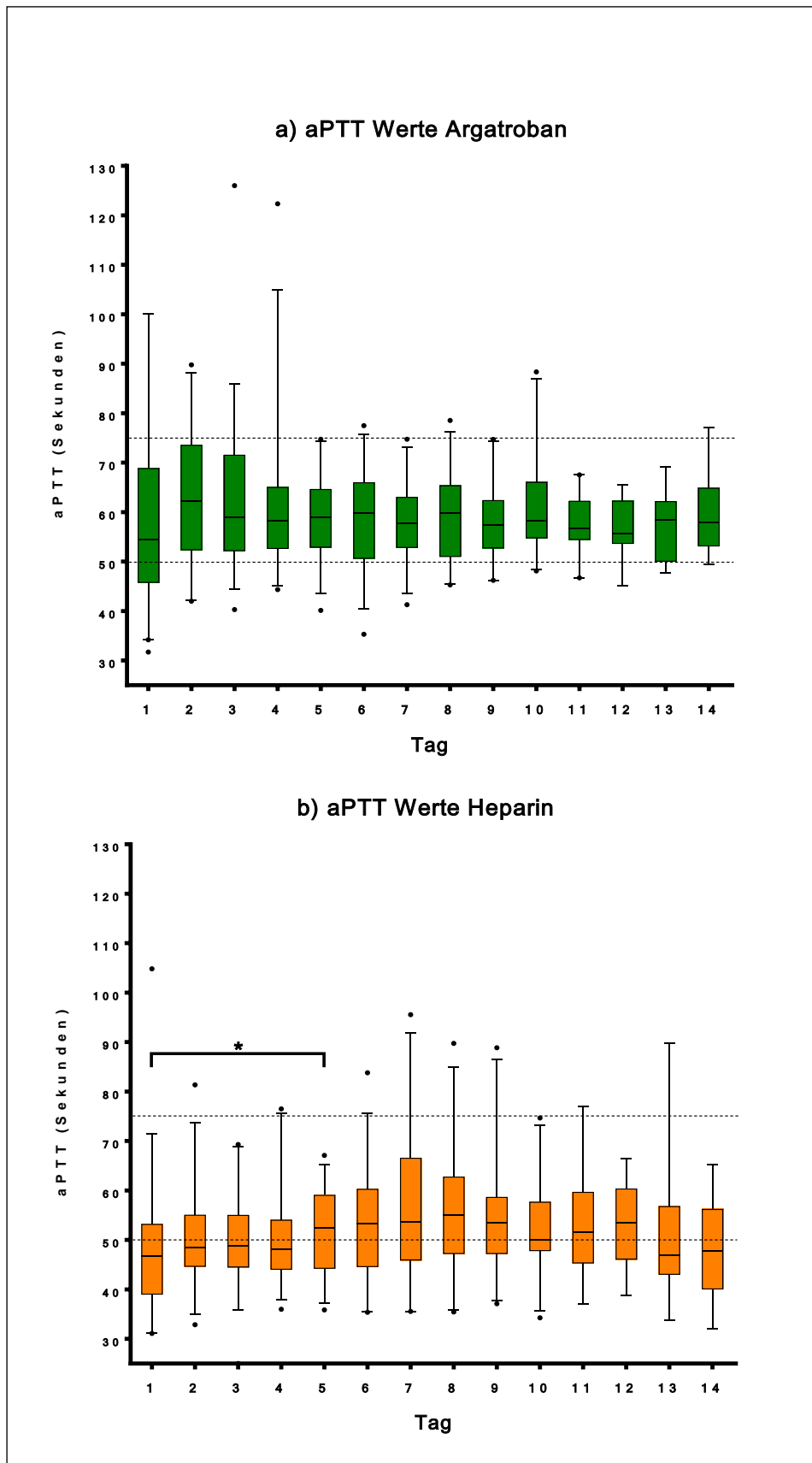
### **3.9.2 Verteilung der aPTT-Werte und benötigte antikoagulatorische Dosierung**

Bei der Verteilung der aPTT-Werte in der Argatroban-Gruppe zeigte sich, dass von Beginn an im Mittel der erwünschte therapeutische Bereich von 50 bis 75 Sekunden getroffen wurde (Abbildung 11 a). Auch im Verlauf der Behandlung wurde der Bereich im Mittel zuverlässig eingehalten.

In der Heparin-Gruppe wurden an den ersten vier Beobachtungstagen subtherapeutische mittlere aPTT-Werte gemessen (Abbildung 11 b). Ab dem fünften Tag war der mittlere aPTT signifikant höher als am ersten Tag und lag im therapeutischen Bereich (46,7 Sekunden vs. 52,7 Sekunden  $p = 0,0447$ ).

# Ergebnisse

Abbildung 11 Gemessene aPTT-Werte der Argatroban-Gruppe (a) und Heparin-Gruppe (b) über die Zeit



a) Dargestellt sind die aPTT-Werte der Patienten der Argatroban-Gruppe von Tag 1 bis einschließlich Tag 14. Die Darstellung erfolgt mit Boxplots, die Fehlerbalken entsprechen der 5. und 95. Perzentile. Der mit gestrichelten Linien begrenzte Bereich stellt den angestrebten Zielkorridor zwischen 50 und 75 Sekunden dar.

b) Dargestellt sind die aPTT-Werte der Patienten der Heparin-Gruppe von Tag 1 bis einschließlich Tag 14. Die Darstellung erfolgt mit Boxplots, die Fehlerbalken entsprechen der 5. und 95. Perzentile. Die Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Der mit gestrichelten Linien begrenzte Bereich stellt den angestrebten Zielkorridor zwischen 50 und 75 Sekunden dar.

Abk.: aPTT, aktivierte Prothrombinzeit; \*,  $p \leq 0,05$

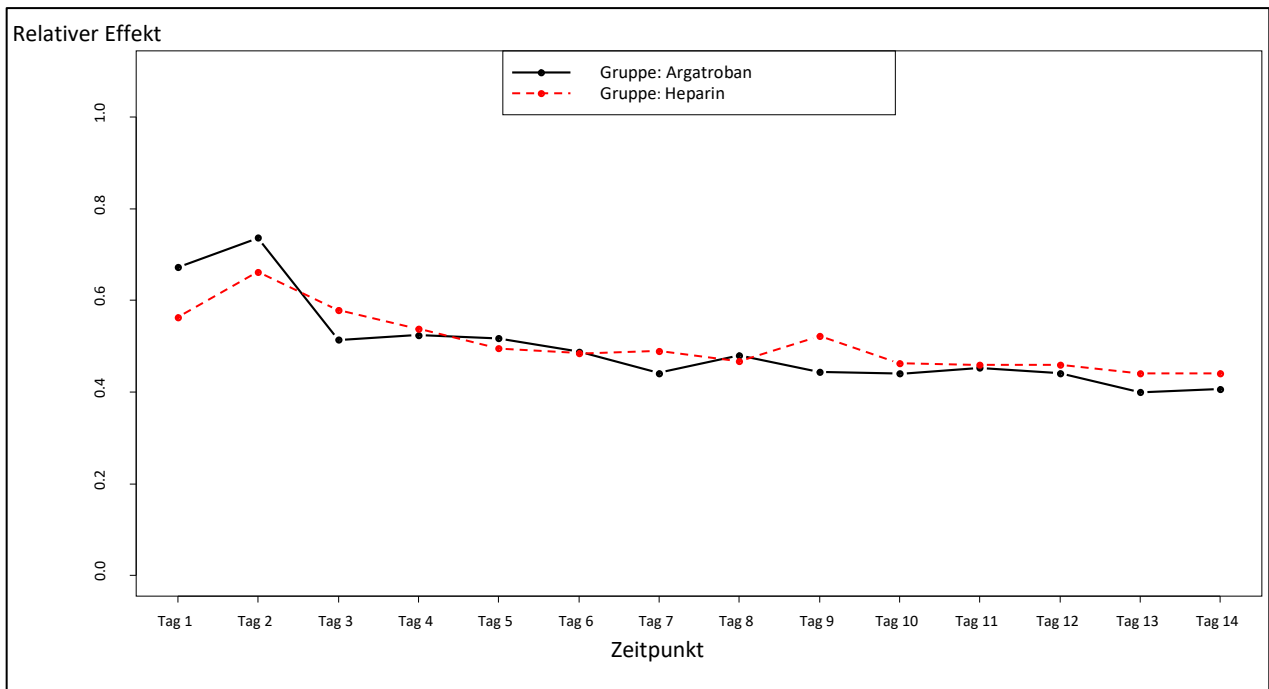
### **3.9.3 Nichtparametrische Analyse der aPTT-Messungen über die Zeit**

Die durchgeführte nichtparametrische Analyse für mehr als drei aPTT-Messungen pro Patient und Tag (Abbildung 12) zeigte, dass ein signifikanter systematischer Zeiteffekt in Form eines Anstiegs an Tag 2 und darauffolgenden Abfalls bis Tag 7 vorlag ( $p < 0,001$ ). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,87$ ) stellte sich nicht dar.

Bei der Betrachtung der Wiederholungszahl von Messungen kleiner gleich drei pro Patient und Tag (Abbildung 13) wurde ein signifikanter systematischer Effekt über die Zeit festgestellt ( $p < 0,001$ ). Ein Unterschied zwischen der Argatroban- und der Heparin-Gruppe lag nicht vor ( $p = 0,71$ ).

## Ergebnisse

Abbildung 12 Nichtparametrische Analyse für Anzahl an aPTT-Messungen pro Patient und Tag (> 3)

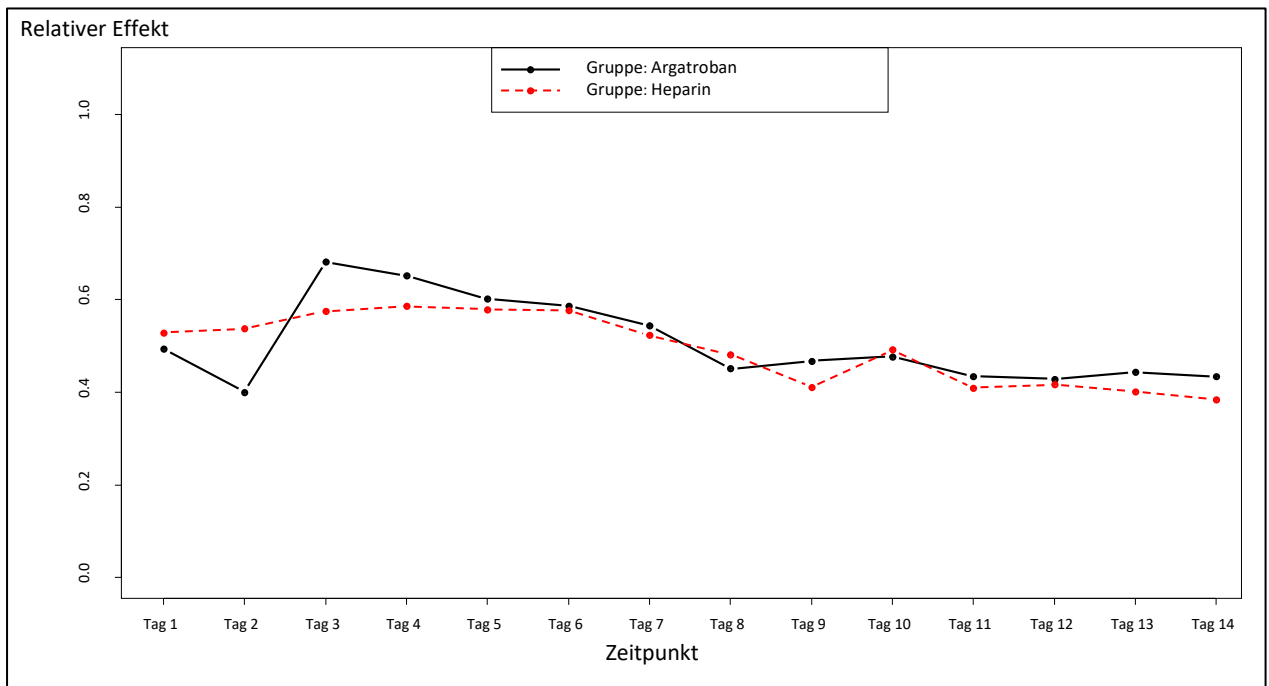


Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten. \*  $p < 0,05$

Gruppenvergleich [Gruppe] Argatroban vs. Heparin:  $p = 0,87$ , Systematischer Zeiteffekt [Zeit]:  $p < 0,001$  \*

Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit [Gruppe \* Zeit]:  $p = 0,25$ , innerhalb der Gruppe Argatroban:  $p < 0,001$  \*, innerhalb der Gruppe Heparin:  $p < 0,02$  \*

Abbildung 13 Nichtparametrische Analyse für Anzahl an aPTT-Messungen pro Patient und Tag ( $\leq 3$ )



Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten. \*  $p < 0,05$

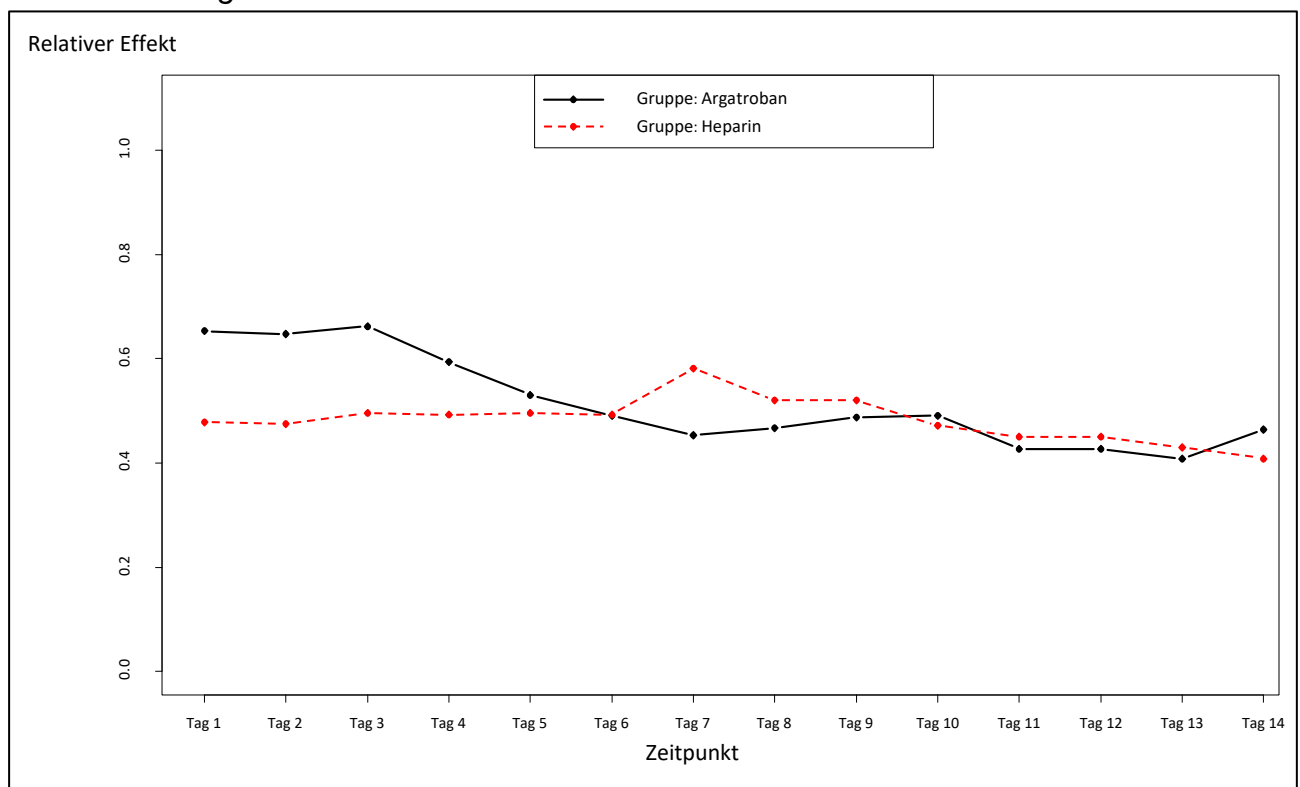
## Ergebnisse

Gruppenvergleich [Gruppe] Argatroban vs. Heparin:  $p = 0,71$ , Systematischer Zeiteffekt [Zeit]:  $p < 0,001$  \*, Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit [Gruppe \* Zeit]:  $p = 0,24$ , innerhalb der Gruppe Argatroban:  $p < 0,001$  \*, innerhalb der Gruppe Heparin:  $p < 0,001$  \*

Bei den Patienten, die mit Argatroban behandelt wurden, zeigte sich in der nichtparametrischen Analyse ein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit Heparin über die Zeit (Gruppe \* Zeit:  $p < 0,001$ ). So wurden zu Beginn der Therapie (Tag 1-4) in der Argatroban-Gruppe häufiger aPTT-Werte größer 75 Sekunden gemessen (Abbildung 14). Ab dem Tag 6 glichen sich die Behandlungseffekte an. Innerhalb der Heparin-Gruppe kam es zu keiner signifikanten Änderung über die Zeit ( $p = 0,21$ ).

Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant (Gruppe:  $p < 0,001$ ) bei der Messung von aPTT-Werten kleiner 50 Sekunden (Abbildung 15). So wurden in der Heparin-Gruppe häufiger Werte kleiner 50 Sekunden gemessen. In beiden Gruppen war eine Änderung über die Zeit feststellbar (Argatroban: und Heparin-Gruppe:  $p < 0,001$ ). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu einem bestimmten Zeitpunkt bestand jedoch nicht ( $p = 0,07$ ).

Abbildung 14 Nichtparametrische Analyse der aPTT-Werte > 75 Sekunden über die Zeit pro Patient und Tag



Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten. \*  $p < 0,05$

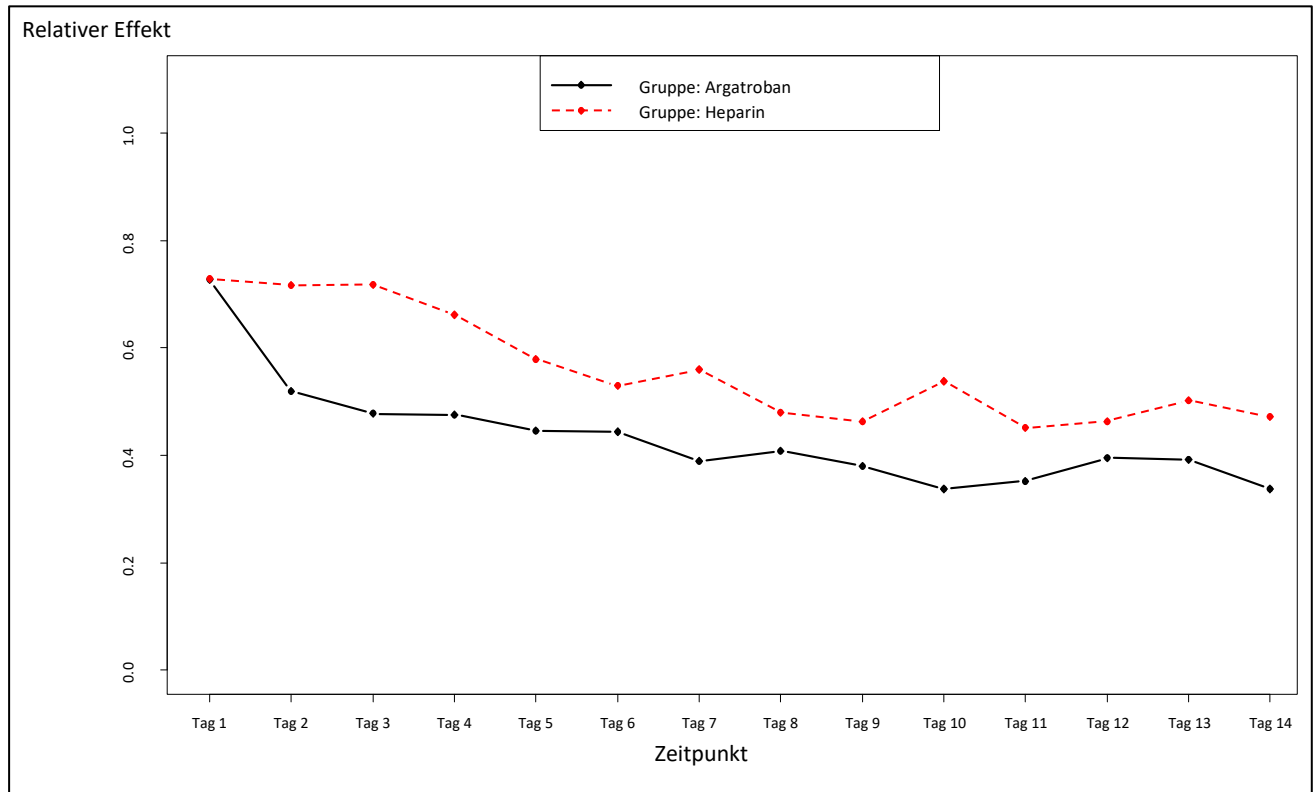
Gruppenvergleich [Gruppe] Argatroban vs. Heparin:  $p = 0,10$ , systematischer Zeiteffekt [Zeit]:  $p < 0,001$  \*,



## Ergebnisse

Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit [Gruppe \* Zeit]:  $p < 0,01$  \*, innerhalb der Gruppe Argatroban:  $p < 0,001$  \*, innerhalb der Gruppe Heparin:  $p = 0,21$

Abbildung 15 Nichtparametrische Analyse der aPTT-Werte < 50 Sekunden über die Zeit pro Patient und Tag



Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten. \*  $p < 0,05$

Gruppenvergleich [Gruppe] Argatroban vs. Heparin:  $p < 0,001$  \*, systematischer Zeiteffekt [Zeit]:  $p < 0,001$  \*, Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit [Gruppe \* Zeit]:  $p = 0,07$ , innerhalb der Gruppe Argatroban:  $p < 0,001$  \*, innerhalb der Gruppe Heparin:  $p < 0,001$  \*

### 3.10. Korrelation von aPTT-Wert und Thrombosen sowie Blutungen

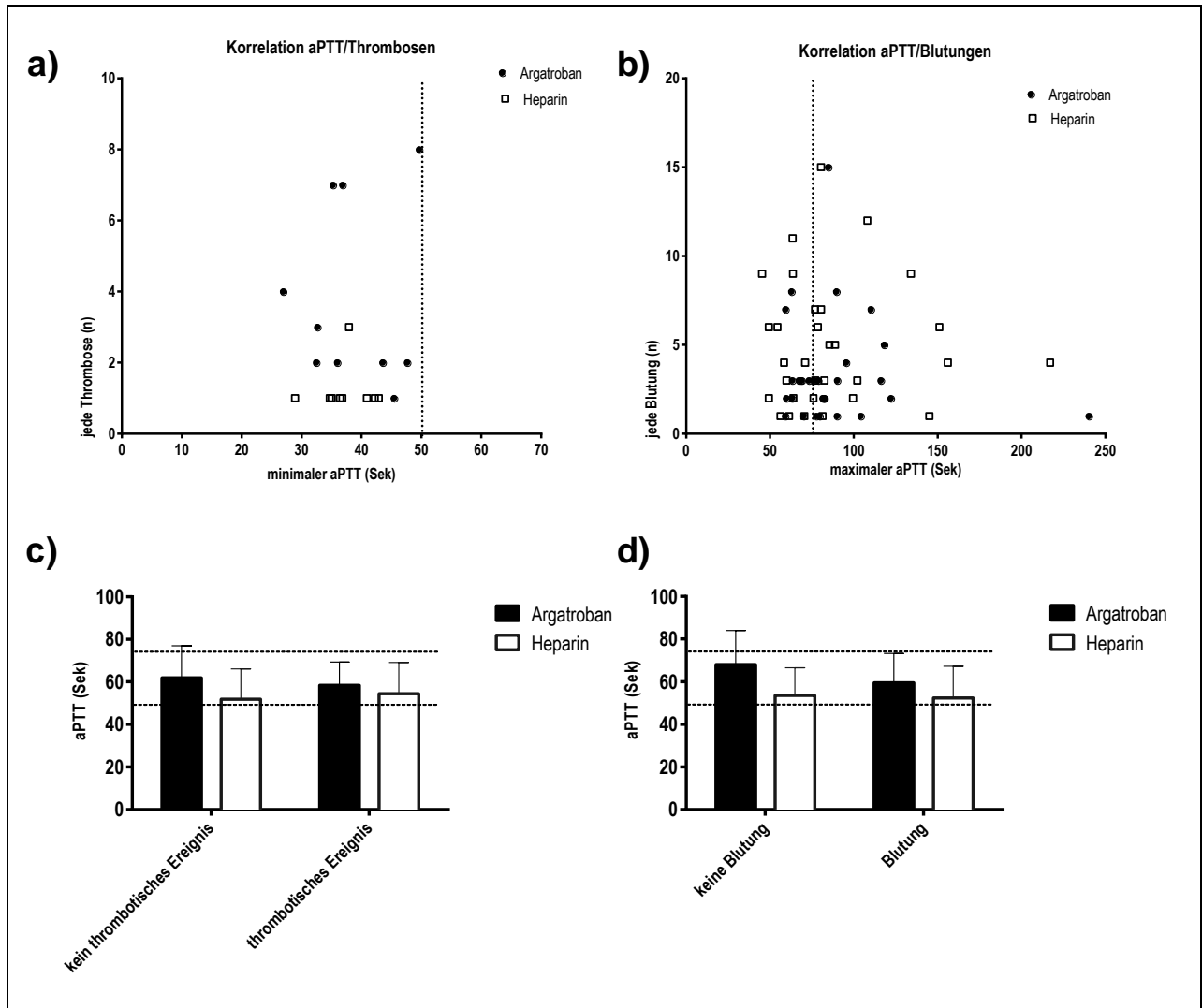
In beiden Gruppen korrelierte die Inzidenz von Blutungen nicht mit der Anzahl an aPTT-Werten, die 75 Sekunden überstiegen (Argatroban  $r = -0,04$ ,  $p = 0,988$ ; Heparin  $r = 0,13$ ,  $p = 0,55$ ). Ebenfalls zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Blutung und maximalem aPTT-Wert (Argatroban  $r = -0,10$ ,  $p = 0,54$ ; Heparin  $r = 0,03$ ,  $p = 0,844$ ) (Abbildung 16 b). Die Patienten beider Gruppen mit und ohne Blutungskomplikationen unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf ihre mittleren aPTT-Werte. Ebenfalls gab es keinen Unterschied zwischen Argatroban und Heparin (Abbildung 16 d).

Die thromboembolischen Ereignisse korrelierten weder mit der Zahl an aPTT-Werten unter 50 Sekunden noch mit dem geringsten aPTT-Wert (Argatroban  $r = -0,05$ ,  $p = 0,89$ ;

## Ergebnisse

Heparin  $r = 0.136$ ,  $p = 0,889$ ). (Abbildung 16 a). In beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich die aPTT-Werte nicht signifikant zwischen den Patienten mit und ohne thromboembolische Ereignisse (Abbildung 16 c).

Abbildung 16 Korrelation von aPTT-Wert und Thrombosen (a, c) und Blutungen (b, d)



a) Korrelation aller thromboembolischen Ereignisse (n) und des minimalen aPTT-Wert (Sek) bei ARDS-Patienten unter ECLS-Therapie mit Argatroban oder Heparin als Antikoagulans

b) Korrelation aller Blutungsergebnisse (n) und des maximalen aPTT-Wert (Sek) bei ARDS-Patienten unter ECLS-Therapie mit Argatroban oder Heparin als Antikoagulans

Die Daten sind als gestreutes Diagramm dargestellt. Jeder Punkt repräsentiert einen Patienten mit entsprechender Antikoagulation und die zugehörige Anzahl von thromboembolischen Episoden bzw. Blutungsergebnissen. Vertikal gestrichelte Linien stellen den angestrebten aPTT-Korridor von 50 bis 75 Sekunden dar

c) und d) Vergleich der mittleren aPTT-Werte der ARDS-Patienten unter ECLS-Therapie mit Argatroban oder Heparin als Antikoagulans mit oder ohne thromboembolischem Ereignis (c) und mit oder ohne Blutungsergebnis (d).

## Ergebnisse

Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (SEM) dargestellt und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für nichtparametrische Daten analysiert.

Abk.: n, Anzahl; aPTT, aktivierte Thromboplastinzeit; Sek, Sekunden

## **4. Diskussion**

### **4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse**

Die Patienten der Argatroban- und der Heparin-Gruppe unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer demografischen Eigenschaften und wiesen vergleichbare Krankheitsschweregrade auf. Das ARDS war in beiden Gruppen vergleichbar schwer ausgeprägt. Bei vier Patienten der Argatroban-Gruppe fand sich ein Trauma als Auslöser des ARDS, wohingegen in der Heparin-Gruppe kein Patient mit einem Trauma vertreten war. Es lag kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der angewandten Art und Dauer des extrakorporalen Lungenersatzverfahrens vor. Die Umstellung auf Argatroban erfolgte bei 13 Patienten aufgrund einer labordiagnostisch gesicherten HIT.

Die Gesamtzahl an Blutungsereignissen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Blutungen aus OP-Wunden traten in der Heparin-Gruppe signifikant häufiger auf. Während in der Argatroban-Gruppe thromboembolische Ereignisse wie TVT, LAE und aPAVK beobachtet wurden, kam es in der Vergleichsgruppe nicht zu solchen Ereignissen. Der Wechsel des pECLA-Oxygenators erfolgte signifikant häufiger bei Patienten mit Argatroban. Beide Gruppen erhielten vergleichbare Mengen an Transfusionen und Gerinnungsfaktoren.

In der nichtparametrischen Analyse über die Zeit zeigte sich in der Argatroban-Gruppe eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit für aPTT-Werte größer 75 Sekunden zu Beginn der Therapie. Die Wahrscheinlichkeit von aPTT-Werten kleiner 50 Sekunden war in der Heparin-Gruppe signifikant höher. Sowohl Argatroban als auch Heparin ermöglicht therapeutische aPTT Werte, die für die suffiziente ECMO-Therapie benötigt werden.

Argatroban scheint ein gut steuerbares, effektives und sicheres Antikoagulans bei kritisch kranken Patienten mit ECMO-Therapie zu sein.

### **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

#### **4.2.1 Demografische Daten**

Durch das Matching konnten hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI und SAPS-II-Score, zwei vergleichbare Patientengruppen gegenübergestellt werden (Tabelle 6, Tabelle 7). Die Gruppen zeigten auch in weiteren, nicht gematchten, validierten Intensivmedizinischen

Scores, wie bspw. dem SOFA-Score<sup>61,65</sup>, keine signifikanten Unterschiede. Die von uns untersuchten ECMO-Patienten waren wesentlich jünger (47 Jahre) als die Studienpopulation bei Tardy et al.<sup>54</sup> (72 Jahre) und Kim et al.<sup>66</sup> (61 Jahre).

In der ALIVE-Studie<sup>67</sup>, einer epidemiologischen Untersuchung zum Krankheitsbild des ARDS in Europa, war die Geschlechtsverteilung mit 62,1 % männlichen Patienten in etwa vergleichbar mit der hier vorliegenden Arbeit. Der SAPS-II war jedoch in der ALIVE-Studie deutlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit. Dieser Unterschied lässt sich am ehesten mit der Patientenklientel des überregionalen ARDS-Zentrums erklären, dem besonders schwere ARDS-Fälle zur ECMO-Therapie zugeführt werden.

#### **4.2.2 Art und Dauer der ECMO**

Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Art und durchschnittlichen Dauer der ECMO-Therapie zwischen den beiden Gruppen.

Im Internationalen Report aus dem Jahr 2016 der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)<sup>68</sup>, eine 1989 gegründete Organisation, die eine internationale Datenbank über Patienten mit ECMO-Therapie führt, wird bei 5.734 Patienten eine durchschnittliche vv-ECMO-Laufzeit von 258 Stunden angegeben. Beiderlinden et al.<sup>52</sup> verzeichneten in ihrer Studie eine durchschnittliche Laufzeit von 252 ( $\pm 190$ ) Stunden. In der vorliegenden Arbeit wurden längere Laufzeiten (Argatroban  $352 \pm 347$  h bzw. Heparin  $474 \pm 326$  h) ermittelt. Einen möglichen Grund für die längeren Laufzeiten könnte die vorliegende Krankheitsschwere darstellen. Im Report der ELSO<sup>68</sup> sind keine durchschnittlichen SAPS-II- oder APACHE-II-Scores angegeben, dies macht einen Vergleich unter diesem Gesichtspunkt schwer. In der Studie von Beiderlinden et al.<sup>52</sup> wurde ein niedrigerer SAPS-II-Score bei den Patienten ermittelt. Demnach war das betrachtete Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie schwerer beeinträchtigt.

Die im Schnitt kürzere Beobachtungszeit der Patient mit Argatroban lässt sich dadurch erklären, dass die Patienten bereits vorher eine ECMO-Therapie mit Heparin erhalten hatten und die Beobachtung erst mit dem Wechsel des Antikoagulans begann.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass eine Therapie mit Argatroban nicht die Zeit an ECMO verlängert.

### 4.2.3 Grund für Argatroban und Dosierung

Nur bei einem Drittel der mit Argatroban behandelten Patienten konnte die HIT-Diagnose labormedizinisch gesichert werden (Abbildung 4). Bei knapp 40 % der beobachteten Patienten konnte trotz eines Thrombozytenabfalls und des Auftretens von Thrombosen die HIT nicht sicher nachgewiesen werden. Hier fiel die Entscheidung zur Umstellung der antikoagulatorischen Therapie anhand der klinischen Erfahrung des behandelten Ärzteteams. So wurde in der prospektiven Studie von Tardy et al.<sup>54</sup> die HIT-Diagnose in 16 von 20 Fällen erst im Nachhinein von einem unabhängigen wissenschaftlichen Komitee getroffen. Aufgrund des retrospektiven Designs der vorliegenden Arbeit und des langen Zeitraumes konnte die Diagnose in diesen unklaren Fällen nicht abschließend geklärt werden. So stellen das Erkennen und die Diagnosestellung einer Heparin-induzierten-Thrombozytopenie im intensivmedizinischen Alltag eine herausfordernde Aufgabe dar.<sup>69,70</sup>

Die mittlere Startdosis von Argatroban lag bei 0,3 ( $\pm 0,05$ )  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und pendelte sich über den Beobachtungszeitraum auf den Mittelwert von 0,24 ( $\pm 0,01$ )  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ein. Die Startdosis liegt bei Erwachsenen ohne bestehende Leberschädigung – laut Fachinformation – bei 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .<sup>55</sup> Auch in anderen Studien, die im intensivmedizinischen Setting durchgeführt wurden, wird eine mittlere Dosis von 0,125 bis 0,91  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  beschrieben.<sup>52,54,71</sup> In der Studie von Saugel et al.<sup>72</sup> wurde eine fast identische Startdosis und mittlere Dosis ermittelt ( $0,32 \pm 0,25$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und  $0,24 \pm 0,16$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) bei vergleichbar schwer kranken Patienten wie in der vorliegenden Arbeit. In der Literatur wird vermutet, dass mit Zunahme der Krankheitsschwere, der damit einhergehenden Leberstauung, der Akkumulation von Metaboliten und der Interaktion der vielen Medikamente in der Intensivmedizin eine geringere Argatroban-Dosis benötigt wird.<sup>73</sup>

Somit konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, dass bei kritisch kranken Patienten eine deutlich geringere Argatroban-Dosis nötig ist, um eine adäquate Antikoagulation zu erreichen.

#### 4.2.4 Patientenbezogene Komplikationen

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Blutungskomplikationen während der ECMO-Therapie.

Die Blutungsereignisse wurden aus den Freitext-Feldern der elektronischen Patientenakten entnommen. Dadurch war es möglich, den Verlauf und die therapeutischen Maßnahmen nachzuverfolgen. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass, bedingt durch beispielsweise wechselndes Personal, die Dokumentation nicht gleich ausführlich war und somit im Nachhinein nicht alle Blutungsereignisse erfasst werden konnten.

Blutungen stellen eine ernst zu nehmende Komplikation bei der ECMO-Therapie dar. Im Report der ELSO<sup>68</sup> werden Blutungen aus Einstichstellen (13,2 %) und aus OP-Wunden (10,5 %) beschrieben. Dies deckt sich auch mit den in dieser Arbeit erhobenen Werten. Große Blutungen wie pulmonale oder intrakranielle Blutungen finden sich auch im ELSO-Report seltener (6,1 % bzw. 3,9 %).<sup>68</sup> Damit kann die vorliegende Arbeit zeigen, dass es bei der Antikoagulation mit Argatroban bei der Durchführung einer ECMO nicht zu mehr Blutungskomplikationen als bei der Standardtherapie mit Heparin kommt.

Bei der Betrachtung der thromboembolischen Komplikationen zeigte sich, dass es sehr selten zu solchen Komplikationen bei der ECMO-Therapie kommt. So fanden sich zirka vier tiefe Venenthrombosen (TVT) pro Patient und 1.000 Behandlungstage (BT), zirka 7,5 Lungenarterienembolien (LAE) pro 1.000 BT und circa vier periphere arterielle Verschlüsse (aPAVK) pro 1.000 BT bei den Patienten mit Argatroban. Bei der Vergleichsgruppe kam es zu keiner TVT, LAE oder aPAVK. Eine statistische Signifikanz lag jedoch nicht vor.

Im Bericht der ELSO<sup>68</sup> und der Studie von Gray et al.<sup>19</sup> finden sich keine Angaben zu thromboembolischen Komplikationen bei der ECMO-Therapie.

Spielen TEKs bei Antikoagulation mit Heparin nur eine untergeordnete Rolle, so ist ihr Auftreten bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) ein häufiges Phänomen.<sup>74-76</sup> In der Studie von Greinacher et al.<sup>74</sup> manifestierten sich bei 33,5 % der Patienten thromboembolische Komplikationen bereits mehrere Tage vor dem Abfall der Thrombozyten und der Diagnose einer HIT.

So ist davon auszugehen, dass die Rate an thromboembolischen Komplikationen bei der Therapie mit Argatroban unter ECMO-Therapie nicht erhöht ist und die registrierten Ereignisse – zumindest teilweise – auf die zugrunde liegende HIT zurückzuführen sind.

#### **4.2.5 Gerätebezogene Komplikationen**

In der Argatroban-Gruppe wurde signifikant häufiger der Oxygenator der pECLA gewechselt. Beim Wechsel der ECMO-Oxygenatoren lag kein Unterschied vor. In der Literatur finden sich meist keine genauen Angaben zur Wechselhäufigkeit des ECMO-Materials. In der Studie von Weingart et al. benötigten circa 25 % der Patienten, während ihrer extrakorporalen Therapie einen Wechsel des Oxygenators.<sup>60,77</sup> In der vorliegenden Arbeit musste der Wechsel des Oxygenators bei circa 50 % der Patienten mehr als einmal durchgeführt werden. Eine mögliche Erklärung dafür, dass es bei einzelnen Patienten mit Argatroban teilweise zum sehr häufigen Wechsel des Oxygenators kam, wäre die HIT. Da die Oberflächen des Oxygenators mit Heparin beschichtet sind, können sich dort Komplexe aus PF4 und Heparin bilden. An diese binden dann HIT-Antikörper und führen zur lokalen Thrombozytenaggregation<sup>46</sup> mit einhergehender Funktionseinschränkung des Oxygenators.

Es ist zu erwähnen, dass der Einsatz von Heparin-beschichteten Systemen bei einer HIT einen „off label use“ vonseiten des Herstellers darstellt. In der Literatur finden sich zu diesem Thema meist nur Fallberichte oder kleinere Arbeiten. Lange et al.<sup>78</sup> berichteten in einem Fallbericht über eine Patientin mit HIT II und iLA-Therapie. Aus Mangel an alternativen Behandlungsmöglichkeiten wurde die Therapie mit dem Heparin-beschichteten iLA-System fortgesetzt. Auch ein Wechsel der Membran wurde durchgeführt. Hierunter beschrieben die Autoren eine Erholung und danach eine „konstante, im subnormalen Bereich“<sup>78</sup> liegende Thrombozytenzahl. Sie schlussfolgerten, dass durch das Material die Immunreaktion „unterhalten“ wurde, sich aber kein Vollbild einer HIT ausgebildet hat. Der Fallbericht von Pappalardo et al.<sup>79</sup> beschreibt einen anderen Verlauf bei HIT und Heparin-beschichteter ECMO. Hier erholten sich die Thrombozytenwerte erst nach der Beendigung der ECMO-Therapie.

In den meisten Fällen dürfte die Heparin-Beschichtung jedoch durch die vorherige Blutzirkulation bereits teilweise ausgewaschen worden sein und dürfte nicht mehr zur Unterhaltung der HIT beitragen. Es zeigt sich, dass zu diesem Thema noch weitere Untersuchungen notwendig sind.



In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit Argatroban behandelte Patienten an ECMO genauso oft nur einen Oxygenator wie Patienten in der Vergleichsgruppe mit Heparin benötigen.

#### 4.2.6 Blutprodukte

Bei der Gabe von Blutprodukten wie Erythrozytenkonzentraten (EK), Thrombozytenkonzentraten (TK) und Fresh Frozen Plasma (FFP) unterschieden sich die beiden Gruppen nicht voneinander. In den frühen Jahren der ECMO-Therapie wurde ein sehr hoher Transfusionsbedarf von mehr als 2 Litern pro Tag beschrieben.<sup>13</sup> Neuere Studien wie die von Ang et al. beschreiben einen täglichen durchschnittlichen Bedarf von 2 EKs, 3 TKs und 0,6 FFPs.<sup>80</sup> Weingart et al. geben den Bedarf an EKs mit im Mittel 110 ml/Tag deutlich geringer an.<sup>60</sup> In der vorliegenden Arbeit wurden mit durchschnittlich 2 FFP/Tag deutlich mehr FFPs verabreicht. Es ist möglich, dass die Anzahl an verabreichten Blutprodukten aufgrund von organisatorischen oder abteilungsspezifischen Richtlinien zwischen den Intensivstationen divergiert. In der Literatur existiert bisher keine einheitliche Praxis bei der Gabe von Transfusionen. Auch in den Richtlinien der ELSO von 2017 wird keine genaue Angabe zur Gabe von Blutprodukten gemacht.<sup>81</sup> Üblicherweise wird ein normaler bis hochnormaler Hämoglobin-Wert angestrebt. Um diesen zu erreichen, sind jedoch meist tägliche Transfusionen nötig.<sup>80,82</sup> Die Ergebnisse einiger Studien zeigen aber, dass eine hohe Zahl an Transfusionen einen unabhängigen Risikofaktor für ein schlechteres klinisches Outcome darstellt.<sup>83,84</sup> Die Studie von Agerstrand et al.<sup>85</sup> konnte zeigen, dass mit einem Ziel-Hb von 7 mg/dl ein vergleichbares Überleben bei reduziertem Transfusionsbedarf erreicht werden kann. Auch die aktuelle Querschnitts-Leitlinie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer empfiehlt eine eher restriktive Transfusionspraxis.<sup>86</sup> So stellt hier ein Hb von 7 bis 8 mg/dl einen Transfusionstrigger bei Intensivpatienten dar. Dieser scheint liberalen Triggern um 10 mg/dl nicht unterlegen zu sein.<sup>87-89</sup> Der erhöhte Bedarf an Erythrozytenkonzentraten dürfte zum einen an der erhöhten Blutungsneigung unter der Antikoagulation liegen, daneben kommt es aber auch zur Hämolyse unter der ECMO-Therapie. So können Thrombosen im Pumpenkopf oder eventuell auch ein hoher Blutfluss über schmale Kanülen zu einer Hämolyse führen.<sup>90,91</sup> Die Antikoagulation mit Argatroban bei ECMO-Therapie führt, im Vergleich zur Heparin-Therapie, nicht zu einem erhöhten Transfusionsbedarf.

## 4.2.7 Steuerbarkeit

### 4.2.7.1 Zusammenhang von Dosierung und aPTT

Der Median der aPTT-Werte bei den Patienten mit Argatroban lag von Tag 1 bis Tag 14 (Abbildung 11 a) immer im therapeutischen Bereich zwischen 50 und 75 Sekunden. Die Argatroban-Dosis wurde innerhalb der 14 Tage nicht signifikant verändert (Abbildung 10 a).

In der Studie von Treichl et al.<sup>92</sup> wurden deutlich weniger Patienten in die Untersuchung eingeschlossen und nur über einen kürzeren Zeitraum beobachtet. In die Auswertung wurden jedoch auch die aPTT-Werte der Patienten unter Heparin-Therapie mit denen unter Argatroban-Therapie einbezogen. Diese aPTT-Werte wurden in der vorliegenden Arbeit nicht in die Analyse eingeschlossen. Saugel et al.<sup>72</sup> untersuchten ebenfalls ein kleineres Patientenkollektiv und definierten keinen antikoagulatorischen Zielbereich, sondern nur einen aPTT > 60 Sekunden als Zielwert.

In der Zusammenschau der verabreichten Dosis und der damit erreichten aPTT-Werte in der Argatroban-Gruppe zeigte sich, dass eine deutlich niedrigere Argatroban-Dosis ausreichend ist, um bei schwer kranken Patienten eine adäquate Antikoagulation zu erreichen. Dies bestätigen die in der Literatur gefundenen Ergebnisse.<sup>52,54,72,73</sup> Bei der Therapie mit Argatroban muss jedoch beachtet werden, dass manche Patienten selbst bei einer Dosis, die nur ein Achtel der in der Fachinformation<sup>55</sup> empfohlenen Dosis beträgt, sehr hohe aPTTs von 100 Sekunden und in Einzelfällen von bis zu 130 Sekunden aufweisen können.

Mithilfe von Argatroban wird eine sichere therapeutische Antikoagulation erreicht, wobei die Dosierung deutlich niedriger, als in der Fachinformation<sup>55</sup> angegeben, gewählt werden sollte.

Der Median der aPTT-Werte bei den Patienten, die mit Heparin antikoaguliert wurden, lag zu Beginn der Beobachtung im subtherapeutischen Bereich (< 50 Sekunden) und erreichte erst ab dem fünften Tag therapeutische Werte (Abbildung 11 b).

Die verabreichte Dosis an Heparin wurde innerhalb der ersten Tage signifikant gesteigert, und war auch am letzten Beobachtungstag signifikant höher als zu Beginn (Abbildung 10 b).

Buscher et al.<sup>93</sup> untersuchten in ihrer retrospektiven Studie die Antikoagulation mit Heparin unter ECMO-Therapie bei 42 Patienten. Davon waren jedoch nur 16 vv-ECMOs

im Gegensatz zu den 39 Patienten mit vv-ECMO in der vorliegenden Arbeit. Die durchschnittliche Heparin-Dosis lag bei Buscher et al. bei ca. 744 ( $\pm 120$ ) I.E./h, in unserer Studie lag die durchschnittliche Dosis bei 823 ( $\pm 92$ ) I.E./h. In beiden Studien wurden vermehrt subtherapeutische aPTT-Werte bzw. aPTT-Werte im unteren Drittel des Zielbereiches erzielt. Die aktuelle Guideline der ELSO<sup>94</sup> beschreibt eine Infusionsrate von 20 bis 50 I.E./kg KG/h als geeignet, um eine therapeutische Antikoagulation zu erreichen. Die empfohlene Heparin-Dosis liegt somit fast doppelt so hoch wie die in dieser Studie ermittelte.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die initiale Dosis von Heparin häufig zu niedrig gewählt wird und erst durch eine signifikante Erhöhung der Dosierung ein therapeutischer Bereich getroffen wird. Aber auch nach der Erhöhung der Heparin-Zufuhr liegt der mediane aPTT fast immer im unteren Drittel des erwünschten Bereiches. Der beobachtete Zeitraum bei den Patienten mit Heparin stellt meist den Beginn ihrer Behandlung auf der Intensivstation dar. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass die behandelnden Ärzte mit niedrigen Dosen von Heparin beginnen, da noch wenig Erfahrung mit dem individuellen antikoagulatorischen Ansprechen der Patienten besteht. Eine Empfehlung für eine initial höhere Heparin-Gabe unter Abwägung des individuellen Patientenzustandes wäre aufgrund der vorliegenden Ergebnisse denkbar.

Durch die Applikation von Heparin bei ECMO-Therapie kann eine therapeutische Antikoagulation erreicht werden, wobei häufig eine Dosissteigerung nötig ist.

#### **4.2.7.2 Nichtparametrische Analyse der aPTT-Messungen über die Zeit**

Beim Vergleich der aPTT-Werte über die Zeit zeigte sich, dass in der Heparin-Gruppe vermehrt Werte kleiner 50 Sekunden gemessen wurden. In beiden Gruppen zeigte sich aber eine signifikante Änderung über die Zeit und somit ein effektiveres Treffen des therapeutischen Bereiches im Behandlungsverlauf. Währenddessen wurden mit Argatroban, im Vergleich zu Heparin, signifikant häufiger aPTTs größer 75 Sekunden erzielt. Dieser Unterschied veränderte sich im Verlauf des Beobachtungszeitraumes jedoch signifikant und der therapeutische Bereich wurde effektiver getroffen.

In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Untersuchungen der aPTT über den Zeitverlauf, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurden.

Das Ergebnis, dass im Zeitverlauf immer weniger aPTT-Werte oberhalb, aber auch unterhalb des Zielkorridors gemessen wurden, kann mit der klinischen Erfahrung in

Einklang gebracht werden, da jeder Patient, insbesondere jeder schwerkranke Patient auf einer Intensivstation, individuell unterschiedlich auf die Gabe von Antikoagulanzen reagiert. Aus diesem Grund wird der behandelnde Arzt vermutlich mit einer niedrigeren Dosierung beginnen, um das Auftreten einer Blutung nicht zu riskieren. Im Verlauf der Behandlung kann anhand von Erfahrungswerten sowie der Analyse der Laborverläufe das Ansprechen des Patienten auf die Antikoagulation besser eingeschätzt werden und es findet sich die individuell passende Dosierung.

#### **4.2.8 Korrelation von aPTT-Wert und Thrombosen sowie Blutungen**

Interessanterweise fand sich keine signifikante Korrelation zwischen den aPTT-Werten und Blutungs- oder thromboembolischen Ereignissen. Patienten mit äußerst hohem aPTT entwickelten nicht zwingenderweise Blutungskomplikationen. Ebenso entwickelten Patienten mit aPTT-Werten unterhalb des therapeutischen Bereiches nicht zwangsläufig ein thromboembolisches Ereignis, jedoch traten praktisch alle thromboembolischen Ereignisse auf, wenn der minimale aPTT-Wert unter 50 Sekunden lag. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von Trudzinski et al., welche einen aPTT-Bereich unterhalb von 50 Sekunden prognostisch für Thromboembolien bei ARDS-Patienten unter ECMO-Therapie identifizierten.<sup>30</sup>

Auf der anderen Seite traten fast alle Blutungsereignisse auf, wenn die maximale aPTT der Patienten über 50-60 Sekunden lag. Auffällig war, dass über zwei Drittel aller Blutungsereignisse mit maximalen aPTT-Werten oberhalb von 75 Sekunden assoziiert waren. Es ist zu empfehlen, dass dieser aPTT-Wert als maximale Obergrenze toleriert wird, um Blutungen zu vermeiden. Die Durchführung der Antikoagulation bei ARDS-Patienten mit ECLS ist nicht klar definiert. Anhand der Ergebnisse dieser Studie ist ein aPTT-Bereich um 50 Sekunden anzustreben. Dies deckt sich auch mit anderen Empfehlungen.<sup>30,52,60,72,95</sup> Die Entwicklung von Blutungen auf der Intensivstation scheint ein multifaktorielles Geschehen zu sein, das nicht nur von der Antikoagulation abhängig ist. Besonders die Beeinträchtigung der Leberfunktion könnte für die Dysfunktion des Koagulationssystems verantwortlich gemacht werden.<sup>96</sup> So stellt eine Volumenüberlastung oder Rechtsherzinsuffizienz, eine typische Komplikation bei ARDS-Patienten, einen Grund für eine Leberstauung dar.

Argatroban ist eine gut steuerbare Alternative zur standardmäßigen Antikoagulation mittels Heparin. Ein Einsatz auch außerhalb der Indikation HIT kann erwogen werden.

Dabei muss aber auch der preisliche Unterschied zwischen den beiden Medikamenten in die Entscheidung einbezogen werden. So liegen die Kosten für einen Tag Antikoagulation mit Argatroban bei Kim et al.<sup>66</sup> circa 1.600 % über denen mit Heparin (37,60 € vs. 2,17 €).

### **4.3. Limitationen**

#### **4.3.1 Patientenkollektiv und Matching**

Wir berücksichtigten bei unserer Untersuchung Patienten, die in einem Zeitraum von acht Jahren auf der anästhesiologischen Intensivstation des Campus Virchow Klinikums wegen eines ARDS mit ECMO behandelt worden waren und Argatroban erhalten hatten. Um eine belastbare Vergleichsgruppe zu generieren, führten wir ein Matching anhand von Geschlecht, Alter, Body Mass Index und SAPS II<sup>59</sup> durch.

Damit konnten wir auf einen größeren Zeitraum und eine größere Anzahl an Argatroban-Patienten zurückgreifen als in der Studie von Kim et al.<sup>66</sup> und Treichl et al.<sup>92</sup>, wobei es sich, wie in den anderen Studien auch, nur um eine Single-Center-Studie handelt. Bisher ist jedoch noch keine Studie veröffentlicht worden, die ähnlich viele Argatroban-Patienten an ECMO untersuchte. Durch die verwendeten Matching-Kriterien, insbesondere durch den seit 1993 weltweit verwendeten und validierten SAPS II-Score<sup>59,97</sup>, konnten Patienten mit vergleichbarer Krankheitsschwere ermittelt werden. Trotz der recht großen Zahl an ECMO-Patienten im Zeitraum von 2007 bis 2014 reichte das Kollektiv nicht aus, um noch engere Gruppenvariablen zu definieren und dadurch eine noch bessere Vergleichsgruppe zu generieren. Für die Zukunft wäre eine prospektive Untersuchung wünschenswert.

#### **4.3.2 Erfassung der Komplikationen, verabreichten Blutprodukte und Medikamente**

Die Erfassung von Komplikationen, Blutprodukten und Medikamenten erfolgte aus der digitalisierten Patientenakte (PDMS) und wurde retrospektiv durchgeführt. Durch die ausschließliche digitale Dokumentation konnten alle vorhandenen Daten verlustfrei erhoben werden. Das Sichten der Freitextdokumentation erlaubte, die Behandlungen, das Auftreten von Komplikation und therapeutische Entscheidungen auch im Nachhinein sicher zu erfassen. Dem retrospektiven Design dieser Studie geschuldet, konnten

eventuell fehlende oder unvollständige Angaben zu dem Patienten und der Behandlung nicht mehr eruiert werden.

Bei der Betrachtung der durchgeführten Operationen in beiden Gruppen fällt auf, dass in der Heparin-Gruppe insgesamt mehr Operationen durchgeführt wurden. Es zeigt sich, dass in beiden Gruppen ungefähr gleich viele Patienten nur eine einzige Operation erhielten. Einen regelmäßig durchgeführten Eingriff auf einer Intensivstation mit langzeitbeatmeten Patienten stellt die Tracheotomie dar. Eine Erklärung für den absoluten Unterschied bei den Tracheotomien (Argatroban-Gruppe 7 vs. Heparin-Gruppe 18) könnte der Zeitpunkt der Beobachtung sein. Die Patienten der Heparin-Gruppe wurden zum Großteil direkt zu Beginn ihres Intensivstationsaufenthaltes an die ECMO angeschlossen und erhielten dann zeitnah eine Tracheotomie. Patienten der Argatroban-Gruppe befanden sich meist schon länger auf der Intensivstation und hatten bereits vor dem Beginn des Beobachtungszeitraumes eine Tracheotomie erhalten.

#### **4.4. Schlussfolgerung**

Diese Untersuchung stellt die bisher größte Studie zur Antikoagulation mit Argatroban bei extrakorporaler Membranoxygenierung dar. Ebenfalls wurde zum ersten Mal der Vergleich mit einer gematchten Gruppe unter einer Standardtherapie mit Heparin durchgeführt.

Von Beginn an wurde eine sichere therapeutische Antikoagulation realisiert und diese konnte auch über den gesamten Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

Die therapeutische Antikoagulation mit Argatroban geht im Vergleich zur Standardtherapie mit Heparin nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Blutungen, thromboembolischen Ereignissen oder einem erhöhten Transfusionsbedarf einher.

Argatroban scheint ein effektives und gut steuerbares Medikament zur systemischen Antikoagulation bei Patienten im akuten Lungenversagen mit extrakorporalen Lungenunterstützungsverfahren (ECMO und pECLA) zu sein und stellt eine sichere Alternative zur Standardmedikation mit Heparin dar.

## Literaturverzeichnis

1. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, Falke KJ. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1121-5.
2. Network TARDS. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2000;342:1301-8.
3. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
4. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:337-49.
5. Sakka SG. Extravascular lung water in ARDS patients. *Minerva anesthesiologica* 2013;79:274-84.
6. Deja M, Lojewski C, Hommel M, Menk M, Weimann J. [Epidemiology and Pathophysiology of the acute respiratory distress syndrome (ARDS)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008;43:758-66; quiz 68.
7. Sinclair SE, Albert RK. Altering ventilation-perfusion relationships in ventilated patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 1997;23:942-50.
8. Guerin C. Prone position. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:92-7.
9. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G. Higher vs lower

- positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Jama* 2010;303:865-73.
10. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016:Cd002787.
  11. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972;286:629-34.
  12. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmusson B. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:295-305.
  13. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979;242:2193-6.
  14. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D, collaboration Ct. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.
  15. Brindley PG, Cave D, Lequier L. BEST evidence in critical care medicine. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in severe adult respiratory distress syndrome. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2010;57:273-5.



16. Huh J-W. Update on the Extracorporeal Life Support. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015;78:149-55.
17. Möller T, Vassiliou T, Rolfes C, Wulf H. Die ECMO in der ARDS-Therapie – Ein Update. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45:544-50.
18. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR, Registry E. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J* 2013;59:202-10.
19. Gray BW, Haft JW, Hirsch JC, Annich GM, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support: experience with 2,000 patients. *ASAIO J* 2015;61:2-7.
20. Robinson TM, Kickler TS, Walker LK, Ness P, Bell W. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on platelets in newborns. *Crit Care Med* 1993;21:1029-34.
21. Stallion A, Cofer BR, Rafferty JA, Ziegler MM, Ryckman FC. The significant relationship between platelet count and haemorrhagic complications on ECMO. *Perfusion* 1994;9:265-9.
22. Plötz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, Wildevuur CR. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:823-32.
23. Oliver WC. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 2009;13:154-75.
24. Bindslev PDL, Eklund PDJ, Norlander PDO, Swedenborg PDJ, Olsson PDP, Nilsson PDE, Larm PDO, Gouda I, Malmberg A, Scholander PDE. Treatment of Acute Respiratory Failure by Extracorporeal Carbon Dioxide Elimination Performed with a Surface Heparinized Artificial Lung. *Anesthesiology* 1987;67:117-9.
25. Weber AA. Kapitel 22 - Pharmakologie der Hämostase A2 - Aktories, Klaus. In: Förstermann U, Hofmann F, Starke K, eds. *Allgemeine und*

- spezielle Pharmakologie und Toxikologie (11, Überarbeitete Auflage). Munich: Urban & Fischer; 2013:507-28.
26. Jelkmann W. Blut. In: Schmidt FR, Lang F, Heckmann M, eds. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011:477-502.
  27. Aird WC. Coagulation. Crit Care Med 2005;33:S485-7.
  28. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and Thrombosis. Semin Thromb Hemost 2013;39:559-66.
  29. Muntean W. Coagulation and Anticoagulation in Extracorporeal Membrane Oxygenation. Artificial Organs 1999;23:979-83.
  30. Trudzinski FC, Minko P, Rapp D, Fähndrich S, Haake H, Haab M, Bohle RM, Flaig M, Kaestner F, Bals R, Wilkens H, Muellenbach RM, Link A, Groesdonk HV, Lensch C, Langer F, Lepper PM. Runtime and aPTT predict venous thrombosis and thromboembolism in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective analysis. Annals of Intensive Care 2016;6:66.
  31. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesenti A, Pappalardo F. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine 2013;15:172-8.
  32. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, Scheinkestel C, Pellegrino V. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. Critical Care 2013;17:R73.
  33. Kumar TK, Zurakowski D, Dalton H, Talwar S, Allard-Picou A, Duebener LF, Sinha P, Moulick A. Extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy patients: factors influencing outcome. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2010;140.

34. Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby IJ. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg* 2014;118:731-43.
35. Bembea MM, Schwartz JM, Shah N, Colantuoni E, Lehmann CU, Kickler T, Pronovost P, Strouse JJ. Anticoagulation monitoring during pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Asaio j* 2013;59:63-8.
36. Tanaka KA, Bolliger D, Vadlamudi R, Nimmo A. Rotational Thromboelastometry (ROTEM)-Based Coagulation Management in Cardiac Surgery and Major Trauma. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2012;26:1083-93.
37. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008;106.
38. Sankarankutty A, Nascimento B, Teodoro da Luz L, Rizoli S. TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results? *World Journal of Emergency Surgery* 2012;7:S3.
39. Nair P, Hoechter DJ, Buscher H, Venkatesh K, Whittam S, Joseph J, Jansz P. Prospective observational study of hemostatic alterations during adult extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) using point-of-care thromboelastometry and platelet aggregometry. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:288-96.
40. Görlinger K, Bergmann L, Dirkmann D. Coagulation management in patients undergoing mechanical circulatory support. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2012;26:179-98.
41. Francis JL, Groce JB, 3rd. Challenges in variation and responsiveness of unfractionated heparin. *Pharmacotherapy* 2004;24:108s-19s.
42. Tahir R. A review of unfractionated heparin and its monitoring. *US Pharm* 2007;32:26-36.

43. Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG, Harris NS, Johns TE, Zumberg MS. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *The Annals of pharmacotherapy* 2011;45:861-8.
44. Watson HG, Greaves M. Can We Predict Bleeding? *Semin Thromb Hemost* 2008;34:097-103.
45. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British journal of haematology* 2008;141:757-63.
46. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Annual review of medicine* 2010;61:77-90.
47. Mureebe L, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and management. *Vascular and endovascular surgery* 2002;36:163-70.
48. Bambrah RK, Pham DC, Rana F. Argatroban in heparin-induced thrombocytopenia: rationale for use and place in therapy. *Therapeutic advances in chronic disease* 2013;4:302-4.
49. Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia. *Thrombosis and haemostasis* 1991;66:734-6.
50. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, Fischer GW. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;67:2519-32.
51. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, Bartholomew J, Sham R, Lerner RG, Zeigler ZR, Rustagi PK, Jang IK, Rifkin SD, Moran J, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-43.

52. Beiderlinden M, Treschan T, Görlinger K, Peters J. Argatroban in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artificial Organs* 2007;31:461-5.
53. Scott LK, Grier LR, Conrad SA. Heparin-induced thrombocytopenia in a pediatric patient receiving extracorporeal membrane oxygenation managed with argatroban. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:473-5.
54. Tardy-Poncet B, Nguyen P, Thiranos JC, Morange PE, Biron-Andreani C, Gruel Y, Morel J, Wynckel A, Grunebaum L, Villacorta-Torres J, Grosjean S, de Maistre E. Argatroban in the management of heparin-induced thrombocytopenia: a multicenter clinical trial. *Crit Care* 2015;19:396.
55. Fachinfo. Argatra Multidose 100mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
56. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *The American review of respiratory disease* 1988;138:720-3.
57. Lewandowski K, Lewandowski M. Scoring-Systeme auf der Intensivtherapiestation. *Der Anaesthesist* 2003;52:965-90.
58. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 1985;13:818-29.
59. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 1993;270:2957-63.
60. Weingart C, Lubnow M, Philipp A, Bein T, Camboni D, Muller T. Comparison of coagulation parameters, anticoagulation, and need for transfusion in patients on interventional lung assist or veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs* 2015;39.
61. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ

- Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
62. Spies C KM, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H. SOPs in Intensivmedizin und Notfallmedizin: Alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik. Stuttgart: Thieme; 2013.
  63. Deja M, Hommel M, Weber-Carstens S, Moss M, von Dossow V, Sander M, Pille C, Spies C. Evidence-based therapy of severe acute respiratory distress syndrome: an algorithm-guided approach. *The Journal of international medical research* 2008;36:211-21.
  64. Brunner E. Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. In: Domhof S, Langer F, eds. New York, NY :: J. Wiley; 2002.
  65. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama* 2001;286:1754-8.
  66. Kim S-C, Tran N, Schewe J-C, Boehm O, Wittmann M, Graeff I, Hoefft A, Baumgarten G. Safety and economic considerations of argatroban use in critically ill patients: a retrospective analysis. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:19.
  67. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand J-A, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. *Intensive Care Medicine* 2004;30:51-61.
  68. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, Paden ML. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *Asaio j* 2017;63:60-7.

69. Bates D, Griffin S, Angel B. Clinical experience with argatroban for heparin-induced thrombocytopenia in a large teaching hospital. *The Canadian journal of hospital pharmacy* 2009;62:290-7.
70. Thiele T, Selleng K, Selleng S, Greinacher A, Bakchoul T. Thrombocytopenia in the intensive care unit-diagnostic approach and management. *Seminars in hematology* 2013;50:239-50.
71. Williamson DR, Boulanger I, Tardif M, Albert M, Gregoire G. Argatroban dosing in intensive care patients with acute renal failure and liver dysfunction. *Pharmacotherapy* 2004;24:409-14.
72. Saugel B, Phillip V, Moessmer G, Schmid RM, Huber W. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia in ICU patients with multiple organ dysfunction syndrome: a retrospective study. *Crit Care* 2010;14:R90.
73. Begelman SM, Baghdasarian SB, Singh IM, Militello MA, Hursting MJ, Bartholomew JR. Argatroban anticoagulation in intensive care patients: effects of heart failure and multiple organ system failure. *J Intensive Care Med* 2008;23:313-20.
74. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thrombosis and haemostasis* 2005;94:132-5.
75. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015;373:252-61.
76. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;4:759-65.
77. Ng KF. Changes in thrombelastograph variables associated with aging. *Anesth Analg* 2004;99.

78. Lange J, Knuttgen D, Stoelben E, Bauerfeind U, Wappler F, Sakka SG. [Interventional lung assist membrane ventilator. Successful use despite heparin-induced thrombocytopenia type II]. *Der Anaesthesist* 2011;60:230-5.
79. Pappalardo F, Maj G, Scandroglio A, Sampietro F, Zangrillo A, Koster A. Bioline heparin-coated ECMO with bivalirudin anticoagulation in a patient with acute heparin-induced thrombocytopenia: the immune reaction appeared to continue unabated. *Perfusion* 2009;24:135-7.
80. Ang AL, Teo D, Lim CH, Leou KK, Tien SL, Koh MB. Blood transfusion requirements and independent predictors of increased transfusion requirements among adult patients on extracorporeal membrane oxygenation -- a single centre experience. *Vox Sang* 2009;96:34-43.
81. ELSO. Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 Ann Arbor, MI, USA August 2017.
82. Butch SH, Knafelz P, Oberman HA, Bartlett RH. Blood utilization in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenated therapy. *Transfusion* 1996;36:61-3.
83. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D, Investigators ABC. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
84. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh M-S, Shapiro MJ. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—Current clinical practice in the United States\*. *Critical care medicine* 2004;32:39-52.
85. Agerstrand CL, Burkart KM, Abrams DC, Bacchetta MD, Brodie D. Blood Conservation in Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery*;99:590-5.
86. Bundes-ärzte-kammer WBd. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Herausgegeben von der



- Bundes-ärzte-kammer auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirats. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2014; 4. überarbeitete Auflage.
87. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340.
  88. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santalo M, Muniz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
  89. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, Nebrich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JR, Nielsen JS, Oldner A, Pettila V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L, Thornberg KJ, Hjortrup PB, Muller RG, Moller MH, Steensen M, Tjader I, Kilsand K, Odeberg-Wernerman S, Sjobo B, Bundgaard H, Thyo MA, Lodahl D, Maerkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1381-91.
  90. Lehle K, Philipp A, Zeman F, Lunz D, Lubnow M, Wendel HP, Gobolos L, Schmid C, Muller T. Technical-Induced Hemolysis in Patients with Respiratory Failure Supported with Veno-Venous ECMO - Prevalence and Risk Factors. *PloS one* 2015;10:e0143527.
  91. Gbadegesin R, Zhao S, Charpie J, Brophy PD, Smoyer WE, Lin JJ. Significance of hemolysis on extracorporeal life support after cardiac surgery in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2009;24:589-95.
  92. Treichl B, Bachler M, Lorenz I, Friesenecker B, Oswald E, Schlimp CJ, Pedross F, Fries D. Efficacy of argatroban in critically ill patients with heparin resistance: a retrospective analysis. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:61-7.

93. Buscher H, Vukomanovic A, Benzimra M, Okada K, Nair P. Blood and Anticoagulation Management in Extracorporeal Membrane Oxygenation for Surgical and Nonsurgical Patients: A Single-Center Retrospective Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016.
94. ELSO anti-coagulation guideline. 2014. (Accessed 31 JAN, 2017, at <https://www.else.org/portals/0/files/elseanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf>.)
95. Richard C, Argaud L, Blet A, Boulain T, Contentin L, Dechartres A. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann Intensive Care* 2014;4.
96. Doepker B, Mount KL, Ryder LJ, Gerlach AT, Murphy CV, Philips GS. Bleeding risk factors associated with argatroban therapy in the critically ill. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2012;34:491-8.
97. Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, Garrigues B, Gouzes C, Lepage E, Moine P, Villers D. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Crit Care* 2005;9:R645-52.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Philipp Briem, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Argatroban in der systemischen Antikoagulation bei Patienten mit schwerem Lungenversagen und extrakorporalen Gasaustauschsystemen – eine Analyse von Anwendbarkeit und Sicherheit“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

**Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikationsliste und Anteilserklärung**

Philipp Briem hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Mario Menk, Philipp Briem, Björn Weiss, Martina Gassner, David Schwaiberger, Anton Goldmann, Christian Pille and Steffen Weber-Carstens, „Efficacy and safety of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome and extracorporeal lung support“, Ann Intensive Care. 2017 Dec;7(1):82. doi: 10.1186/s13613-017-0302-5.

Beitrag im Einzelnen: retrospektive Datenerhebung und Erstellung einer Datenbank, statistische Auswertung der Datensätze, Erstellung von Tabellen und Abbildungen, Mitverfassung des Abstrakts und des Manuskripts der Publikation, ausführliche Literaturrecherche

**Publikation 2:** Mario Menk, Philipp Briem, Steffen Weber-Carstens; “Efficacy and safety of Argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)”; Poster beim American Thoracic Society (ATS) Kongress in Washington D.C., USA; 2017

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung und Erstellung der Datenbank, Auswertung der Datensätze in Zusammenarbeit mit Dr. Mario Menk und Prof. Klaus-Dieter Wernecke, Erstellung von Tabellen und Abbildungen, Mitverfassung des Abstrakts und des Postertextes

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei Herrn PD Steffen Weber-Carstens für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit bedanken.

Bei Herrn Dr. Mario Menk möchte ich mich für seine ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Klaus-Dieter Wernecke danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und der geduldigen Erläuterung der Ergebnisse recht herzlich.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich schon mein ganzes Leben begleiten und fördern. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen Geschwistern und Freunden danke ich für ihre Unterstützung und ihr stets offenes Ohr über all die Jahre.