

3 Ergebnisse

3.1 Studiengruppe

3.1.1 Basischarakteristika

Von den 24 Patienten, die mit rFVIIa behandelt wurden, waren drei Patienten Frauen und 21 Patienten Männer. Der Altersmedian betrug 66 Jahre. In der Tabelle 1 sind Alter, Geschlecht, die Arten der kardiochirurgischen Operationen, vorbestehende Gerinnungsstörungen bzw. die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente, das Vorliegen einer Sepsis [96] auf dem Boden einer Endokarditis, vorbestehende Organerkrankungen, deren Ursachen sowie der APACHE II-Score [77] nach der Intensivstationsaufnahme dargestellt.

Bei fünf dieser Patienten (21%) lag eine Sepsis, bedingt durch akute Endokarditiden der Mitralklappe oder Aortenklappe vor. 11 Patienten (46%) hatten bereits präoperativ Gerinnungsstörungen. Diese waren bei sechs Patienten medikamentös durch die Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern, die weniger als 5 Tage präoperativ pausiert worden war, und bei fünf Patienten durch eine gestörte Lebersyntheseleistung bedingt. Bei drei dieser Patienten wurde eine Leberzirrhose mit gestörter Syntheseleistung diagnostiziert, bei einem eine chronische Hepatitis C. Ein Patient wies kombiniert eine Leberzirrhose, Hepatitis C und eine Thrombozythopenie auf, und ein Patient hatte zusätzlich zur Einnahme von ASS eine klinisch relevante Leberzirrhose.

Neun Patienten (38%) waren bereits präoperativ niereninsuffizient, von denen acht Patienten wegen einer terminalen Niereninsuffizienz mit einem Nierenersatzverfahren behandelt wurden. Bei einem dieser Patienten wurde wegen einer anamnestisch bekannten Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) die Antikoagulation der Herz-Lungen-Maschine und die postoperative Thromboseprophylaxe mit dem rekombinanten Hirudin Lepirudin (Refludan®) durchgeführt.

Tabelle 1: Basischarakteristika der Patienten der **Studiengruppe** (Nummerierung 1-24)

	Alter und Geschlecht		Operationsart	Gerinnungsstörung/ Thrombozyten- funktionshemmer/ Organerkrankungen	Sepsis	APACHE II- Score bei ITS- Aufnahme
1	27	m	AKE	nein	nein	19
2	43	m	Refixierung MKE	ja/ chronische Hepatitis C/ -	nein	20
3	45	m	LVAD	ja/ Tirofiban bis zur Operation/ -	nein	33
4	46	m	3xACVB	ja/ Leberzirrhose, Hepatitis C, idiopathische Thrombozythopenie/	nein	18
5	54	m	MKE, Akut- OP	ja/ Leberzirrhose/ -	ja, ME	11
6	57	m	AKE	ja/ HIT II/	nein	22
7	59	m	AKE	nein	ja, AE	36
8	62	m	2xACVB (Re- OP)	nein	nein	29
9	63	m	MKE; AKE	ja/ Leberzirrhose Child B/ -	nein	32
10	64	m	AKE, 1xACVB	nein	nein	39
11	66	m	AKE	ja/ ASS und Clopidogrel bis 4d präoperativ/ -	nein	16
12	66	m	AKE, 2xACVB	nein	nein	22
13	66	m	2xACVB	nein	nein	25
14	69	m	AKE, 3xACVB	nein	ja, AE	23
15	69	m	Re-AKE, MKR	nein	nein	28
16	70	m	AKE, AAE	nein	ja, AE	24
17	70	m	3xACVB, RVAD	nein	nein	31
18	71	w	MKR, 1xACVB	nein	nein	34
19	72	m	AKE, Akut-OP	nein	ja, AE	23
20	72	m	2xACVB	ja/ Abxcicimab bis zur Operation/ -	nein	37
21	76	w	AKE, 3xACVB	Nein	nein	20
22	77	w	3xACVB, LVAD	ja/ ASS und Clopidogrel bis 1d präoperativ/ -	nein	25
23	78	m	2xACVB	ja/ ASS bis 3d präoperativ/ Leberzirrhose	nein	21
24	82	m	4xACVB	ja/ Clopidogrel bis 2d präoperativ/ -	nein	20

Drei von sechs Patienten mit alleinigen Koronarbypassoperationen waren bereits kardiochirurgisch voroperiert, d.h. unterzogen sich einer Re-Operation. Bei 10 Patienten wurden kombinierte Operationsverfahren durchgeführt. Zweimal wurden ein linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (Linksherzassist) und

einmal ein rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem (Rechtsherzassist) wegen passageren Linksherz- bzw. Rechtsherzversagens implantiert. Zwei dieser Assistimplantationen erfolgten im Anschluss an eine aortokoronare Bypassoperation (ACVB). Bei einem Patienten wurde das Assist wegen eines akuten Myokardinfarktes mit reanimationspflichtigem kardiogenen Schock während einer koronarangiografischen Herzkatheteruntersuchung implantiert.

3.1.2 Dosierung von rFVIIa

24 Patienten mit therapierefraktären Blutungen nach kardiochirurgischen Eingriffen wurden mit rFVIIa initial in einer medianen Dosis von 60 µg/kg Körpergewicht (KG) (54-62 µg/kgKG, 25%-75% Perzentile) behandelt.

10 Patienten (42%) wurde eine zweite Dosis von 64 g/kgKG (116 µg/kgKG, kumulativer Medianwert) und zwei Patienten (8%) eine dritte Dosis (187 µg/kgKG, kumulativer Medianwert) appliziert (Tabelle 2).

Tabelle 2: Dosierungen von rFVIIa in der **Studiengruppe**

	Patientenanzahl n (%)	kumulative Dosis µg/kg Körpergewicht
1. Dosis	24 (100%)	60
2. Dosis	10 (42%)	116
3. Dosis	2 (8%)	187

Ergebnisse sind als Absolutwerte dargestellt; in Klammern: prozentualer Anteil

3.1.3 Drainageverlust, Transfusionsbedarf und klinische Beurteilung der Therapieeffektivität

Ein Vergleich der beiden Beobachtungszeiträume zeigt, dass es nach der Substitution von rFVIIa zu einem signifikanten ($p=0,032$) Rückgang des Blutverlustes (Tabelle 3) und der verabreichten Transfusionseinheiten (Abbildung 3), ferner des Bedarfs an Gerinnungsfaktoren, darunter Prothrombinkomplex-, Faktor XIII- und an Antithrombin-Konzentraten kam (Tabelle 4a).

Tabelle 3: Vergleich von Blutverlust und Transfusionseinheiten vor und nach der Gabe von rFVIIa in der **Studiengruppe**

	Beobachtungszeitraum 1 Stunde 0-14 vor der Gabe von rFVIIa		Beobachtungszeitraum 2 Stunde 15-38 nach der Gabe von rFVIIa		p-Wert
Blutverlust (ml)	1805	(1150-2965)	1340	(640-1700)	0,032
Transfusionseinheiten Erythrozyten (n)	9,8	(6,0-13,7)	4,0	(1,3-5,8)	0,004
Transfusionseinheiten Frischplasma (n)	8,6	(6,0-14,5)	3,9	(2,4-7,0)	0,017
Transfusionseinheiten Thrombozyten (n)	3,3	(2,0-4,9)	1,6	(0,5-2,9)	0,013

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: 25% und 75%-Perzentile bzw. prozentualer Anteil

Bei 18 der 24 behandelten Patienten (75%) wurde die Therapie, nach den im Kapitel 2.2.3 beschriebenen Kriterien, als erfolgreich definiert (sog. Therapie-Responder).

Tabelle 4a: Vergleich der Gabe von Gerinnungsfaktoren, Antithrombin und Aprotinin vor und nach der Gabe von rFVIIa in der **Studiengruppe**

	Beobachtungszeitraum 1 Stunde 0-14 vor der Gabe von rFVIIa		Beobachtungszeitraum 2 Stunde 15-38 nach der Gabe von rFVIIa		p-Wert
Gerinnungsfaktoren (Patientenanzahl)	19	(79%)	6	(25%)	0,001
PPSB-Konzentrat (IE)	1375	(750-1938)	250	(0-813)	<0,05
Fibrinogen-Konzentrat (g)	0,17	(0-1,17)	0,08	(0-1,08)	0,5
Faktor XIII-Konzentrat (IE)	1625	(803-2313)	227	(0-852)	<0,01
Antithrombin-Konzentrat (IE)	1782	(1240-2417)	625	(0-1750)	0,01
Aprotinin-Gabe (Patientenanzahl)	22	(91,7%)	18	(75%)	0,1

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: 25% und 75%-Perzentile bzw. prozentualer Anteil

Der signifikante Rückgang des Blutverlustes und der Transfusionen von Erythrozyten, Frischplasma und Thrombozyten und der Gesamtzahl an Patienten, die Gerinnungsfaktoren erhielten blieb auch unter Einbeziehung der beiden verstorbenen und daher aus der statistischen Analyse ausgeschlossenen Patienten bestehen (Tabelle 4b).

Tabelle 4b: Vergleich von Blutverlust und Transfusionseinheiten, der Gabe von Gerinnungsfaktoren, Antithrombin und Aprotinin vor und nach der Gabe von rFVIIa (n=26)

	Beobachtungszeitraum 1 Stunde 0-14 vor der Gabe von rFVIIa		Beobachtungszeitraum 2 Stunde 15-38 nach der Gabe von rFVIIa		p-Wert
Blutverlust (ml)	1975	(1190-2925)	1340	(642-1690)	0,01
Transfusionseinheiten Erythrozyten	10	(6-13,3)	4	(1-6)	<0,01
Transfusionseinheiten Frischplasma	9	(6-15)	4	(2-7,25)	<0,01
Transfusionseinheiten Thrombozyten	3	(2-5)	2	(0-3,3)	0,04
Gerinnungsfaktoren (Patientenanzahl)	20	(76,9%)	7	(26,9%)	0,001
Fibrinogenkonzentrat (Patientenanzahl)	3	(11,5%)	3	(11,5%)	1,0
PPSB-Konzentrat (IE)	1500	(875-2166,7)	1250	(500-1750)	0,9
Faktor XIII-Konzentrat (IE)	1666,7	(0-2291,7)	1250	(416-2916,7)	0,9
Antithrombin-Konzentrat (IE)	1900	(1425-2535,7)	2400	(1250-3166,7)	0,9
Aprotinin-Gabe (Patientenanzahl)	24	(92,3%)	19	(73,1%)	0,06

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: 25% und 75%-Perzentile bzw. prozentualer Anteil.

Ein Unterschied zwischen den beiden Patientenkohorten (n=24 vs. n=26) besteht in der Applikation von PPSB-, Faktor XIII- und Antithrombin-Konzentraten. Die Studiengruppe erhielt im Beobachtungszeitraum 2 diese Konzentrate in signifikant geringerer Menge. In der originären Gruppe von 26 Patienten war der Rückgang der Transfusion dieser Konzentrate im Beobachtungszeitraum 2 zu gering, um ein Signifikanzniveau zu erreichen (Tabelle 4b).

3.1.4 Parameter der globalen Gerinnung

Im Vergleich der globalen Gerinnungsparameter ergab sich nach rFVIIa-Gabe eine signifikante Reduktion von INR und aPTT bzw. ein signifikanter Anstieg der Fibrinogenkonzentration. Die Plasmakonzentration von Antithrombin und die Thrombozytenzahl blieben unverändert (Tabelle 5).

Tabelle 5 Vergleich der Parameter der globalen Gerinnung, Antithrombin-Konzentration und Thrombozytenzahl vor und nach der Gabe von rFVIIa in der Studiengruppe

	Beobachtungszeitraum 1 Stunde 0-14 vor der Gabe von rFVIIa		Beobachtungszeitraum 2 Stunde 15-38 nach der Gabe von rFVIIa		p-Wert
INR	1,23	(1,10-1,53)	0,89	(0- 0,96)	<0,001
aPTT (Sekunden)	52,6	(45,1-66,2)	39,2	(33,2-46,2)	<0,001
Fibrinogen (mg/dl)	217	(189-275)	262	(234-309)	0,002
Antithrombin (%)	93	(76-109)	95	(86-105)	0,3
Thrombozyten (/nL)	120	(95-153)	127	(96-161)	0,3

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt, in Klammern: 25% und 75%-Perzentile bzw. prozentualer Anteil

3.1.5 Re-Thorakotomierate

Nicht unterschiedlich war nach der rFVIIa-Gabe die Anzahl notwendiger Re-Thorakotomien zur Blutstillung (Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Anzahl der Re-Thorakotomien vor und nach der Gabe von rFVIIa in der **Studiengruppe**

	Beobachtungszeitraum 1 Stunde 0-14 vor der Gabe von rFVIIa		Beobachtungszeitraum 2 Stunde 15-38 nach der Gabe von rFVIIa		p-Wert
Re-Thorakotomien (Patientenanzahl)	11	(45,8%)	6	(25%)	0,1

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: prozentualer Anteil

Bei sechs der 24 Patienten (25%) blieb nach der Zweit- und Drittbehandlung mit rFVIIa der Blutverlust weiterhin über 100 ml pro Stunde bestehen. Hierdurch war die Indikation zur operativen Revision gegeben (Non-Responder). Bei zwei dieser sechs Patienten wurde während der Re-Thorakotomie eine umschriebene chirurgische Blutung als Folge des primären chirurgischen Eingriffs lokalisiert und gestillt. Bei den übrigen vier Patienten bestanden diffus-anhaltende Blutungen. Zwei von ihnen hatten ein implantiertes linksventrikuläres Assistsystem wegen eines therapierefraktären kardiogenen Schocks, die anderen beiden befanden sich in einem endokarditisch bedingtem septischen Schock (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl der Re-Thorakotomien wegen Nachblutungen und die Blutungsursache bei den Non-Respondern der **Studiengruppe**

Patienten (n)	Blutungsart und Blutungsursache
2	chirurgische Nachblutung
2	diffuse anhaltende Blutung, LVAD-Implantation wegen eines therapierefraktären kardiogenen Schocks
2	diffuse anhaltende Blutung, endokarditisch bedingter septischer Schock

3.1.6 Thromboembolische Komplikationen

Drei der acht Verstorbenen aus der Studiengruppe wurden obduziert. Dabei wurden weder an den Koronarbybässen, den Koronararterien noch sonstigen großen Arterien oder Venen ein thromboembolischer Verschluss festgestellt. Bei den Nicht-Obduzierten ergaben sich während des Krankenhausaufenthaltes keine klinischen oder laboranalytischen Hinweise auf thromboembolische Komplikationen.

3.1.7 Liegedauer und Mortalität

Die Liegedauer auf der Intensivstation betrug im Median 14 Tage (6,5-34,5 (25% und 75%-Perzentile)) und die mediane Gesamtkrankenhausliegezeit 57 Tage (39,0-86,0 (25% und 75%-Perzentile)).

Acht Patienten (33%) verstarben zwischen dem ersten und dem neunten postoperativen Tag auf der Intensivstation; davon sechs Patienten an einem therapierefraktären kardiogenen Schock und jeweils ein Patient im septischen Schock mit Multiorganversagen bzw. an einem therapierefraktären Leberversagen. Bei drei der später Verstorbenen blieb der Blutverlust auch nach der wiederholten Gabe von rFVIIa (zwei Patienten mit zwei Dosen, ein Patient mit drei Dosen) anhaltend hoch (Non-Responder).

16 Patienten aus der Studiengruppe wurden nach Abschluss der Therapie aus der stationären Behandlung nach Hause bzw. in die anschließende Rehabilitation entlassen. Nach sechs Monaten waren noch 14 (58%) der 24 Studienpatienten am Leben.

3.2 Kontrollgruppe

3.2.1 Basischarakteristika

Tabelle 8: Basischarakteristika der Patienten der **Kontrollgruppe** (Nummerierung 1-24)

	Alter und Geschlecht		Operationsart	Gerinnungsstörung/ Thrombozytenfunktionshemmer/ Organerkrankungen	Sepsis	APACHE II-Score bei ITS-Aufnahme
1	45	w	2xACVB, LVAD	nein	nein	10
2	48	w	Re-MKE	nein	nein	16
3	51	m	1xACVB	nein	nein	19
4	54	m	Re-AKE	nein	nein	26
5	55	m	3xACVB	ja	nein	27
6	57	m	AKE, AAE	ja	nein	23
7	58	m	AKE	nein	ja, AE	nicht bestimmt
8	58	w	1xACVB, Re-AAE	nein	nein	9
9	59	w	6xACVB	ja	nein	30
10	63	w	Re-MKE	ja	nein	14
11	63	m	AKE, ACVB, LVAD	nein	nein	48
12	64	w	AKE, Re-MKE	nein	nein	21
13	65	m	3xACVB,	nein	nein	36
14	66	m	AKE, 1xACVB	nein	nein	15
15	67	m	Re-AKE	ja	nein	28
16	67	w	4xACVB, LVAD	ja	nein	35
17	68	m	1xRe-ACVB	nein	nein	34
18	69	m	4xACVB	nein	nein	33
19	70	m	AKE, 2xRe-ACVB	nein	nein	30
20	70	w	3xACVB	ja	nein	28
21	74	w	3xACVB, MKE, TKR	nein	nein	22
22	77	m	AKE, 2xACVB	ja HIT II-Verdacht	nein	23
23	78	m	AKE	nein	nein	29
24	79	m	5xACVB	nein	nein	9

Von den 24 Kontrollpatienten waren neun Patienten Frauen und 15 Patienten Männer. Der Altersmedian betrug 65 Jahre.

Die erfaßten Basischarakteristika sind in der Tabelle 8 aufgelistet. Von den 24 Kontrollpatienten waren 5 Patienten (21%) bereits präoperativ niereninsuffizient und bei einem Patienten wurde eine Leberzirrhose mit gestörter Syntheseleistung diagnostiziert.

3.2.2 Drainageverlust, Transfusionsbedarf und klinische Beurteilung der Therapieeffektivität

Tabelle 9: Vergleich von Blutverlust und Transfusionseinheiten in den Beobachtungszeiträumen 1 und 2 in der **Kontrollgruppe**

	Beobachtungszeitraum 1 Stunde 0-14		Beobachtungszeitraum 2 Stunde 15-38		p-Wert
Blutverlust (ml)	1600	(990-2583)	595	(425-1750)	0,002
Transfusionseinheiten Erythrozyten (n)	5,6	(2,3-7,6)	2,6	(0,8-5,8)	0,028
Transfusionseinheiten Frischplasma (n)	5,6	(2,4-10,5)	1,9	(0,1-5,4)	0,01
Transfusionseinheiten Thrombozyten (n)	1	(0,2-2,0)	0,5	(0-1,1)	0,017

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: 25% und 75% Perzentile bzw. prozentualer Anteil

Im Vergleich der Beobachtungszeiträume ist ein signifikanter Rückgang des Blutverlustes (Tabelle 9) und der verabreichten Blutprodukte (Tabellen 9 und 10) sowie der Antithrombin-Substitution im Beobachtungszeitraum 2, d.h. 15 bis 38 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, festzustellen.

Tabelle 10: Vergleich der Gabe von Gerinnungsfaktoren, Antithrombin und Aprotinin in den Beobachtungszeiträumen 1 und 2 in der **Kontrollgruppe**

	Beobachtungszeitraum 1 Stunde 0-14		Beobachtungszeitraum 2 Stunde 15-38		p-Wert
Gerinnungsfaktoren (Patientenanzahl)	10	(41,7%)	5	(20,8%)	0,1
PPSB-Konzentrat (IE)	1000	(167-2167)	200	(0-500)	0,2
Fibrinogen-Konzentrat (g)	1,67	(0,5-2,5)	1,0	(0-2,17)	0,4
Faktor XIII-Konzentrat (IE)	972	(278-1786)	714	(0-1875)	>0,5
Antithrombin-Konzentrat (IE)	1642	(917-2357)	388	(0-1250)	0,03
Aprotinin-Gabe (Patientenanzahl)	19	(79,2%)	16	(66,7%)	0,3

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: 25% und 75% Perzentile bzw. prozentualer Anteil

Statistisch nicht unterschiedlich war nach der konventionellen Therapie die Menge substituierter Gerinnungsfaktoren wie Prothrombinkomplex-, Fibrinogen- und Faktor XIII-Konzentrat sowie die verabreichten Einheiten an Aprotinin.

3.2.3 Parameter der globalen Gerinnung

Beim Vergleich der Gerinnungsparameter war im Beobachtungszeitraum 2 die Thrombozytenzahl ($p < 0.01$) niedriger und die Fibrinogenkonzentration ($p = 0.01$) höher.

In den übrigen Gerinnungsparametern (INR, aPTT, Antithrombin-Konzentration) unterschieden sich beide Beobachtungszeiträume nicht (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich der Parameter der globalen Gerinnung, Antithrombin-Konzentration und Thrombozytenzahl in den Beobachtungszeiträumen der **Kontrollgruppe**

	Beobachtungszeitraum 1 Stunde 0-14		Beobachtungszeitraum 2 Stunde 15-38		p-Wert
INR	1,09	(1,06-1,26)	1,2	(1,07-1,33)	0,7
aPTT (Sekunden)	41,4	(37,3-47,2)	43,7	(37,3-50,1)	0,9
Fibrinogen (mg/dl)	272	(224-290)	301	(269-340)	0,01
Antithrombin (%)	89	(76-96)	88	(80-94)	0,5
Thrombozyten (/nL)	123	(104-150)	97	(78-118)	<0,01

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: 25% und 75% Perzentile.

3.2.4 Re-Thorakotomierate

In der Häufigkeit an Re-Operationen zur Blutstillung wurde im Vergleich der Beobachtungszeiträume keine Änderung nachgewiesen.

Bei sieben der 24 Kontrollpatienten (29%) konnte durch die konventionelle hämostatische Therapie kein Rückgang der Blutung unter 100 ml pro Stunde erreicht werden (Non-Responder), so dass die Indikation für eine chirurgische Intervention gegeben war (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich der Anzahl der Re-Thorakotomien beider Beobachtungszeiträume in der **Kontrollgruppe**

	Beobachtungszeitraum 1 Stunde 0-14		Beobachtungszeitraum 2 Stunde 15-38		p-Wert
Re-Thorakotomien, (Patientenanzahl)	11	(45,8%)	7	(29,2%)	>0,5

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: prozentualer Anteil

Bei drei dieser sieben Patienten (Tabelle 13) wurde während der Re-Thorakotomie eine umschriebene chirurgische Blutung als Folge des primären chirurgischen Eingriffs lokalisiert und gestillt.

Von den anderen vier Patienten litten drei an refraktären diffusen Blutungen unter mechanischer kardialer Linksherz-Assisttherapie (LVAD) zur Behandlung eines refraktären kardiogenen Schocks und ein Patient an einem septischen Schock bei akuter Endokarditis.

Tabelle 13: Anzahl der Re-Thorakotomien wegen Nachblutungen und die Blutungsursache bei den Non-Respondern der **Kontrollgruppe**

Patienten (n)	Blutungsart und Blutungsursache
3	chirurgische Nachblutung
3	diffuse anhaltende Blutung, LVAD-Implantation wegen eines therapierefraktären kardiogenen Schocks
1	diffuse anhaltende Blutung, endokarditisch bedingter septischer Schock

3.2.5 Thromboembolische Komplikationen

Bei keinem Kontrollpatienten wurden während des Krankenhausaufenthaltes klinische oder Doppler- bzw. Echokardiographische Hinweise auf thromboembolische Komplikationen festgestellt.

3.2.6 Liegedauer und Mortalität

Die Liegedauer auf der Intensivstation betrug im Median 15 Tage (6,0-29,5/ 25% und 75%-Perzentile) und die mediane Gesamtkrankenhausliegezeit 62,5 Tage (24,0-76,0/ 25% und 75%-Perzentile).

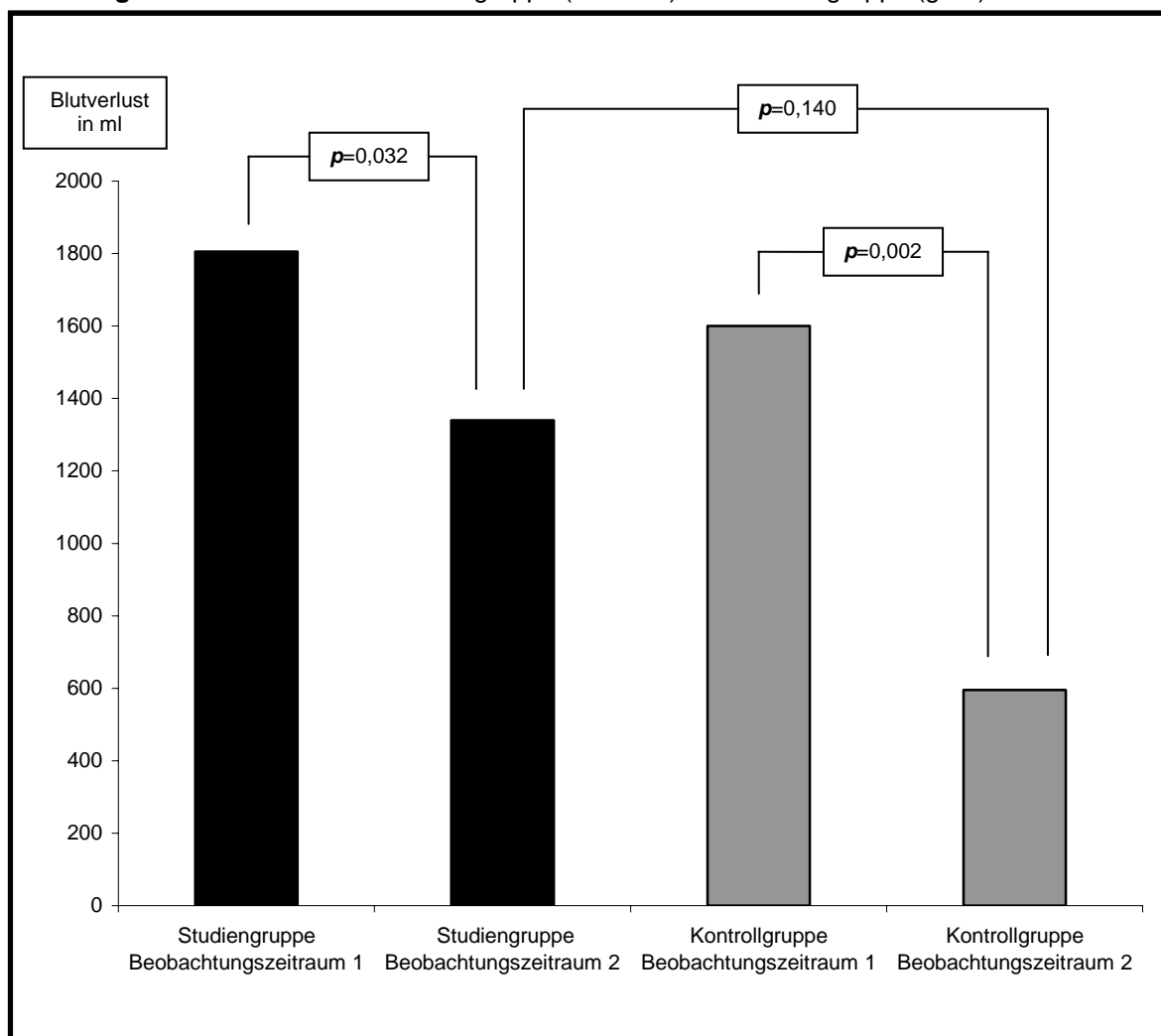
Von den 24 Patienten der Kontrollgruppe verstarben acht Patienten (33%) auf der Intensivstation; davon drei aufgrund eines therapierefraktären kardiogenen Schocks, vier am septischen Schock mit Multiorganversagen und ein Patient an einem Leberversagen. 16 Patienten aus der Kontrollgruppe wurden nach Abschluß der Therapie aus der stationären Behandlung entlassen. Nach 6 Monaten waren noch 10 (42%) Kontrollpatienten am Leben.

3.3 Vergleich von Studien- und Kontrollgruppe

3.3.1 Drainageverlust und Transfusionsbedarf

In der Abbildung 2 ist der mediane Blutverlust in den Beobachtungszeiträumen der Studien- und Kontrollgruppe vergleichend dargestellt.

Abbildung 2 Blutverlust in Studiengruppe (schwarz) und Kontrollgruppe (grau).



Der Beobachtungszeitraum 1 entspricht dem Zeitraum von 14 Stunden zwischen der Aufnahme auf die Intensivstation in der Studiengruppe bzw. der Kontrollgruppe, der Beobachtungszeitraum 2 entspricht den folgenden 24 Stunden (15-38. Stunde) in der Studien- und Kontrollgruppe.

Daraus geht hervor, dass der mediane Blutverlust im Beobachtungszeitraum 2 in der Studiengruppe mit 1340 ml absolut höher war als 595 ml in der Kontrollgruppe. Statistisch war das Ergebnis nicht unterschiedlich (Tabelle 14).

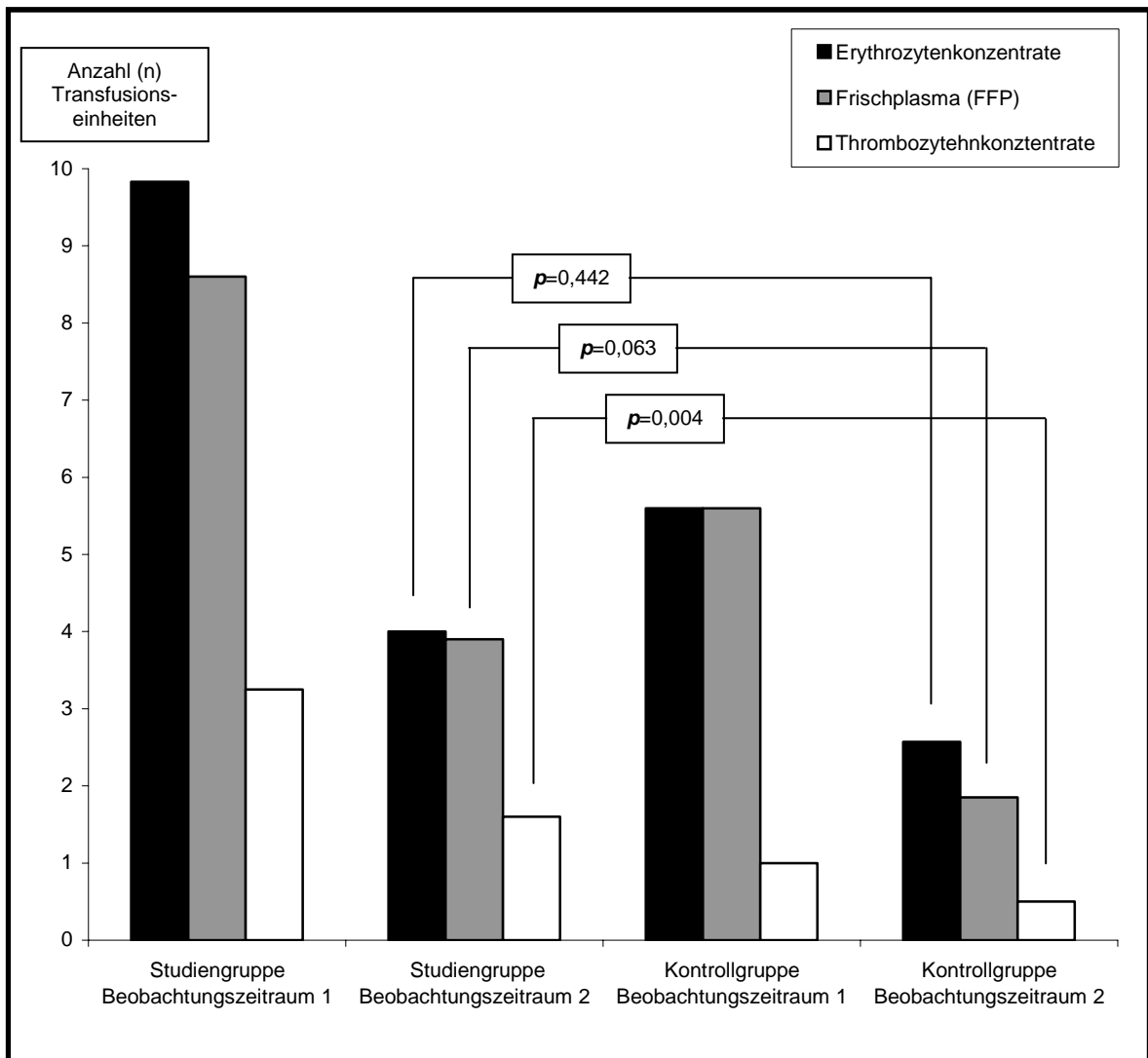
Tabelle 14: Vergleich des Blutverlustes im Beobachtungszeitraum 2 von Studien- und Kontrollgruppe

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Blutverlust (ml)	1340 (640-1700)	595 (425-1750)	0,14

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: 25% und 75% Perzentile

Der Vergleich der applizierten Transfusionseinheiten an Erythrozyten, Frischplasma und Thrombozyten ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3 Verbrauch an Blutprodukten in der Studien- und Kontrollgruppe.



Der Beobachtungszeitraum 1 entspricht dem Zeitraum von 14 Stunden zwischen der Aufnahme auf die Intensivstation in der Studiengruppe bzw. der Kontrollgruppe, der Beobachtungszeitraum 2 entspricht den folgenden 24 Stunden (15-38. Stunde) in der Studien- und Kontrollgruppe.

Daraus geht hervor, dass sich die Kohorten im Beobachtungszeitraum 2 nur hinsichtlich der Thrombozytenkonzentrate statistisch unterschieden. In der Kontrollgruppe wurden signifikant weniger Thrombozytenkonzentrate verabreicht (Tabelle 15). Für die transfundierten Einheiten an Frischplasma kann man einen Trend zugunsten einer reduzierten Gabe bei den Kontrollpatienten ($p=0,063$) beschreiben.

Tabelle 15: Vergleich der Transfusionseinheiten im Beobachtungszeitraum 2 von Studien- und Kontrollgruppe

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p
Transfusionseinheiten Erythrozyten (n)	4 (1,3-5,8)	2,6 (0,8-5,8)	0,44
Transfusionseinheiten Frischplasma (n)	3,9 (2,4-7)	1,9 (0,1-5,4)	0,06
Transfusionseinheiten Thrombozyten (n)	1,6 (0,5-2,9)	0,5 (0-1,1)	<0,01

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: 25% und 75% Perzentilen

Im Vergleich der medikamentös-therapeutischen Maßnahmen, d.h. der Transfusion von PPSB-, Fibrinogen-, Faktor XIII- und Antithrombinkonzentraten sowie der Aprotinin-Gabe im Beobachtungszeitraum 2 unterschieden sich die Studien- und Kontrollgruppe nicht (Tabelle 16).

Tabelle 16: Vergleich der medikamentös-therapeutischen Maßnahmen im Beobachtungszeitraum 2 von Studien- und Kontrollgruppe

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p
Gerinnungsfaktoren (Patienten, n)	6	5	1,0
PPSB-Konzentrat (IE)	250 (0-813)	200 (0-500)	0,9
Fibrinogen-Konzentrat (g)	0,08 (0-1,1)	1,0 (0-2,2)	0,3
Faktor XIII-Konzentrat (IE)	227 (0-852)	714 (0-1875)	0,3
Antithrombin-Konzentrat (IE)	625 (0-1750)	388 (0-1250)	0,8
Aprotinin-Gabe (Patienten, n)	18	16	0,1

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: 25% und 75% Perzentile

3.3.2 Parameter der globalen Gerinnung

Im Vergleich der Gerinnungsparameter des zweiten Beobachtungszeitraumes waren in der Studiengruppe die INR-Werte signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Statistisch nicht verschieden waren die aPTT-Werte. Die Fibrinogenkonzentration war in der Studiengruppe tendenziell niedriger ($p = 0,05$), während die Antithrombin-Konzentration und die Thrombozytenzahl in der Studiengruppe signifikant höher waren (Tabelle 17).

Tabelle 17: Vergleich der Parameter der globalen Gerinnung, Antithrombin-Konzentration und Thrombozytenzahl im Beobachtungszeitraum 2 von Studien- und Kontrollgruppe

Parameter	Studiengruppe	Kontrollgruppe	<i>p</i>
INR	0,89	1,2	<0,05
aPTT (Sekunden)	39,2	43,7	0,09
Fibrinogen (mg/dl)	262	301	0,05
Antithrombin (%)	95	88	0,03
Thrombozyten (/nl)	127	97	0,03

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt

3.3.3 Re-Thorakotomierate

Die Kohorten unterschieden sich nicht in der Anzahl an chirurgischen Explorationen aufgrund refraktärer Nachblutungen im zweiten Beobachtungszeitraum (Tabelle 18). Die Patientenanzahl mit vorliegenden diffusen Blutungen war $n=4$ vs. $n=2$, die statistisch jedoch nicht ausgewertet wurde.

Tabelle 18: Vergleich der Re-Thorakotomierate im Beobachtungszeitraum 2 von Studiengruppe und Kontrollgruppe

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	<i>p</i>
Anzahl Re-Thorakotomien (davon diffuse Blutungen)	6 (4)	7 (2)	0,7

Anzahl der Patienten absolut

3.3.4 Risikofaktoren für postoperative Blutungen

Im Hinblick auf Risikofaktoren für postoperative Blutungen wie Sepsis durch Endokarditis, Leberzirrhose, präoperative Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, Anzahl kardiochirurgischer Vor-Operationen, Implantation mechanischer kardialer Assistverfahren und die Durchführung von Notoperationen gibt Tabelle 19 den Überblick der univariaten Analyse.

Hierbei fallen die erhöhte Inzidenz für Leberversagen und einer durch Endokarditis verursachten Sepsis in der Studiengruppe auf, die jedoch aufgrund der geringen Gruppengrößen (Leberzirrhose n=5 vs. n=1 und Sepsis n=5 vs. n=1 zuungunsten der Studiengruppe) statistisch nicht ausgewertet wurde.

Tabelle 19: Verteilung von Risikofaktoren für postoperative Blutungen und von Risiko-Scores in der Studien- und Kontrollgruppe

	Studiengruppe		Kontrollgruppe	
APACHE II-Score	23,5	(20-31,7)	26,0	(16-30)
Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, (n)	6	(25%)	7	(29,2%)
Patienten mit Leberzirrhose, (n)	5	(20,8%)	1	(4,2%)
Patienten mit Notoperationen, (n)	5	(20,8%)	7	(29,2%)
Kardiochirurgisch voroperierte Patienten, (n)	3	(12,5%)	8	(33,3%)
Anzahl Sepsis durch Endokarditis, (n)	5	(20,8%)	1	(4,2%)
Anzahl mechanischer kardialer Assistsysteme, (n)	3	(12,5%)	4	(16,8%)

Anzahl der Patienten absolut, in Klammern prozentualer Anteil, APACHE II-Score als Medianwert, in Klammern: 25% und 75% Perzentile

Die Anzahl von drei kardiochirurgisch voroperierten Patienten in der Studiengruppe war gegenüber acht Patienten in der Kontrollgruppe geringer. Ebenso waren in der Kontrollgruppe zwei Patienten mehr, die unter Notfall-Indikation operiert wurden (n=7 vs 5). Die Implantation eines kardialen Assistsystems war in n=4 vs. 3 Patienten erforderlich und n=7 vs. 6 Patienten hatten präoperativ einen Thrombozytenaggregationshemmer eingenommen. Auch bei diesen Parametern wurde die statistische Analyse hinsichtlich eines signifikanten Unterschiedes wegen der zu geringen Gruppengröße unterlassen. Keine Unterschiede bestanden im APACHE-II-Score.

Der Vergleich der Zeiten für die Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ), d.h. vom Beginn der Herz-Lungen-Maschine bis zu ihrem Stillstand, und der Ausklemmzeiten der Aorta, d.h. der Ischämiezeit des Herzens, ergab keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 20).

Tabelle 20: Vergleich der Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ-Zeit) und der Aortenklemmzeit (Ischämiezeit) in der Studien- und Kontrollgruppe

	Kontrollgruppe		Studiengruppe		P
EKZ-Zeit (min)	110	(87 – 142)	123	(77,5 – 157,3)	0,1
Ischämiezeit (min)	61	(48 – 81,5)	67	(39,3 – 103)	0,1

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt; in Klammern: 25% und 75% Perzentile

3.3.5 Thromboembolische Komplikationen

In keiner der beiden Gruppen wurden während des Krankenhausaufenthaltes klinische oder radiologische Hinweise auf thromboembolische Ereignisse nachgewiesen.

3.3.6 Liegedauer und Mortalität

Weder in der Studien- noch in der Kontrollgruppe verstarben Patienten an einer unkontrollierbaren Blutung bzw. im hämorrhagischen Schock. Der Gruppenvergleich ergab keine Unterschiede in der Liegedauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, sowie in der Krankenhaus-Mortalität und der 6-Monats-Überlebensrate (Tabelle 21).

Tabelle 21: Vergleich von Liegedauer, Krankenhausmortalität und 6-Monats-Überlebensrate in der Studien- und Kontrollgruppe.

	Studiengruppe		Kontrollgruppe		p
Intensivstations-Liegedauer, (Tage)	14	(6,5-34,5)	15	(6,0-29,5)	0,9
Krankenhaus-Liegedauer, (Tage)	57	(39,0-86,0)	62,5	(24,0-76,0)	0,9
Krankenhaus-Mortalität, (n)	8/ 24	(33,3%)	8/ 24	(33,3%)	1,0
6-Monats-Überleben, (n)	14/ 24	(58,3%)	10/ 24	(41,7%)	0,5

Ergebnisse sind als Medianwerte dargestellt, in Klammern: 25% und 75% Perzentile bzw. prozentualer Anteil