

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

## Dissertation

Kardiochirurgische Operationen mit hohem Blutungsrisiko:  
Beeinflusst ein Point-of-Care-Gerinnungsmonitoring den  
Drainageblutverlust und den Transfusionsbedarf?

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Ferdinand Lehmann  
aus Rostock

Datum der Promotion: 07.12.2018

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	<b>IV</b>
Zusammenfassung und Abstract	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Blutungen und Transfusionen in der Kardiochirurgie	1
1.1.1 Risikofaktoren für erhöhten perioperativen Blutverlust	1
1.1.2 Risiken durch Transfusionen	1
1.2 Ursachen von Blutungen in der Kardiochirurgie	3
1.2.1 Herz-Lungen-Maschine und ihre Beeinflussung der Gerinnung	3
1.2.2 Medikamentöse Beeinflussung der Gerinnung	5
1.3 Diagnostik von Hämostasestörungen in der Kardiochirurgie	5
1.3.1 Konventionelle Labordiagnostik	6
1.3.2 Point-of-Care-Diagnostik	6
1.4 Therapie von Blutungen in der Kardiochirurgie	7
1.4.1 Symptomatische und kausale Therapie	7
1.4.2 Chirurgische und hämostatische Therapie	7
1.4.3 Blut- und Gerinnungsprodukte - therapeutische Optionen	8
1.4.4 Empirische Blutungstherapie	8
1.4.5 Algorithmus-gesteuerte Therapie	9
1.5 Fragestellung	9
<b>2 Materialien und Methoden</b>	<b>12</b>
2.1 Studiendesign und Zielsetzung	12
2.1.1 Studienkonzept Heart-PoC Studie	12
2.1.2 Patientenrekrutierung und Randomisierung	12
2.1.3 Verblindung	12
2.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.1.5 Abbruchkriterien	13
2.1.6 Patienten-Management	14
2.2 Transfusionsalgorithmen und Gerinnungsmanagement	15
2.2.1 Transfusionsalgorithmen	15
2.2.2 Definition einer transfusionsbedürftigen Blutung	16
2.2.3 Therapeutische Optionen	16
2.3 Verwendete Materialien und Geräte	17
2.3.1 Konventionelle Laborparameter	17
2.3.2 Multiplate®	17
2.3.3 ROTEM®	22

## Inhaltsverzeichnis

2.3.4	Blutgasanalyse . . . . .	25
2.3.5	Aktivierte Gerinnungszeit (ACT) . . . . .	25
2.4	Datenerhebung . . . . .	26
2.4.1	Routinemäßige perioperative Blutentnahmen . . . . .	26
2.4.2	Evaluation des Transfusionserfolgs . . . . .	26
2.4.3	Endpunkte . . . . .	29
2.4.4	Dokumentation . . . . .	30
2.5	Statistische Methoden . . . . .	30
2.5.1	Berechnung der Populationsgröße . . . . .	30
2.5.2	Interimsanalyse . . . . .	30
2.5.3	Verwendete Programme und Berechnungen . . . . .	30
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
3.1	Interimsanalyse und vorzeitiger Abbruch . . . . .	32
3.2	Patientenkollektiv . . . . .	32
3.3	Blutverlust und Transfusionsbedarf . . . . .	32
3.3.1	Blutverlust . . . . .	32
3.3.2	Transfusionsbedarf . . . . .	35
3.4	Konventionelle Laborparameter . . . . .	38
3.4.1	Screening-Parameter . . . . .	38
3.4.2	Hämostaseologische Parameter . . . . .	38
3.5	Weitere Parameter des postoperativen Verlaufs . . . . .	39
3.6	Protokolldeviationen . . . . .	39
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>42</b>
4.1	Interpretation der Ergebnisse . . . . .	42
4.2	Einordnung in Forschungsstand . . . . .	44
4.2.1	Vorhandene Studien . . . . .	44
4.2.2	Vergleich der Ergebnisse . . . . .	45
4.2.3	Vergleich der Patientenkohorten . . . . .	47
4.2.4	Vergleich der Transfusionsprotokolle . . . . .	48
4.2.5	Verblindung . . . . .	51
4.3	Grenzen der eigenen Methode . . . . .	51
4.4	Schlussfolgerung . . . . .	54
4.5	Ausblick . . . . .	54
	Literatur	<b>55</b>
	Appendices	<b>68</b>

## Inhaltsverzeichnis

Erklärung an Eides Statt	<b>72</b>
Tabellarischer Lebenslauf	<b>73</b>
Publikationsliste	<b>75</b>
Danksagung	<b>76</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>ACT</b>	aktivierte Gerinnungszeit (engl. activated clotting time)
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>AU</b>	Aggregationseinheiten (engl. aggregation units)
<b>AUC</b>	Fläche unter der Kurve (engl. area under curve)
<b>aPTT</b>	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
<b>BGA</b>	Blutgasanalyse
<b>BIS</b>	bispektraler Index
<b>BSA</b>	Körperoberfläche (engl. body surface area)
<b>CABG</b>	Koronararterien-Bypass (engl. coronary artery bypass graft)
<b>CFT</b>	Gerinnselfestigkeit (engl. clot formation time)
<b>CLI30</b>	Gerinnselfestigkeit 30 Minuten (engl. clot lysis index after 30 minutes)
<b>CMV</b>	Cytomegalievirus
<b>CRF</b>	Case Report Form
<b>CT</b>	Gerinnungszeit (engl. clotting time)
<b>EF</b>	kardiale Ejektionsfraktion
<b>EK</b>	Erythrozytenkonzentrat
<b>FFP</b>	gefrorenes Frischplasma
<b>HBV</b>	Hepatitis-B-Virus
<b>HCV</b>	Hepatitis-C-Virus
<b>HHV-8</b>	humanem Herpesvirus 8
<b>HIV</b>	humanes Immundefizienzvirus
<b>HLA</b>	humanes Leukozytenantigen
<b>HLM</b>	Herz-Lungen-Maschine
<b>HNA</b>	humanes Neutrophilenantigen
<b>HTLV</b>	humanem T-lymphotropen Virus
<b>IABP</b>	intraarterielle Ballonpumpe
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>ITS</b>	Intensivstation
<b>MAC</b>	minimale alveoläre Konzentration
<b>MCF</b>	maximale Gerinnselfestigkeit (engl. maximum clot firmness)
<b>MCV</b>	mittleres korpuskuläres Volumen
<b>PPSB</b>	Prothrombinkomplex-Präparat
<b>PEEP</b>	positiver endexpiratorischer Druck (engl. positive end-expiratory pressure)
<b>PoC</b>	Point-of-Care
<b>ROTEM</b>	Rotationsthrombelastometrie

<b>SLP</b>	Standardlaborparameter
<b>SOP</b>	Standard Operating Procedure
<b>TACO</b>	transfusionsassoziierte Volumenüberladung (engl. transfusion-associated circulatory overload)
<b>TEG</b>	Thrombelastographie
<b>TF</b>	Gewebefaktor (engl. tissue factor)
<b>TK</b>	Thrombozytenkonzentrat
<b>TPZ</b>	Thromboplastinzeit
<b>TRALI</b>	transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
<b>TRAP</b>	Thrombinrezeptor-agonisierendes Protein
<b>UDPB</b>	universelle Definition für perioperative Blutungen (engl. universal definition of perioperative bleeding)
<b>UFH</b>	unfraktioniertes Heparin
<b>ZVK</b>	zentralvenöser Katheter

# Zusammenfassung

**Hintergrund** Perioperative Blutungen und der einhergehende Transfusionsbedarf stellen wesentliche Ursachen für Morbidität und Mortalität in der Kardiochirurgie dar. Die Ätiologie einer perioperativen Blutung kann vielfältig sein. Zur zeitnahen ätiologischen Einordnung und gezielten Therapieentscheidung stehen seit einigen Jahren verschiedene Point-of-Care-(PoC)-Geräte zur Verfügung. Deren Einsatz, insbesondere im Rahmen von Transfusionsalgorithmen, konnte eine Verringerung von Transfusionsbedarf und Blutverlust bei geringerer Morbidität, Mortalität und Kosten zeigen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Bestätigung dieser Überlegenheit von PoC-basierten Algorithmen gegenüber einer Therapie auf Grundlage von Standardlaborparametern bei kardiochirurgischen Operationen mit hohem Risiko für perioperative Blutungen.

**Methoden** In einer Single-Center randomisiert-kontrollierten Studie wurden 26 Patienten eingeschlossen, die sich kardiochirurgischen Operationen mit hohem Risiko für perioperative Blutungen unterzogen. Die Therapie mit gerinnungsaktiven Produkten außer Erythrozytenkonzentraten erfolgte anhand von Therapiealgorithmen basierend auf Messwerten der PoC- bzw. Zentrallabor-basierten Gerinnungsanalytik. Die Kontrollgruppe wurde mittels eines Protokolls basierend auf Standardlaborparametern behandelt, die Studiengruppe mit einem Algorithmus auf Grundlage von Point-of-Care-Methoden (Multiplate® und ROTEM®). Als primäres Zielkriterium galt der kumulative Drainageblutverlust in 24 h postoperativ, als sekundäre der Verlauf des Drainageblutverlusts, die Menge an nötigen Transfusions- und gerinnungsaktiven Produkten und der Verlauf von Standardgerinnungsparametern. Die peri- und postoperativen Zeitpunkte zur Bestimmung der jeweiligen Gerinnungsparameter waren in beiden Gruppen gleich, ebenso die Definition für eine transfusionsbedürftige Blutung und mögliche Therapieoptionen. Die Erhebung von Drainageblutverlust, Transfusionsbedarf und Gerinnungsparametern erfolgte von Beginn der Narkoseeinleitung bis mindestens 24 h postoperativ. Alle behandelnden Ärzte waren für die Ergebnisse der Gerinnungstests verblindet, die für nicht für den Transfusionsalgorithmus der Gruppe ihres jeweiligen Patienten relevant waren. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe von nicht-parametrischen Tests für unabhängige Stichproben.

**Ergebnisse** Der perioperative Drainageblutverlust betrug in der Kontrollgruppe 360 ml (Interquartilbereich 299-599 ml) und in der Studiengruppe 380 ml (Interquartilbereich 310-590 ml) nach 24 h ( $p = 0,77$ ,  $r = 0,0602$ ). Des Weiteren unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant hinsichtlich präoperativer Patientencharakteristika, Transfusionsbedarf, dem Verlauf der Standardgerinnungsparameter oder dem Outcome.

**Schlussfolgerung** Eine Verringerung von Drainageblutverlust und Transfusionsbedarf bzw. eine Veränderung des Verlaufs von Standardgerinnungsparametern konnte mit einem PoC-Protokoll im Vergleich mit einem Standard-Algorithmus nicht gezeigt werden.



## Abstract

**Background** Perioperative bleeding and the subsequent requirements for transfusion are considered to be major risk factors for morbidity and mortality in adult cardiac surgery. The etiology of perioperative bleeding can be difficult to identify and often remains unclear. In order to deliver prompt diagnostics and goal-directed therapy, several point-of-care devices are available. Their use, especially in the frame of transfusion-algorithms, has shown a reduction of blood loss, transfusion requirements, morbidity, mortality and cost. The aim of this study is to confirm the superiority of PoC-based transfusion-algorithms compared to therapy based on standard coagulation parameters in the context of adult cardiac surgery with high risk for perioperative bleeding.

**Methods** In a single-center randomized-controlled trial we included 26 patients undergoing cardiac surgery procedures with a high risk for excessive perioperative bleeding. The management of coagulation-active products except packed red blood cells was based on two newly designed algorithms, one that used conventional coagulation-tests measured a central laboratory, while the other used point-of-care results of Multiplate® and ROTEM®. Primary end point was the cumulative chest tube blood loss in 24 hours postoperatively, secondary end points were the chest tube blood loss over the time course, the use of transfusions or coagulation products and the results of standard coagulation parameters over the time course. Both groups had diagnostics performed at identical time points with equal definitions of bleeding and the same therapeutical options peri- and postoperatively. Blood loss from chest drainage, transfusion requirements and parameters of hemostasis were recorded from the induction of anaesthesia until at least 24 h postoperatively. In all patients, attending physicians were blinded to the results of coagulation-tests irrelevant to the patient's study group's transfusion algorithm. For data analysis, non-parametrical tests for independent samples were used.

**Results** Perioperative chest tube output after 24 h did not differ with a median of 360 ml (interquartile range 299-599 ml) in the conventional group and 380 ml (interquartile range 310-590 ml) in the point-of-care group ( $p = 0,77$ ,  $r = 0,0602$ ). Further, there were no differences between the groups in terms of basic patient characteristics, transfusion requirements, coagulation test results or outcome.

**Conclusion** In this trial we could neither show a reduction of perioperative blood loss or transfusion requirements nor differences in coagulation test results comparing two algorithms based on conventional coagulation testing or point-of-care measurements.

# 1. Einleitung

## 1.1. Blutungen und Transfusionen in der Kardiochirurgie

Die peri- und postoperative Blutung, insbesondere exzessive Blutungen mit der Notwendigkeit zur operativen Reexploration, und der einhergehende Transfusionsbedarf stellen wesentliche Ursachen für Morbidität und Mortalität bei kardiochirurgischen Eingriffen dar [1–5].

Insgesamt werden weltweit je nach Blutprodukt bis zu über 20 % der Transfusionen in der Kardiochirurgie eingesetzt [6, 7]. Dabei wird bei mehr als 50 % der Patienten keine Transfusion im perioperativen Verlauf nötig, jedoch erhalten 15-20 % der Patienten über 80 % der Transfusionen [8].

### 1.1.1. Risikofaktoren für erhöhten perioperativen Blutverlust

Die bedeutsamsten Risikofaktoren für das Auftreten von perioperativen Blutungen und die Notwendigkeit von Transfusionen in der Kardiochirurgie sind die Dringlichkeit der Operation, die Komplexität des Eingriffs und die einhergehende prolongierte Perfusionszeit an der Herz-Lungen-Maschine (HLM), außerdem das Alter des Patienten und nicht-kardiale chronische Vorerkrankungen, präoperative Anämie bzw. geringes mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) und die gerinnungsinhibierende Vormedikation [2, 7, 9–11]. Zusätzlich konnte in den USA ein Einfluss der geographische Lage, der Größe und des akademischen Status des Krankenhauses auf das Risiko einer Blutung und Transfusionsbedarf gezeigt werden. Dabei lag das Risiko am höchsten bei akademischen Krankenhäusern, einer Lage im zentralen Südwesten der USA und geringer Größe des Zentrums [12]. Auch die interinstitutionelle Varianz des Transfusionsbedarf ist beträchtlich [13].

### 1.1.2. Risiken durch Transfusionen

Viele Studien haben suggeriert, dass Transfusionen von allogenen Blutprodukten nach kardiochirurgischen Operationen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen [1, 5, 10, 14–20]. Die am häufigsten berichteten transfusionsassoziierten Ereignisse sind dabei die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI), transfusionsassoziierte Volumenüberladung (engl. transfusion-associated circulatory overload, TACO) und hämolytische Transfusionsreaktionen, darüber hinaus allergische Reaktionen und bakterielle Infektionen, seltener virale Infektionen mit vor allem dem Cytomegalievirus (CMV), Hepatitis-C-Virus (HCV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) [4, 21–24].

## 1.1 Blutungen und Transfusionen in der Kardiochirurgie

**TRALI** Eine spezifische Komplikation von Transfusionen ist das TRALI. Dabei werden Antikörper des Spenders übertragen, welche gegen humanes Leukozytenantigen (HLA)-I und humanes Neutrophilenantigen (HNA) des Empfängers gerichtet sind und letztlich zu einer vaskulär-pulmonalen Entzündung mit folgendem nicht-kardialen Lungenödem führen [21, 22]. Mit Einführung der Leukozytendepletion ist die Wahrscheinlichkeit für ein TRALI deutlich zurückgegangen auf eine Inzidenz von ca. einem Fall auf 12.000 Transfusionen [25]. Im kardiochirurgischen Setting wird ein Auftreten in bis zu 2,4 % der transfundierten Patienten berichtet [26]. Trotz der Inzidenzreduktion stellt das TRALI immer noch eine häufige fatale transfusionsassoziierte Komplikation und Todesursache dar mit einer Mortalität zwischen 5 % und 47 %, je nach Studie und Komorbiditäten der Patienten [21, 24, 26, 27].

**TACO** Ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild mit anderer Pathophysiologie ist das TACO. Patienten mit einem TACO entwickeln nach Transfusion ein hydrostatisches Lungenödem mit einer Mortalität von bis zu 5-15 % [21, 28, 29].

**Hämolytische Reaktionen** Hämolytische Reaktionen vom Soforttyp oder verzögertem Typ treten mit einer Wahrscheinlichkeit von  $1 : 10^4$  bis  $< 1 : 10^5$  auf. Einen tödlichen Ausgang nehmen diese dabei in ca.  $1 : 10^5$  bis  $< 1 : 10^6$  der Fälle [30]. Die Ursachen sind dabei meist inkompatible Fehltransfusionen, Kreuzproben-negative Blutgruppenantigene oder weitere immunologische Prozesse, wobei nicht-AB0-Inkompatibilitäten insgesamt häufiger auftreten als AB0-Inkompatibilitäten [29, 30].

**Allergische Reaktionen** Auch allergische Reaktionen durch IgE-Antikörper im Empfängerserum können bei Transfusionen auftreten und stellen mit bis zu 0,5 % zwar eine häufige, jedoch nur selten schwere und relevante unerwünschte Nebenwirkung dar [30].

**Infektionen** Die aktuell häufigste Transmission von Erregern durch Transfusionen sind in Folge von bakterieller Kontamination von Thrombozytenkonzentraten [21]. Die Übertragung von Erregern wie HBV, HCV, CMV und HIV mittels Blutkomponenten ist durch umfassende Screeningmaßnahmen der Spender und Blutprodukte deutlich gesunken. Momentan bewegen sich die Wahrscheinlichkeiten im Rahmen von  $1 : 10^5$  bis  $< 1 : 10^6$  [30–32]. Jedoch ist auch die Übertragung von Erregern von Malaria, humanem Herpesvirus 8 (HHV-8), West-Nil-Virus, humanem T-lymphotropen Virus (HTLV) und ggf. sogar Varianten von Creutzfeld-Jakob-Krankheit-Prionen mittels Transfusionen möglich und wird diskutiert [23]. Die aktuelle Zika-Virus-Epidemie und die mögliche Übertragung per Spenderblut führte bereits zum Screening der Blutkonserven in einigen Ländern, bislang jedoch nicht in Deutschland [33, 34].

## 1.2 Ursachen von Blutungen in der Kardiochirurgie

**Morbidität, Mortalität und Outcome** Transfusionen sind mit dem Auftreten von postoperativen Infektionen (u.a. Sepsis, Wundinfektion, Pneumonie) durch ihre dosisabhängige immunsuppressive Wirkung oder bakterielle Kontamination assoziiert [4, 14, 35–37]. Auch das Auftreten von postoperativen Schlaganfällen, Vorhofflimmern, Herzstillstand, akutem Nierenversagen, verlängertem Beatmungswaning und Multiorganversagen wird nach Transfusion wahrscheinlicher. Ebenso nimmt die Gesamtmorbidität [1, 10] und Mortalität zu [1, 10, 15–20].

Des Weiteren ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in der Folge mit einer geringeren gesundheitsassoziierten Lebensqualität [17], längerem Krankenhausaufenthalt [10] und höheren Kosten assoziiert [1].

Die Ergebnisse der zitierten Literatur zeigen, dass die Transfusion von Blutprodukten mit Komplikationen nach kardiochirurgischen Operationen verbunden sein kann, so dass ein Ziel der perioperativen Behandlung kardiochirurgischer Patienten die fremdblutsparende Therapie sein sollte, insofern diese durch perioperative Gerinnungsstörungen bzw. Blutungen verursacht sind.

### 1.2. Ursachen von Blutungen in der Kardiochirurgie

Eine ätiologische Einordnung einer akuten Blutung kann problematisch sein, da neben möglichen chirurgischen Ursachen wie Insuffizienz von Naht und Anastomosen auch insbesondere nicht-chirurgische Störungen der Hämostase häufig und vielfältig sind. Neben der erwünschten ambulanten bzw. perioperativen medikamentösen Inhibition der Hämostase und weiterer Beeinträchtigung durch die HLM und ggf. die Operation selbst, können viele akute (bspw. Sepsis), chronische (bspw. Leberzirrhose) oder hereditäre (bspw. Willebrand-Jürgens-Syndrom) Erkrankungen Einfluss auf die Gerinnung nehmen [7, 11, 38–43].

#### 1.2.1. Herz-Lungen-Maschine und ihre Beeinflussung der Gerinnung

Bereits seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts kommen bei kardiochirurgischen Eingriffen Herz-Lungen-Maschinen zum Einsatz [44, 45]. Weitere geschichtliche Hintergründe sind in der Box „Geschichte der Herz-Lungen-Maschine“ beschrieben.

### Geschichte der Herz-Lungen-Maschine

Nach den ersten erfolgreichen Operationen am schlagenden Herzen in den 1940er Jahren und wurde an verschiedenen amerikanischen Zentren an der Entwicklung einer HLM gearbeitet [45–48]. Von den essentiellen drei Anforderungen an die Verwendung einer Maschine (reversible Antikoagulation, regulierbares Pumpsystem, Gasaustausch) konnten bereits zwei erfüllt werden: Heparin und Protamin waren verfügbar und Pumpsysteme konnten aus der Landwirtschaft adaptiert werden. Einzig die künstliche Oxygenierung benötigte weitere intensive Forschungsarbeit [45]. Nach einigen Jahren und vielen Fehlschläge führte John Heysham Gibbon am 6. Mai 1953 die erste erfolgreiche extrakorporale Zirkulation an einem Menschen durch. Er verschloss einen Ventrikel-Septum-Defekt bei einer damals 18-jährigen Frau, die mittlerweile über 60 Jahre alt ist [49, 50]. Als im Jahr 1955 der erste günstige und sichere Blasenoxxygenator entwickelt und im Folgejahr der erste Membranoxygenator erprobt wurde, begann die internationale Verbreitung und Anwendung von Herz-Lungen-Maschinen [45, 51].

Durch die extrakorporale Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Elimination des Bluts bei Übernahme der kardialen Pumpfunktion durch die Maschine ist der Arrest des Herzens (Kardioplegie) für die Zeit der Operation möglich. Da die Gerinnung angesichts des großen operativen Traumas und der Fremdoberfläche der Maschine überschießend reagiert, wird sie durch unfraktioniertes Heparin (UFH) so weit blockiert, dass eine Verwendung der Maschine ohne Thrombenbildung möglich wird (s.u.) [45]. Das venöse Blut wird mittels einer Kanüle aus dem rechten Vorhof bzw. der Hohlvene der Maschine zugeführt, um nach dem Gasaustausch am Membranoxygenator mittels eines Pumpsystems über eine weitere Kanüle in der Aorta dem Körper zurückgeführt zu werden. Dabei wird mit einer proximalen Klemme verhindert, dass Blut retrograd in die Koronargefäße, Herz und Lunge fließt. Der Aufbau einer HLM ist in der Abbildung 1 schematisch dargestellt. Für weiterführende Informationen zum Aufbau und Funktionsweise der Herz-Lungen-Maschine ist auf die Literatur verwiesen [52, 53].

Vor allem folgende Mechanismen stören bei Verwendung einer HLM die Blutgerinnung mit resultierendem erhöhten Blutungsrisiko [11]:

- künstliche Oberfläche der HLM mit resultierender Gerinnungsaktivierung und –inhibition [39, 40, 55, 56]
- hochdosierte Antikoagulation und deren Antagonisierung [57–61]
- mechanische Schädigung und Verbrauch von Thrombozyten [62–64]
- Hämodilution [65, 66]
- ggf. Hypothermie [67–70]

## 1.3 Diagnostik von Hämostasestörungen in der Kardiochirurgie

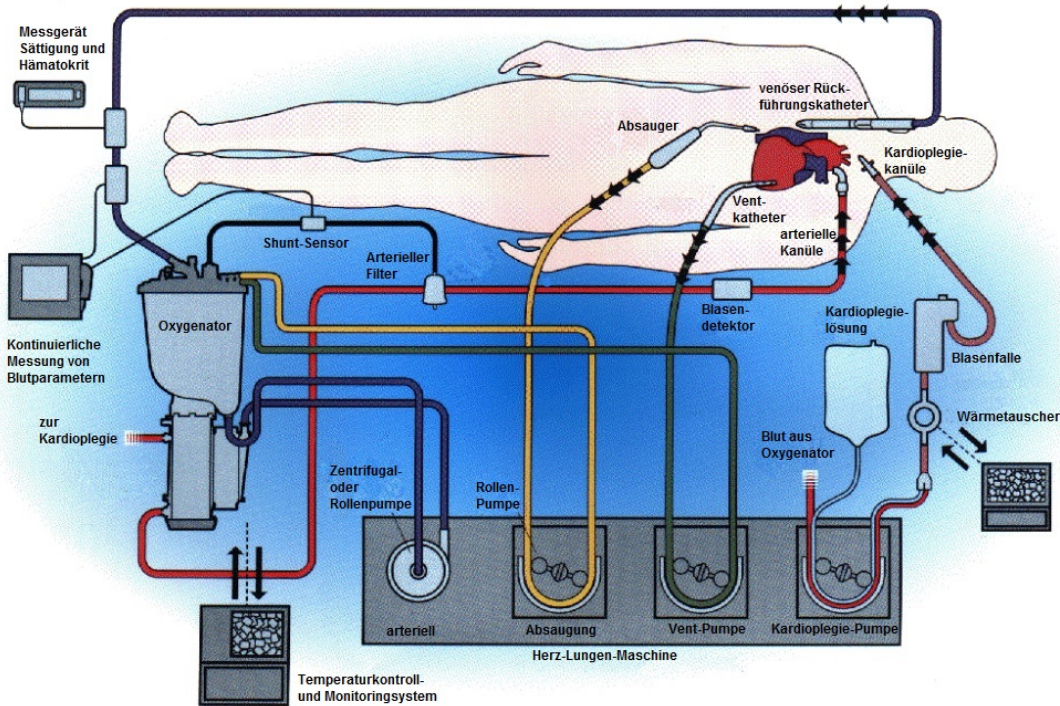


Abbildung 1: Schema des Aufbaus einer Herz-Lungen-Maschine nach [54]

### 1.2.2. Medikamentöse Beeinflussung der Gerinnung

Verschiedene im Kontext von kardiochirurgischen Operationen verwendete Medikamente alternieren die Gerinnung und können zu erhöhtem perioperativen Blutverlust führen. Dazu gehören:

- Thrombozytenaggregationshemmer, vor allem im Rahmen der Akut- oder Dauertherapie nach akutem Koronarsyndrom wie Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor [11, 71, 72]
- orale Antikoagulanzen Phenprocoumon, Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban und Edoxaban zur ambulanten Dauertherapie von z.B. Vorhofflimmern, Thrombosen u.a. [71]
- parenterale Antikoagulanzen, die meist zum perioperativen Bridging eingesetzt werden wie Heparine, Heparinoide u.a. [73]
- intraoperative Gabe von unfraktioniertem Heparin [57, 58]
- eine Vielzahl weiterer Medikamente wie Protamin [59–61] und selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer [74].

## 1.3. Diagnostik von Hämostasestörungen in der Kardiochirurgie

Für die adäquate und gezielte Therapie einer perioperativen Blutung ist eine zeitnahe und aussagekräftige Diagnostik, bestenfalls inklusive ätiologischer Einordnung der Ursache

## 1.3 Diagnostik von Hämostasestörungen in der Kardiochirurgie

der Gerinnungsstörung, nötig. Dazu stehen neben konventionellen Laborparametern und empirischer Einschätzung seit einigen Jahren auch immer mehr patientennahe Methoden zur Verfügung, die eine schnellere und funktionsorientierte Diagnostik der Gerinnung anbieten, die eine rasche Therapieentscheidung ermöglichen sollen [75–84].

### 1.3.1. Konventionelle Labordiagnostik

Konventionelle Labordiagnostik benötigt den zeitaufwendigen Zwischenschritt des Versands von Blutproben in ein zentrales Labor. Die Bestimmung von Standardlaborparametern (SLP) wie Thromboplastinzeit (TPZ) bzw. International Normalized Ratio (INR), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen und Thrombozytenzahl dauert meist zwischen 30 und 60 Minuten, teils sogar länger [85]. Des Weiteren können sie als quantitative Parameter zwar gewisse Hämostasestörungen aufdecken, bilden allerdings viele Aspekte typischer Koagulopathien im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen wie Thrombozytenfunktionsstörungen oder Hyperfibrinolyse nicht ab [86].

### 1.3.2. Point-of-Care-Diagnostik

Um bei akutem Handlungsbedarf infolge größerer Blutungen Verzögerungen bis zum gezielten Therapiebeginn möglichst gering zu halten, stehen seit einigen Jahren Messgeräte zur patientennahen Point-of-Care (PoC)-Gerinnungsdiagnostik zur Verfügung. Sie ermöglichen eine umfassende Beurteilung von primärer und sekundärer Hämostase, woraus sich gezielte Behandlungsoptionen ableiten lassen [87].

Neben der bereits seit den 1970ern zur Kontrolle der Heparinisierung bei kardiochirurgischen Eingriffen mit Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine genutzten Messung der aktivierten Gerinnungszeit (engl. activated clotting time, ACT), stehen heute durch Verwendung neuerer Testverfahren wie der Impedanzaggregometrie im Multiplate®-Testsystem und der Rotationsthrombelastometrie im ROTEM®-Messgerät weitere Testsysteme zur Verfügung [88]. Dadurch können bereits nach weniger als 10 Minuten Aussagen über die Gerinnungssituation gemacht werden [85].

In der hier beschriebenen Studie wurden die PoC-Systeme Multiplate® und ROTEM® eingesetzt, deren Messergebnisse in den Therapiealgorithmus der Studie einfließen.

**Multiplate®** Mit dem Multiplate®-Testsystem existiert eine auf dem Prinzip der Impedanzaggregometrie basierende Möglichkeit zur patientennahen Messung der Thrombozytenfunktion und Identifikation von Medikamenten-induzierten Thrombozytenfunktionsstörungen im Vollblut [89]. Weitere technische Details finden sich im Kapitel „Materialien und Methoden“. Dieses Verfahren wurde bereits in verschiedenen Studien und Protokollen in der Kardiochirurgie erprobt [77, 79, 90].

## 1.4 Therapie von Blutungen in der Kardiochirurgie

**ROTEM®** Mit dem ROTEM®-Messgerät wird im Gegensatz zum Multiplate®-System vor allem die sekundäre bzw. plasmatische Hämostase patientennah untersucht. Die Messung basiert auf dem Prinzip der Thrombelastometrie (TEM), einer Weiterentwicklung der Thrombelastographie (TEG) [91]. Weitere technische Details finden sich im Kapitel „Materialien und Methoden“. Auch ROTEM® wurde bereits in verschiedenen Studien und Untersuchungen in der Kardiochirurgie erfolgreich erprobt [77, 79, 83, 92, 93].

### 1.4. Therapie von Blutungen in der Kardiochirurgie

#### 1.4.1. Symptomatische und kausale Therapie

Die universelle Definition für perioperative Blutungen (engl. universal definition of perioperative bleeding, UDPB) stellt ein rationales Instrument zur Einschätzung des Umfangs einer Blutung und angemessener therapeutischer Maßnahmen auf Grundlage des Drainageblutverlusts binnen 12 h postoperativ dar [94]. Bei geringeren Mengen von Drainageblutverlust (entsprechend UDPB Klasse 0 bis 1, < 800 ml) ist, je nach Verlauf der Hämoglobin-Konzentration, gegebenenfalls eine symptomatische Therapie mit Erythrozytenkonzentraten nötig, angepasst an jeweilige Empfehlungen zur Indikationsstellung [95].

Größere Blutverluste erfordern eine kausale Therapie mit chirurgischen und/oder hämostatischen Maßnahmen.

#### 1.4.2. Chirurgische und hämostatische Therapie

Die Therapie von größeren perioperativen Blutungen, entsprechend UDPB Klasse 2 oder höher (> 800 ml), erfordert den Einsatz von erweiterten chirurgischen Maßnahmen zur Blutstillung [94].

Während und nach dem Abgang von der HLM erfolgt die chirurgische Blutstillung. Je nach Umfang genügt eine lokale chirurgische Hämostase bis hin zu einer offenen Wundbehandlung mit sekundärem Wundverschluss bei schwerer, unkontrollierter Blutungsneigung. Schwere transfusionspflichtige postoperative Blutungen oder eine Perikardtampnade können gegebenenfalls eine chirurgische Reexploration nötig machen (ab UDPB Klasse 3) [94].

Bei diffuser Blutung aus dem Operationsfeld oder vermehrtem postoperativen Drainageblutverlust (ab UDPB Klasse 2) kann eine Behandlung mit Transfusionen oder Gerinnungsprodukten nötig werden bis hin zur Massivtransfusion (UDPB Klasse 4). Ziel ist dabei die Aufrechterhaltung des Hämostasepotenzials, um eine Blutgerinnung und damit Blutstillung zu ermöglichen. Dazu stehen verschiedene therapeutische Optionen zur Verfügung.



### 1.4.3. Blut- und Gerinnungsprodukte - therapeutische Optionen

**Allogene Blutprodukte** Unter allogenen Blutprodukten versteht man heute die Einzelkomponenten einer Vollblutspende, die zur Therapie eines anderen humanen Individuum als dem Empfänger genutzt werden. Dazu stehen Erythrozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma und Thrombozytenkonzentrate zur Verfügung [30].

**Gerinnungsfaktorkonzentrate** In den letzten Jahren wurden zunehmend auch Gerinnungsfaktorkonzentrate zur Therapie von Blutungen eingesetzt [77, 79, 84]. Deren Vorteil ist der hochdosierte Ersatz von Gerinnungsfaktoren (Einzelfaktoren oder kombinierte Faktorentherapie) bei einhergehender geringerer Hämodilution im Vergleich zur Gabe von therapeutischem Plasma, ferner die teils gezieltere Therapie bei Mangel von einzelnen Gerinnungsfaktoren [77, 79, 84]. Typische Produkte sind Prothrombinkomplex-Präparat (PPSB), Fibrinogen-Konzentrate und Faktor VIII-Konzentrate.

**Weitere medikamentöse Optionen** Neben den genannten bestehen noch weitere Optionen zur Therapie einer Blutung im Rahmen von kardiochirurgischen Operationen:

- Desmopressin (erhöht von-Willebrand-Faktor-Freisetzung aus Endothelzellen) [96]
- Tranexamsäure (Antifibrinolytikum; Verhinderung der Fibrinolyse durch Plasminogen) [97, 98]
- Vitamin K (Erhöhung der hepatischen Produktion der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonist) [99]
- Protamin (Antagonisierung von vor allem unfraktioniertem, jedoch partiell auch niedermolekularem Heparin, s.o.).

### 1.4.4. Empirische Blutungstherapie

Eine zentrale Problematik in der Nutzung konventioneller Gerinnungsparameter bei perioperativen Blutungen ist der Zeitbedarf der Messungen und der Verfügbarkeit für den behandelnden Arzt (sogenannte „turn around-Zeit“) bei resultierender Verzögerung einer adäquaten Therapie [85]. Außerdem werden wichtige Koagulopathien wie exzessive Fibrinolyse, Thrombozytenfunktionstörungen oder Einzelfaktormangel nicht erfasst [84, 86]. Daher kann es für die behandelnden Ärzte notwendig werden, die klinische Einschätzung der Blutungsschwere als Grundlage für die Auswahl der Therapie zu verwenden. Diese empirische Blutungstherapie ohne Transfusionstrigger oder Protokolle kann Fehler in der Auswahl, wie auch in der Menge der nötigen Transfusionen verursachen und den Patienten gefährden, sowohl durch Fehltherapie, wie auch durch Unter- oder Übertherapie [75, 100, 101]. Gerade die Therapie mit gefrorenem Frischplasma scheint mit bis zu 50 % unangemessenen Transfusionen eine Algorithussteuerung zu benötigen [102, 103].

### 1.4.5. Algorithmus-gesteuerte Therapie

In verschiedenen Studien konnte durch eine Algorithmus-gesteuerte Blutungstherapie in der Kardiochirurgie eine Reduktion von sowohl Blutungs- und Transfusionsmengen, wie auch von Morbidität, Mortalität und Kosten erreicht werden (vgl. Tabelle 1) [1, 76–83, 104, 105].

In der frühesten Arbeit aus dem Jahr 1994 zeigten Despotis et al. [75] eine Reduktion des Transfusionsbedarfs durch einen PoC-basierten Transfusionsalgorithmus basierend auf patientennah bestimmten konventionellen Laborparameter wie aPTT, TPZ und Thrombozytenzahl, die jedoch wichtige Ursachen der perioperativen Blutung in der Kardiochirurgie nicht erfassten [86].

In den Folgejahren wurde in verschiedenen weiteren Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven und Ansätzen der patientennahen und gerinnungsfunktionsorientierten Diagnostik das Transfusionsregime mittels Protokollen untersucht. [76–83]

Es konnte, je nach Studie, eine Reduktion von sowohl Blutungs- und Transfusionsmengen, wie auch von Morbidität, Mortalität und Kosten erreicht werden, jedoch kein Zielparame-ter in allen Studien gemeinsam (vgl. Tabelle 1, Spalte „relevante Ergebnisse“).

## 1.5. Fragestellung

**Zusammenfassung Stand der Wissenschaft** Die Reduktion der Blutungs- und Transfusionsmenge bei kardiochirurgischen Niedrig- und Hochrisiko-Operationen durch Implementierung eines PoC-Algorithmus konnte bereits in vorangegangenen Studien gezeigt werden. Dabei verwendeten nur einige einen randomisiert-kontrollierten Ansatz. Des Weiteren wurden nur in den Arbeiten von Shore-Lesserson et al. (nur intraoperativ) [80] und Weber et al. (post- und intraoperativ) [77] kontrollierte und begründete Standardarme als Kontrollgruppe eingesetzt. Außerdem sind die Studien im Design, den Studienkohorten und den verwendeten PoC-Messgeräten insgesamt recht inhomogen, weshalb eine Bestätigung der bisherigen Ergebnisse fehlt. Offen bleibt somit, ob sich die Überlegenheit eines PoC-Algorithmus reproduzieren lässt beim Vergleich zweier strenger und expliziter Transfusionsprotokolle, basierend auf PoC-Gerinnungswerten bzw. auf Standardlaborparametern in einer Störgrößen-armen Kohorte. Dies erscheint insbesondere bei kardiochirurgischen Eingriffen mit erhöhtem Blutungs- und somit Transfusionsrisiko relevant (nach [106]).

**Fragestellung** Ist ein PoC-basierter Behandlungsalgorithmus einer perioperativen Blutung einem Algorithmus basierend auf SLP überlegen? Diese Fragestellung wird prospektiv-randomisiert bei Operationen mit einem hohen postoperativen Blutungsrisiko und an Patienten ohne vorbestehende Erkrankungen des Gerinnungssystems untersucht.

## 1.5 Fragestellung

Tabelle 1: retrospektive/prospektive kardiochirurgische Studien mit Transfusionsalgorithmus basierend auf PoC-Messwerten

	Design	verwendete PoC-Geräte	kardiochirurgische Prozeduren	Indikation Transfusion	Drainageblutverlust	relevante Ergebnisse
Shore-Lesserson et al. 1999	RCT, 2 Protokolle, SLP (n=52) vs. PoC/SLP (n=53), intraoperativ	TEG	Einzel- oder Mehrfachklappeneingriffe, Kombinationseingriffe, Re-Operationen, Ersatz thorakale Aorta	Blutung >100 ml in 3 min oder keine sichtbaren Gerinnsel	SLP vs. PoC 6h: 469 vs. 362 ml 24h: 901 ml vs. 702 ml	Reduktion postoperative Inzidenz Transfusion, Gerinnungsprodukte, FFP, Reduktion FFP-Volumen, Inzidenz TK insgesamt reduziert
Royston et al. 2001	RCT mit vorangegangener SLP-Plotgruppe, PoC (n=30) vs. CDT (n=30), SLP n=60, intra- und postoperativ	TEG	CABG, Einzel- oder Mehrfachklappeneingriffe, Herztransplantationen, Ross-Operationen, Kombinationseingriffe	pathologische TEG-Ergebnisse (PoC), Einschätzung Kliniker (CDT)	CDT vs. PoC 12 h: 470 ml vs. 390 ml (Median)	Reduktion Transfusionsinzidenz/TK/FFP in PoC-Gruppe
Nuttall et al. 2001	RCT, CDT (n=51) vs. PoC/SLP (n=41), intraoperativ	TEG, CoaguChek Plus	elektive kardiochirurgische Eingriffe	Intraoperative Sickerblutung ohne sichtbare Gerinnsel	CDT vs. PoC/SLP 4 h: 360 ml vs. 280 ml 12 h: 670 ml vs. 420 ml 24 h: 850 ml vs. 590 ml	Reduktion intraoperative Menge FFP und TK, Reduktion Inzidenz Reexploration
Avidan et al. 2004	RCT plus historische CDT-Gruppe, PoC-Algorithmus (n=51) vs. SLP-Algorithmus (n=51), CDT-Gruppe (n=108), intra- und postoperativ	HEPCON (für Management Heparin/Protamin intraoperativ), PFA-100, TEG	elektive CABG ohne gerinnungsalternierende Medikation für 72 h	postoperative Blutung > 100 ml/h	CDT vs. SLP vs. PoC 24 h: 810 ml vs. 850 ml vs. 755 ml	Reduktion Menge EK/TK/FFP in SLP/PoC-Gruppen gegen CDT, kein Unterschied zwischen SLP und PoC
Ak et al. 2009	RCT, CDT (n=110) vs. PoC-Algorithmus (n=114), intra- und postoperativ	TEG, Chronolog Lumi Aggregometer	elektive CABG	Sickerblutung oder Fehlen von sichtbaren Gerinnseln plus pathologische Gerinnungswerte, postoperative Definition nicht genau beschrieben	CDT vs. PoC 12 h: 591,4 ml vs. 480,5 ml (Mittelwert)	Reduktion mediane Menge FFP/TK/ Tranexamsäure und Gesamttransfusion in PoC-Gruppe, Outcome/EK unverändert
Westbrook et al. 2009	RCT, CDT (n=37) vs. PoC (n=32), intra- und postoperativ	TEG, Platelet Mapping®	alle außer Lungentransplantationen	> 60 ml Drainageverlust in 30 min nach Protamin-Gabe, bei > 60 ml auf ITS erneute PoC Kontrolle, Transfusion bis < 100 ml/h	CDT vs. PoC 12 h: 960 ml vs. 875 ml (Mediane)	Gesamtreduktion von Transfusionen um 52 %, Reduktion EK-Menge von 33 auf 14 U und Cryoprecipitate von 20 auf 0 U
Görflinger et al. 2011	Retrospektive Analyse zweier Kohorten vor (n=1718) und nach (n=2147) Implementierung PoC-Algorithmus, nur intraoperativ	Multiplate®, ROTEM®	alle	intraoperative diffuse Blutung	nicht angegeben	Reduktion Inzidenz Transfusion, Reduktion Inzidenz und Menge EK/FFP, Anstieg Inzidenz und Menge TK/Fibrinogen/PPSB, Reduktion Reexploration/Massivtransfusion/Thrombotisch-thrombolytische AE
Weber et al. 2012	RCT, SLP (n=50) vs. PoC (n=50), intra- und postoperativ vorzeitiger Abbruch nach positiver Interimsanalyse	Multiplate®, ROTEM®	elektive Hochrisiko-Operationen	Diffuse intraoperative Blutung oder > 250 ml/h oder > 50 ml/10min	SLP vs. PoC 6h: 600 ml vs. 338 ml 12 h: 800 ml vs. 425 ml 24 h: 900 ml vs. 600 ml (Mediane)	Verringerung Menge und Rate EK/FFP/rFVIIa, TK-Menge, Beatmungsdauer, LoS, Kosten, AE-Anzahl, 6-Monate-Mortalität
Karkouti et al. 2015	Retrospektive Analyse zweier Kohorten vor (n=1311) und nach (n=1169) Implementierung PoC-Algorithmus, nur intraoperativ	ROTEM®, Plateletworks®	alle	ohne Algorithmus: nicht näher spezifizierte Blutung, Thrombozyten > 50 /ml mit Algorithmus: Gewicht eines Schwamms im Operationsfeld > 60 g nach 5 min	ohne vs. mit Algorithmus 24 h: 450 ml vs. 440 ml	Reduktion Inzidenz der Transfusion von EK/FFP/TK/rFVIIa, Reexplorationsrate

Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) Text gedruckt. AE - adverse events, CABG - Koronararterien-Bypass (engl. coronary artery bypass graft), CDT - klinisch gesteuerte Transfusion (engl. clinician-directed transfusion), EK - Erythrozytenkonzentrat, FFP - gefrorenes Frischplasma, LoS - Krankenhausverweildauer (engl. length of stay), PoC - Point-of-Care, rF.VIIa - rekombinanter Faktor VIIa, RCT - randomisierte kontrollierte Studie, SLP - Standardlaborparameter, TEG - Thrombelastograph, TK - Thrombozytenkonzentrat

## 1.5 Fragestellung

**Hypothesen** Durch ein PoC-basiertes Transfusionsprotokoll kann im Vergleich mit einem auf Standardlaborparametern basierendem Protokoll eine Reduktion von:

1. Drainageblutverlust nach 24 h postoperativ (primärer Zielparameter)
2. Drainageblutverlust im Verlauf nach 6 h und 12 h (sekundärer Zielparameter)
3. Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentrat (EK), gefrorenes Frischplasma (FFP) und Thrombozytenkonzentrat (TK) innerhalb von 24 h postoperativ (sekundärer Zielparameter) erreicht werden .

Als weitere sekundäre Zielparameter werden der Verlauf der SLP Thrombozytenzahl, aPTT, TPZ, Fibrinogen-Konzentration, Faktor XIII und ACT zu den Zeitpunkten 1 h, 6 h und 24 h postoperativ unter der Annahme beobachtet, dass sich dieser durch die Anwendung des PoC-basierten Transfusionsprotokolls verändert.

## **2. Materialien und Methoden**

### **2.1. Studiendesign und Zielsetzung**

#### **2.1.1. Studienkonzept Heart-PoC Studie**

Zur Evaluation der möglichen Reduktion von primär Drainageverlust, sekundär Transfusionsbedarf und des SLP-Verlaufs, sollten im hier betrachteten Hochrisiko-Arm der Heart-PoC-Studie (kurz für Algorithmus-gesteuerte Transfusion in der Kardiochirurgie zur Reduktion des Drainageblutverlusts; EK-Nr.: EA1/263/10, NCT01402739, Monozentrische prospektive randomisierte Pilotstudie) nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung 58 Patienten der Klinik für Kardiochirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, eingeschlossen werden.

In der Studiengruppe wurde die Transfusion von Gerinnungsprodukten anhand eines Studienprotokolls gesteuert, welches auf den peri- und postoperativ erhobenen Werten von ROTEM® und Multiplate® basierte. Hingegen wurden in der Kontrollgruppe erhöhte Drainageblutverluste mit einem Protokoll nach SLP, das heißt mittels eines Transfusionsalgorithmus ohne PoC-Monitoring, behandelt.

Die Studie wurde unter Beachtung der Deklaration von Helsinki [107] und den Anforderungen zur good clinical practice [108] durchgeführt.

#### **2.1.2. Patientenrekrutierung und Randomisierung**

Das Screening und die Rekrutierung der Patientenkohorte wurde in der Klinik für Kardiochirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, durchgeführt. Zur Überprüfung des Erfüllens der Studienkriterien wurden Arztbriefe mit Voruntersuchungen, Anamnese sowie biometrische und laborchemische Untersuchungen bei Aufnahme verwendet. Bei passenden Kriterien wurden geeignete Patienten mündlich und schriftlich über die Studie und alle studienbezogenen Maßnahmen aufgeklärt und das Einverständnis zur Studienteilnahme per Unterschrift eingeholt.

Die Randomisierung der Patienten in Kontroll- und Studiengruppe erfolgte nach Studieneinschluss mittels versiegelter unmarkierter Umschläge, welche von einem nicht zur Studie gehörigen Mitarbeiter gemäß einer Randomliste erstellt worden waren.

#### **2.1.3. Verblindung**

Es erfolgte die Verblindung der PoC-Messwerte für die behandelnden Ärzte in der Kontrollgruppe. Für die Studiengruppe war de facto eine Verblindung für die SLP vorhanden, da deren Bestimmung in aller Regel länger dauerte als die Therapieentscheidung mit Hilfe

## 2.1 Studiendesign und Zielsetzung

der PoC-Messwerte. Die behandelnden Ärzte kannten das Studiendesign und die Gruppenzuordnung.

### 2.1.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Grundsätzliche Bedingung zur möglichen Studienteilnahme war eine kardiochirurgische Operation mit erhöhtem Risiko für perioperativen Transfusionsbedarf. Dieses Risiko wurde bei kardiochirurgischen Re-Eingriffen oder kombinierten Eingriffen wie Doppelklappenersatz oder Koronararterien-Bypass (engl. coronary artery bypass graft, CABG) + Klappenersatz angenommen (nach [106], einer retrospektiven Betrachtung des kumulativen Transfusionsbedarfs an allogenen Blutprodukten von Patienten mit verschiedenen kardiochirurgischen Eingriffen). Außerdem musste das Alter mindestens 18, jedoch unter 80 Jahre sein.

Als präoperative Ausschlusskriterien galten:

- Vorerkrankungen, die Blutungs- bzw. Embolierisiko erhöhten (bekannte Hämophilie, Thrombophilie, Thrombozytopathie, hereditäre oder erworbene Gerinnungsstörungen, andere hämostaseologische Grunderkrankungen, Leberzirrhose  $\geq$  Child-Pugh-Score B [109])
- Faktoren, die das OP-Risiko selbst deutlich erhöhen (aktive Endokarditis, EF  $<$  30 %, geplanter Eingriff an der Aorta, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht)
- Faktoren, die das Transfusionsregime beeinflussen (BSA  $<$  1,8 m<sup>2</sup>, Thrombozytenzahl  $<$  150/nl, Hb  $<$  12 g/dl bei Frauen bzw.  $<$  13 g/dl bei Männern) oder Serum-Kreatinin  $>$  2 mg/dl
- Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten 5 Tage präoperativ
- Ablehnung von Blut- und/oder Gerinnungsfaktoren (z.B. Zeugen Jehovas)
- Allergien gegen eines der im Transfusionsalgorithmus vorgesehenen Blut- oder Gerinnungsprodukte
- Teilnahme an einer anderen Studie nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) oder Medizinproduktegesetz (MPG) [110, 111]
- gerichtliche bzw. behördliche Unterbringung des Patienten
- bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit.

### 2.1.5. Abbruchkriterien

Ein Widerruf der Einwilligung seitens des Patienten oder dessen Tod führte zu einem vorzeitigen Studienabbruch. Des Weiteren galt als Kriterium für einen Abbruch, wenn ein Patient ein intraoperatives Herzversagen erlitt, das die Implantation eines Assistsystems oder einer intraarterielle Ballonpumpe (IABP) erforderte. Bei unkontrollierbaren chirurgischen

## 2.1 Studiendesign und Zielsetzung

Blutungen wurde die Teilnahme an der Studie beendet, ebenso bei der Notwendigkeit von Massivtransfusionen mit Gabe von mindestens 6 EKs in 4 Stunden.

### 2.1.6. Patienten-Management

**Anästhesiologischer Ablauf** Der Ablauf der Narkose bei kardiochirurgischen Eingriffen mit Sternotomie war an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, per Standard Operating Procedure (SOP) geregelt und vereinheitlicht [112].

Bei **Narkoseeinleitung** wurden zur Analgesie titriert insgesamt  $0,5 - 1 \mu\text{g} \cdot \text{kgKG}^{-1}$  Sufentanil, zur Hypnose  $0,2 - 0,3 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1}$  Etomidate und zur Relaxierung  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1}$  Cisatracurium verabreicht. Die Intubation erfolgte mit einem Endotrachealtubus mit 7,5 mm Innendurchmesser für Frauen und 8,5 mm für Männer. Die verwendeten arteriellen Druckkatheter hatten für Frauen 20 G, bei Männern 18 G. Als zentralvenöser Katheter (ZVK) kamen ein 4-Lumen Set mit 8,5 F zum Einsatz und ein venöses Schleusensystem zur Gabe größerer Volumina. Die standardmäßige Überwachung umfasste außerdem den zentral-venösen Druck, ein 5-Kanal-EKG, Puls-Oxymetrie und bispektraler Index (BIS)-Monitoring.

Die **Aufrechterhaltung der Narkose** erfolgte initial bedarfsgerecht mit 0,8 - 1,5 % Sevofluran (Ziel: minimale alveoläre Konzentration (MAC) 0,7 - 1) und unter der HLM mittels Propofol-Perfusor mit  $5 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  und jeweils BIS-gesteuerter Dosisanpassung. Die kontinuierliche Sufentanil-Gabe erfolgte mit  $0,5 - 2 \mu\text{g} \cdot \text{kgKG}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ . Zur Beatmung wurde ein positiver endexpiratorischer Druck (engl. positive end-expiratory pressure, PEEP) von 5 mmHg und eine  $\text{FiO}_2$  von 0,5 als Luft-Sauerstoff-Gemisch verwendet.

Für das **Kreislaufmanagement** kamen Dobutamin (begonnen mit  $1,5 \mu\text{g} \cdot \text{kgKG}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , bei HLM-Abgang  $3 - 5 \mu\text{g} \cdot \text{kgKG}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) und Glyceroltrinitrat ( $0,5 - 2 \mu\text{g} \cdot \text{kgKG}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) zum Einsatz. Zusätzlich kamen bei Hypotonie Bolusgaben von Cafedrin/Theoadrenalin oder Noradrenalin zur Verwendung.

Nach Sternotomie erfolgte die **Vollantikoagulation** durch Gabe von  $400 \text{ IE} \cdot \text{kgKG}^{-1}$  unfraktioniertem Heparin und einer folgenden ACT-Kontrolle (Zielwert  $> 410 \text{ s}$ ) und gegebenenfalls Nachinjektion von  $100 \text{ IE} \cdot \text{kgKG}^{-1}$  Heparin. Die Gerinnungshemmung mit Heparin wurde nach Abgang von der HLM bei hämodynamischer und rhythmischer Stabilität mit Protamin im Verhältnis 1:1 antagonisiert und anschließend per ACT kontrolliert.

Zur **Verhinderung einer Hyperfibrinolyse** wurden standardmäßig nach Einleitung des Patienten  $30 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1}$  Tranexamsäure verabreicht mit folgender kontinuierlicher Infusion von  $10 \text{ mg} \cdot \text{kgKG}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  bis zum Operationsende (nach [113]).

Vor **Retransfusion von Patientenblut** aus HLM und Kardiotomie-Saugung wurde dies mittels eines maschinellen Autotransfusionssystems (C.A.T.S. Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland) von Plasma getrennt, um eine Gabe heparinisierten und mit Ge-

## 2.2 Transfusionsalgorithmen und Gerinnungsmanagement

webefaktor (engl. tissue factor, TF) vermischten Bluts zu vermeiden.

**Herz-Lungen-Maschine** Als HLM wurde eine Terumo® Advanced Perfusion System 1 (Terumo Cardiovascular Group, Ann Arbor, USA) mit Rollerpumpen und unbeschichteten Schlauchsystemen verwendet. Als Membranoxygenator kam entweder ein Quadrox®-Oxygenator (Maquet Cardiopulmoary AG, Hirrlingen, Deutschland) oder CAPIOX®-RX25 (Terumo Cardiovascular Group, Ann Arbor, USA) zum Einsatz. Weiterhin verwendet wurden QUART®-arterieller-Filter (Maquet Cardiopulmoary AG, Hirrlingen, Deutschland) und Kardiotomiereservoir CAPIOX® (Terumo Cardiovascular Group, Ann Arbor, USA) bzw. VHK 2000/2001 Venöses Hartschalen-Kardiotomiereservoir (Maquet Cardiopulmoary AG, Hirrlingen, Deutschland). Die Vorfüllung der HLM setzte sich aus *1,25 l kristalloider Infusionslösung (Jonosteril®, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland), 250 ml Mannitol 20 %, 1 g Methylprednisolon, 5 ml Tranexamsäure (500 mg) und 8000 IE · kgKG<sup>-1</sup> UFH* zusammen.

Der medikamentöse Herzstillstand erfolgte mit antegrader, intermittierender, warmer Blutkardioplegie nach Calafiore [114]. Die Verwendung der HLM erfolgte in Normothermie.

## 2.2. Transfusionsalgorithmen und Gerinnungsmanagement

### 2.2.1. Transfusionsalgorithmen

Je nach Gruppenzuordnung kamen im Falle einer transfusionsbedürftigen Blutung entweder der Kontroll- oder der Studiengruppenalgorithmus zum Einsatz (siehe Appendix A und B). Diese steuerten die Transfusionen jeweils während des gesamten Aufenthalts in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin anhand verschiedener parameterabhängiger Trigger oder klinischer Begründung.

Der Transfusionsalgorithmus der Kontrollgruppe basierte auf konventionellen Laborparametern und gegebenenfalls Interpretation bestehender gerinnungsalternierender Vor-medikation bei Verblindung für die PoC-Ergebnisse. Das Protokoll der Studiengruppe steuerte die Gabe von Gerinnungsprodukten und Transfusionen anhand der Ergebnisse der PoC-Analyse (ROTEM® und Multiplate®). Die Grenzwerte der Studiengruppe basierten auf den Empfehlungen von Lang et al. [115] für ROTEM® und Ranucci et al. [116] für Multiplate®.

In beiden Gruppen war gleich:

- Zeitpunkte der Bestimmung von gerinnungsspezifischen Parameter und weiterer Laborwerte
- zur Verfügung stehende therapeutische Optionen



## 2.2 Transfusionsalgorithmen und Gerinnungsmanagement

- Definition einer behandlungsbedürftigen Blutung, die eine Transfusion von Gerinnungsprodukten zur Folge hatte
- Grenzwerte für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, entsprechend den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer [95]

Nach jeder Gabe eines Gerinnungsproduktes war dessen Wirkung abzuwarten und mittels erneuter Gerinnungsanalyse zu evaluieren. Diese neuen Messwerte wurden bei persistierender Blutung als Grundlage der Folgetransfusion verwendet, wiederum mittels des jeweiligen Gruppenprotokolls. Grundsätzlich galt in beiden Gruppen, dass ohne eine transfusionsbedürftige Blutung keine Transfusion vorgenommen wurde.

### 2.2.2. Definition einer transfusionsbedürftigen Blutung

Die Transfusionsbedürftigkeit einer Blutung wurde anhand des Drainageblutverlusts über einen Zeitraum definiert. Die Gabe von Gerinnungsprodukten wurde ab einem Verlust von  $1,5 \text{ ml} \cdot \text{kgKG}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  über 2 Stunden oder  $4 \text{ ml} \cdot \text{kgKG}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  über 30 min initiiert (modifiziert nach [117]). Dabei wurden unter Beachtung der Dynamik einer Blutung nicht prinzipiell die vollen 2 h bzw. 30 min abgewartet, sondern bei sinnvollen Äquivalenzverlusten bereits früher transfundiert, um unnötige Blutverluste zu reduzieren.

Da intraoperativ eine genaue Quantifizierung der Blutungsmenge vor Anlage der Drainagen nicht möglich war, wurde die Einschätzung des Operateurs und die interdisziplinäre Absprache mit dem Anästhesisten, ob ein vermehrter Blutverlust vorliegt, als Entscheidungspunkt für eine Transfusion verwendet. Grundlage der Einschätzung war dabei das Vorhandensein von vermehrter mikrovaskulärer Blutung und das Fehlen von sichtbaren Gerinnseln im Operationsfeld. Bei Persistenz einer behandelten Blutung und dringlichem Handlungsbedarf wurde intraoperativ nicht auf das Ergebnis einer weiteren Gerinnungsanalyse gewartet, sondern entsprechend der letzten Werte weiter transfundiert. Dies wurde jedoch als Protokolldeviation gewertet. Eine Blutentnahme erfolgte zwischen der Gabe von Gerinnungsprodukten zur späteren nachträglichen Wertbestimmung.

### 2.2.3. Therapeutische Optionen

Je nach randomisierter Gruppe und Protokoll kamen verschiedene Trigger für die Gabe von Blutprodukten zum Einsatz. Die verfügbaren Optionen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Erläuterungen zu den einzelnen PoC-Messwerten finden sich im Kapitel „Verwendete Materialien und Geräte“. Im Falle einer persistierenden Blutung trotz normwertiger Gerinnungsparameter wurde der behandelnde Kardiochirurg konsultiert, um die Möglichkeit einer chirurgischen Blutung und nötiger operativer Reexploration zu diskutieren.

## 2.3 Verwendete Materialien und Geräte

Tabelle 2: verfügbare Blut- und Gerinnungsprodukte

Therapeutische Option	
<b>Erythrozytenkonzentrate</b>	Gabe, Gewinnung und Lagerung basierend auf Empfehlungen der Bundesärztekammer [95]
<b>Thrombozytenkonzentrate</b>	Einzelspender-Apherese-Konzentrate (maximale Lagerzeit 4 Tagen laut Vorgabe [95])
<b>Gefrorenes Frischplasma</b>	Einzelspender-Plasma (Gewinnung und Lagerung nach Richtlinien der Bundesärztekammer [95])
<b>Fibrinogen</b>	Haemocomplettan® P, CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland
<b>Protamin</b>	Protamin ME, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg, Deutschland
<b>Tranexamsäure</b>	Tranexamsäure 100 mg/ml, Apotheke der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Berlin, Deutschland
<b>Desmopressin</b>	Minirin® parenteral, Ferring GmbH, Kiel, Deutschland
<b>PPSB</b>	Prothromplex NF 600, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland bzw. Cofact® 500 I.E., Sanquin, Amsterdam, Niederlande
<b>Einzelfaktoren</b>	je nach nachgewiesenem Mangelzustand

*PPSB - Prothrombinkomplex-Präparat*

## 2.3. Verwendete Materialien und Geräte

### 2.3.1. Konventionelle Laborparameter

Die Bestimmung der erhobenen konventionellen laborchemischen Parameter erfolgte über das Labor Berlin. Die Tabelle 3 zeigt die genutzten Parameter mit Normwerten, sowie den verwendeten Geräten, die Methode/Reagenzien und den Hersteller. In Tabelle 4 finden sich die verwendeten Blutentnahmeröhrchen für die laborchemische Parameterbestimmung.

### 2.3.2. Multiplate®

**Messprinzip** Das Messverfahren basiert auf dem Prinzip der Impedanzaggregometrie. Dieses wurde zuerst von Cardinal und Flower 1979 beschrieben. Dabei wird zwischen zwei Elektroden in einem Medium (z.B. thrombozytenreiches Plasma oder Vollblut vermischt zu gleichen Teilen mit physiologischer Kochsalzlösung) ein Wechselstrom angelegt, welcher durch die wechselnde positive Ladung an den Elektrodenoberflächen zur Anlagerung eines Monolayers von Thrombozyten mit negativ geladener Zellmembran führt. Unstimuliert verbleiben diese als einzelne Schicht ohne Interaktion. Werden nun die Thrombozyten durch Zugabe einer Reagenz (Assay) aktiviert, aggregieren sie und formieren einen Thrombus um die Elektrode, wodurch der zu überwindende Widerstand des Wechselstroms (die Impedanz) im Verhältnis zum Ausmaß der Aggregation ansteigt

## 2.3 Verwendete Materialien und Geräte

Tabelle 3: Erhebung konventioneller laborchemischer Parameter

Parameter	Referenzbereich	Verwendetes Gerät	Methode/Reagenz	Hersteller
TPZ	70 - 130 %	STA Neoplastin Plus	Kugelkoagulometrie	Fa. Roche, Mannheim, Deutschland
INR	0,9 - 1,25	STA Neoplastin Plus	Kugelkoagulometrie	Fa. Roche, Mannheim, Deutschland
aPTT	26 - 40 s	STA APTT	Kugelkoagulometrie	Fa. Roche, Mannheim, Deutschland
Fibrinogen	1,6 - 4,0 g/l	STA Fibrinogen nach Clauss	Kugelkoagulometrie	Fa. Roche, Mannheim, Deutschland
Faktor XIII-Aktivität	> 70 %	HEXAMATE Factor XIII	latexverstärkter immunologischer turbidimetrischer Test	Fa. Medical and Biological Laboratories Co., Ltd, Nagoya, Japan
Hämoglobin-Konz.	♂ < 65 Jahre: 13,5 - 17 g/dl ♂ > 65 Jahre: 12,5 - 17,2 g/dl ♀ < 65 Jahre: 12,0 - 15,6 g/dl ♀ > 65 Jahre: 11,8 - 15,8 g/dl	Sysmex XE	Durchflusszytometrie	Sysmex Cooperation, Kobe, Japan
Erythrozytenzahl	♂ < 65 Jahre: 4,3 - 5,8/pl ♂ > 65 Jahre: 4,0 - 5,6/pl ♀ < 65 Jahre: 3,9 - 5,2/pl ♀ > 65 Jahre: 3,8 - 5,2/pl	Sysmex XE	Durchflusszytometrie	Sysmex Cooperation, Kobe, Japan
Thrombozytenzahl	150 - 370/nl	Sysmex XE	Durchflusszytometrie	Sysmex Cooperation, Kobe, Japan
Kreatinin	♂ 0,67 - 1,17 mg/dl ♀ 0,51 - 0,95 mg/dl	Cobas c	Photometrie	Fa. Roche, Mannheim, Deutschland

*TPZ - Thromboplastinzeit, INR - International Normalized Ratio, aPTT - aktivierte partielle Thromboplastinzeit, ECLIA - Elektrochemilumineszenz-Immunoassay*

Tabelle 4: Verwendete Blutentnahmeröhrchen

Name	Hersteller	REF-Nummer
BD Vacutainer LH PST™ II	BD Belliver Industrial Estate, Plymouth, England	367374
BD Vacutainer K2E 3.6mg	BD Belliver Industrial Estate, Plymouth, England	368841
BD Vacutainer 9NC 0.109M Buffered Trisodium Citrate	BD Belliver Industrial Estate, Plymouth, England	363048
PICO50 BGA Spritze	Radiometer GmbH, Willich, Deutschland	

## 2.3 Verwendete Materialien und Geräte



Abbildung 2: Testsystem Multiplate® [118]

[89].

**Multiplate®-Testsystem** Im Rahmen der Studie wurde der Multiplate® Analyser von Roche® verwendet (Abbildung 2). Das Multiplate®-Testsystem besitzt fünf unabhängig voneinander verwendbare Kanäle, wodurch zeitgleich mehrere Assays verwendet oder verschiedene Blutproben untersucht werden konnten. Für jeden Kanal und Messung wurde eine Einweg-Küvette mit 4 silberbeschichteten Kupferelektroden verwendet. Jeweils zwei davon bildeten eine Sensoreinheit. Da die Messungen somit doppelt abliefen, wurde eine innere Selbstkontrolle ermöglicht, was die Wahrscheinlichkeit möglicher Messfehler verringerte [118].

Als Einheit für den mit der Thrombozytenaggregation korrelierenden Impedanzanstieg wurden frei gewählte Aggregationseinheiten (engl. aggregation units, AU) verwendet und auf einer Zeitachse abgebildet. Die entstandene Fläche unter der Kurve (engl. area under curve, AUC), Einheit U mit  $10 \text{ AU/min} = 1 \text{ U}$ , quantifiziert das Ausmaß der Aggregation und gibt Auskunft über die Assay-bezogene Funktion der Thrombozyten [119]. Eine exemplarische Darstellung findet sich in Abbildung 3.

**Verwendete Assays** Im Multiplate®-Testsystem stehen verschiedene Aktivatoren zur Verfügung, mit denen Aussage über die Rezeptor-vermittelte Plättchenfunktion und mögliche Wirkung verschiedener medikamentöser Inhibitoren der Thrombozytenaggregation

## 2.3 Verwendete Materialien und Geräte

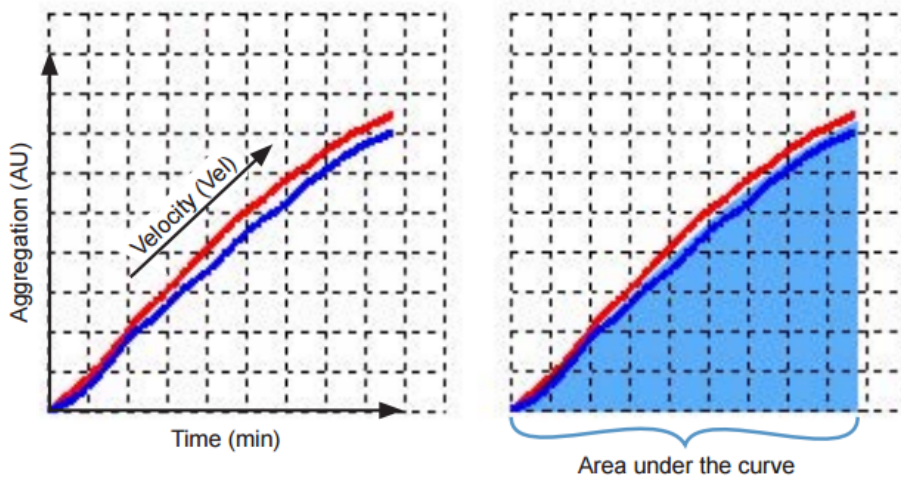


Abbildung 3: beispielhaftes Multiplate®-Ergebnisdiagramm aus [120]

getroffen werden kann [121]. Die folgenden Assays wurden im Rahmen der Heart-PoC Studie verwendet:

**ADPtest HS:** ADP-Rezeptor der Thrombozyten (inhibierbar durch Thienopyridinderivate wie Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin, außerdem Ticagrelor) durch ADP stimuliert

**ASPItest:** Stimulation der Thromboxan  $A_2$ -Synthese durch Zugabe von Arachidonsäure, dem Substrat der thrombozyteneigenen Zykllooxygenase COX-1 (irreversibel hemmbar durch Acetylsalicylsäure)

**TRAPtest:** Aktivierung des Thrombinrezeptors und folgend des GP-IIb/IIIa-Rezeptor durch Zugabe des Peptids Thrombinrezeptor-agonisierendes Protein (TRAP)-6 (hemmbar z.B. durch Abciximab, Eptifibatid), außerdem Messung der prinzipiellen Stimulierbarkeit der Thrombozyten

**Typische Störungen der Hämostase im Multiplate®** Die Inhibition der Thrombozytenfunktion ist im Kontext der Messwerte für ADP, ASPI und TRAP zu interpretieren. In Abbildung 4 sind jeweils Beispiele für die Wirkung verschiedener Medikamente exemplarisch auf die Ergebnisse im Multiplate® dargestellt [120].

**Ablauf einer Messung** In den verwendeten Messkanal werden nach der Mischung von 300  $\mu$ l Vollblut aus einem Hirudin-Vacutainer (Hirudin ist ein Thrombin-Inhibitor) mit 300  $\mu$ l 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung und 3 Minuten Inkubationszeit in der Messzelle 20  $\mu$ l der gewünschten Assay-Lösung hinzugegeben. Nach weiteren 6 Minuten Messdauer liegen die Ergebnisse in der Einheit AUC vor.

Das verwendete Gerät enthielt fünf parallel verwendbare Kanäle, wodurch binnen ca. 10 Minuten die für die Studie gewünschten Werte vorlagen.

## 2.3 Verwendete Materialien und Geräte

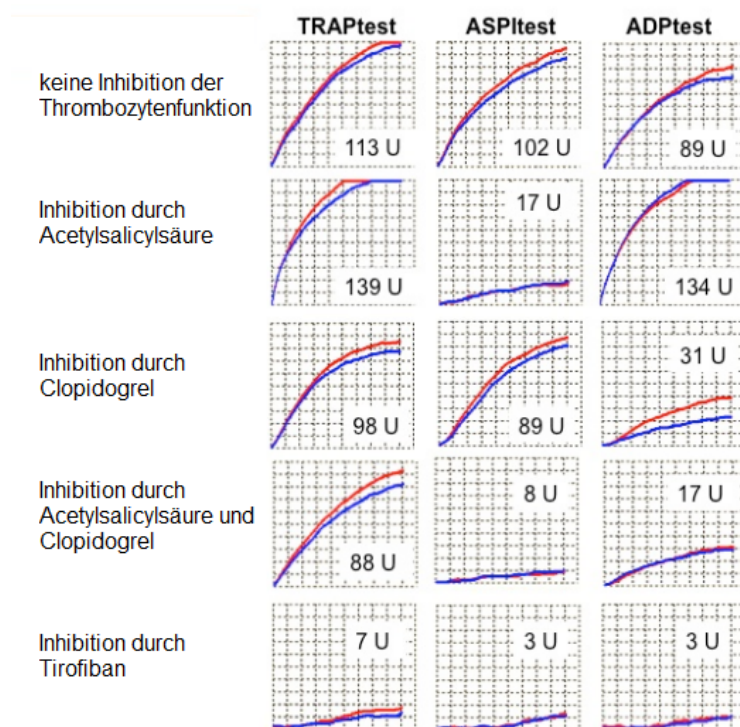


Abbildung 4: Multiplate®-Ergebnisdiagramm nach [120]

Die genutzten Referenzbereiche waren TRAPtest > 94 AUC, ADPtest HS > 31 AUC und ASPItest > 74 AUC.

**Geräte, Reagenzien und Materialien** Die für die Multiplate®-Messung verwendeten Geräte, Reagenzien und Materialien finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Verwendete Geräte, Reagenzien und Materialien für Multiplate®

Name	Hersteller	REF-Nummer
Multiplate® Analyzer	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06675069001
Sensor Kabel	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06675204001
Reagenzenträger	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06675212001
Elektronische Pipette eLINE	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06675085001
NaCl 0,9 %	B. Braun GmbH, Melsungen, Deutschland	2350748
Aqua	B. Braun GmbH, Melsungen, Deutschland	2351744
ADPtest HS	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06675794190
ASPItest	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06675816190
TRAPtest	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06675883190
Multiplate® Test Cells	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06675590001
Aliquot Vials for ADPtest	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06675689190
Aliquot Vials for ASPItest	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06675662190
Aliquot Vials for TRAPtest	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06675727190
Hirudin Blood Tube	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	06670105001

### 2.3.3. ROTEM®

**Messprinzip und Messgerät** Das verwendete Messprinzip heißt Rotationsthrombelastometrie (ROTEM), erstmals beschrieben 1996 als Weiterentwicklung der bereits seit 1948 bekannten Thrombelastographie [91, 122]. Es untersucht den Ablauf der Entstehung und der folgenden Lysierung eines Blutgerinnsels. Mit einem Assay (s.u.) vermischtes Vollblut wird in eine Küvette („Cup“) gefüllt und über einen drehbar gelagerten zylindrischen Stempel („Pin“) fixiert. Zwischen Pin und Cup verbleibt ein ca. 1 mm breiter blutgefüllter Spalt. Der Pin wird mittels einer Feder in abwechselnder Richtung rotiert und bei einsetzender Gerinnung die Veränderung der Beweglichkeit erfasst. Dies geschieht über einen an der Drehachse des Pins angebrachten Spiegel, welcher das Licht einer Diode auf einen Fotosensor reflektiert. Die Beweglichkeit bzw. Festigkeit wird gegen die Zeit in ein Diagramm (TEMogramm) aufgetragen und daraus numerische Werte ermittelt, welche den Ablauf der Gerinnung und der folgenden Lyse abbilden (vgl. Abbildung 5 und Abbildung 6)[123].

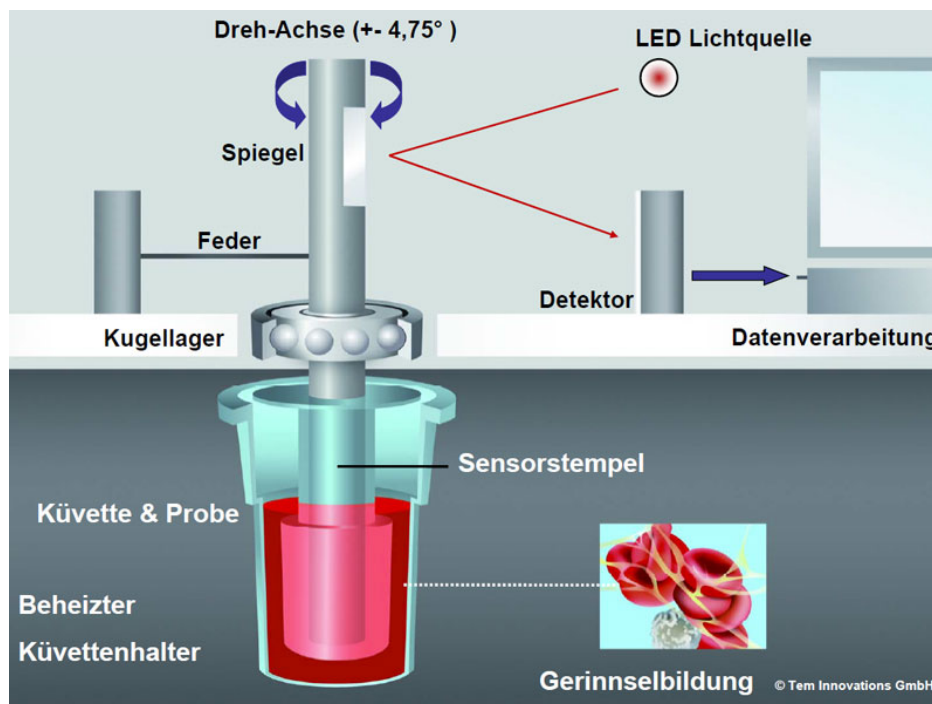


Abbildung 5: Schema zur Funktionsweise von ROTEM® [123]

Im Rahmen der Studie wurde das ROTEM® delta von TEM® verwendet, welches insgesamt vier unabhängig voneinander verwendbare Kanäle besaß, wodurch zeitgleich mehrere Assays verwendet oder verschiedene Blutproben untersucht werden konnten.

**Verwendete Assays** Durch Verwendung verschiedener Assays bzw. Reagenzien lassen sich verschiedene Aspekte der sekundären (teils auch der primären) Hämostase abbilden. Als zu untersuchende Probe sollte Citrat-Vollblut verwendet werden, welches zur

## 2.3 Verwendete Materialien und Geräte

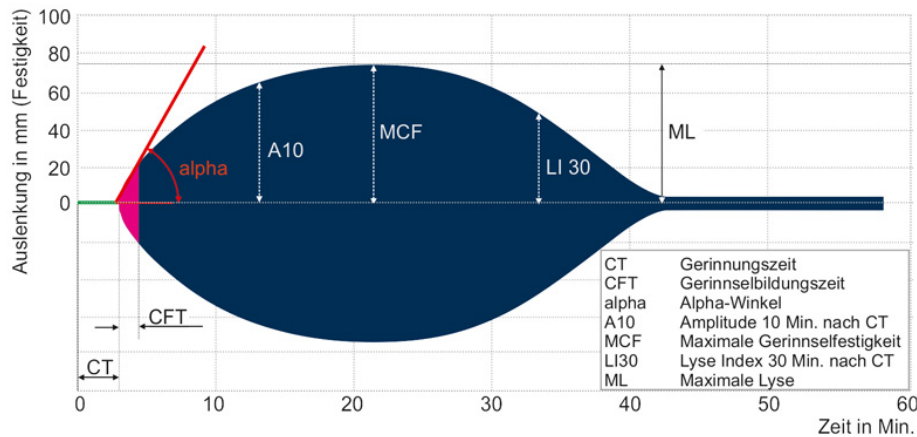


Abbildung 6: TEMogramm mit Parametern [124]

Untersuchung rekalfiziert wurde. Nicht zu verwechseln ist dabei die Benennung der Tests (EXTEM, INTEM, FIBTEM, HEPTEM) und die verwendeten Reagenzien (ex-tem, in-tem, fib-tem, hep-tem) [125]

**EXTEM:** Untersuchung des extrinsischen Teils der Hämostase, Gerinnungsaktivierung mittels TF (ex-tem Reagenz)

**INTEM:** Untersuchung des intrinsischen Teils der Hämostase, Kontaktaktivierung der Gerinnung mittels Ellagsäure (in-tem Reagenz)

**FIBTEM:** Untersuchung der extrinsischen Gerinnung (ex-tem) mit Inhibition der thrombozytären Aktin-Polymerisation durch Cytochalasin D (fib-tem Reagenz)

**HEPTEM:** Untersuchung des intrinsischen Teils der Hämostase (in-tem), Zugabe einer Heparinase (hep-tem Reagenz)

**APTEM:** Untersuchung des extrinsischen Teils der Hämostase (ex-tem Reagenz), Zugabe von Antibrinolytikum Aprotinin (ap-tem)

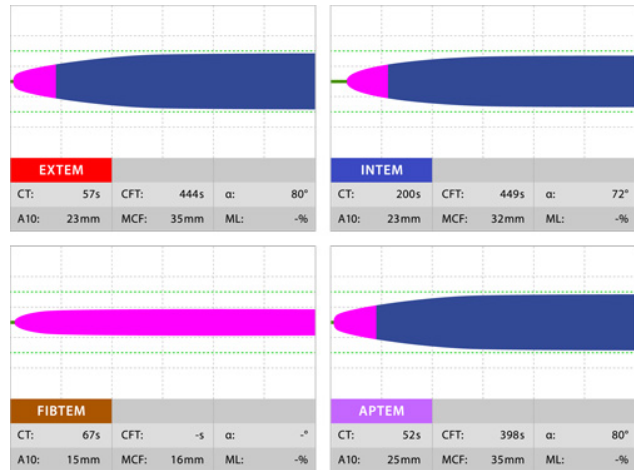
**Ablauf einer Messung** Nach Vorbereitung des Kanals wurden die benötigten Assays in den Cup pipettiert und 300  $\mu$ l Vollblut aus einem Citrat-Vacutainer hinzugefügt und vermischt. Die Messung wurde gestartet durch Einspannen von Cup über den Pin. Bereits nach wenigen Minuten erhielt man die ersten gewünschten Werte (Gerinnungszeit (engl. clotting time, CT), Gerinnselfestigkeit (engl. clot formation time, CFT)), weitere waren nach ca. 30 Minuten ablesbar (maximale Gerinnselfestigkeit (engl. maximum clot firmness, MCF), Gerinnselfestigkeit 30 Minuten (engl. clot lysis index after 30 minutes, CLI30)).

**Typische Störungen der Hämostase im ROTEM®** Bestimmte Konstellationen der erhobenen Parameter im ROTEM® weisen auf bestimmte Gerinnungsstörungen hin, woraus sich eine spezifische Therapie ableiten lässt (Abbildung 7 aus [126]).

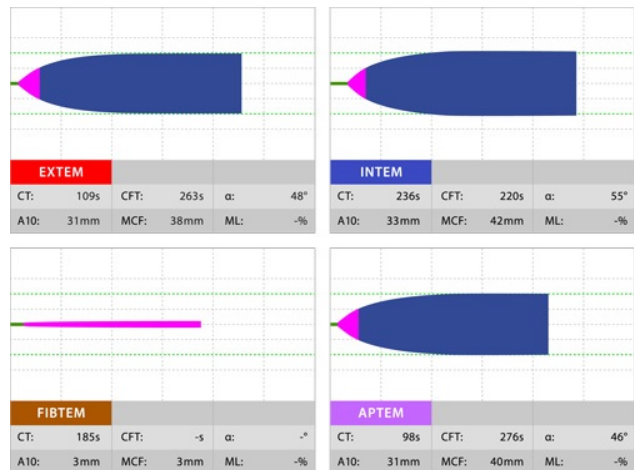


## 2.3 Verwendete Materialien und Geräte

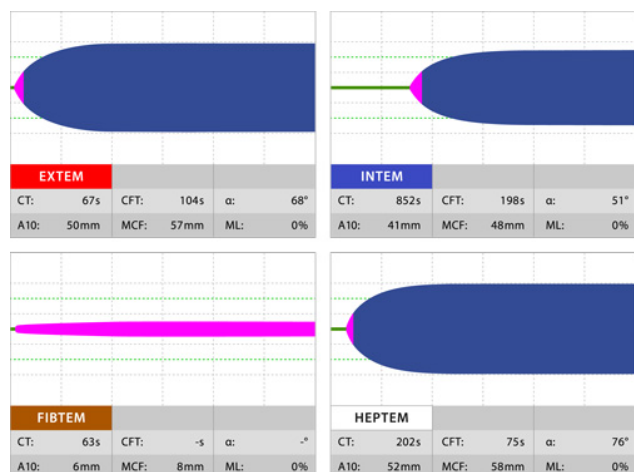
**Thrombozytenmangel bzw. -funktionsstörung:** Die CFT-Zeiten sind in allen Kanälen verlängert bei jedoch normaler CT. Im EXTEM, INTEM, HEPTEM und APTEM ist die MCF verringert, was für eine verminderte Gerinnungselbildung spricht. Die dabei normwertige MCF im FIBTEM spricht gegen einen Fibrinogenmangel, jedoch für eine gestörte primäre Hämostase. Typische Ursachen sind Thrombozytopenie oder massiv geschädigte Thrombozyten



**Fibrinmangel:** Ähnlich wie beim Thrombozytenmangel sind alle CTs normal bei verlängerten CFTs und verringerter MCF. Der Unterschied jedoch ist, dass bei Fibrinogenmangel bzw. Polymerisationsstörungen auch die MCF im FIBTEM verringert ist. Typische Ursachen sind Verlust von Fibrinogen z.B. bei disseminierter intravasaler Gerinnung oder langer HLM-Zeit.

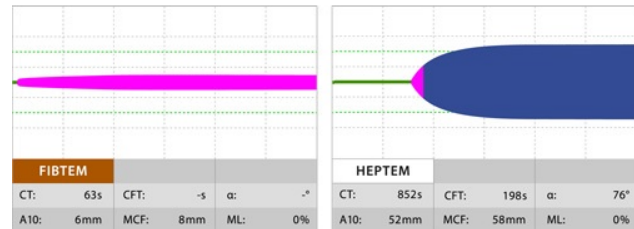
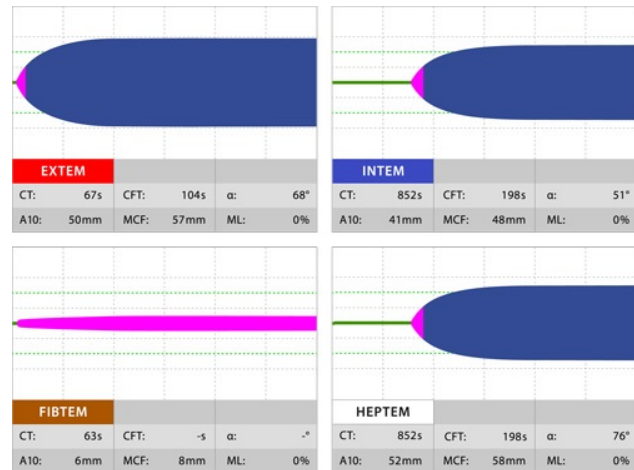


**Wirkung von Heparin:** Die CT ist im INTEM als Ausdruck der inhibierten Funktion der intrinsischen Gerinnung mittels Heparin bzw. ähnlichen Wirkstoffen verlängert. Die CT im HEPTEM ist jedoch normwertig.



## 2.3 Verwendete Materialien und Geräte

**Mangel an intrinsischen Gerinnungsfaktoren:** Bei Verlängerung der CT in INTEM und HEPTEM ist ein Mangel von Gerinnungsfaktoren des intrinsischen Wegs anzunehmen. Die anderen Werte sind dabei zumeist normwertig.



**Hyperfibrinolyse:** Die initiale Gerinnung ist in allen Kanälen ungestört, es kommt jedoch nach einiger Zeit zur verstärkten Lyse des Gerinnsels. Dies zeigt sich in einer verringerten CL30/45/60 im EXTEM/INTEM/FIBTEM, allerdings im APTEM durch Hemmung der Fibrinolyse mit normalen Werten.

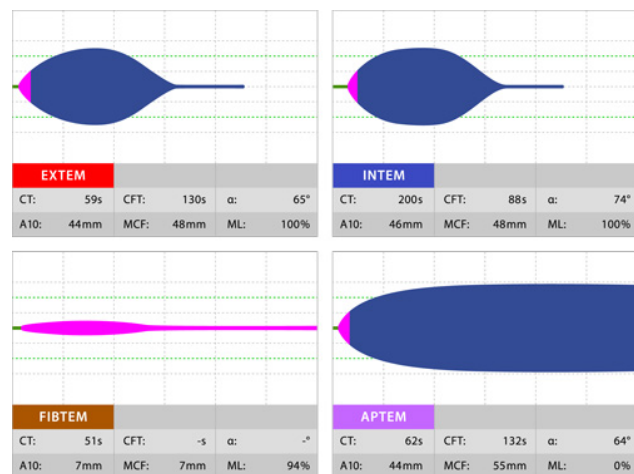


Abbildung 7: Typische Störungen der Hämostase im ROTEM®

**Geräte, Reagenzien und Materialien** Die für die ROTEM®-Messung verwendeten Geräte, Reagenzien und Materialien finden sich in Tabelle 6.

### 2.3.4. Blutgasanalyse

Zur Blutgasanalyse (BGA)-Messung wurde der ABL800 Flex Analyzer (Radiometer GmbH, Willich, Deutschland) verwendet. Die bestimmten Parameter mit Referenzbereichen finden sich in Tabelle 7.

### 2.3.5. Aktivierte Gerinnungszeit (ACT)

Die Messung der ACT erfolgte mit dem Hemochron Jr. Signature Whole Blood Coagulation System (International Technidyne Corp., Edison, NJ, USA). Im Operationssaal wurde der ACT+-Test verwendet (geeignet für Messergebnisse in allen Bereichen der ACT), auf der Intensivstation (ITS) der ACT-LR-Test (präzise Messergebnisse im Bereich niedriger ACT-Werte).

## 2.4 Datenerhebung

Tabelle 6: Verwendete Geräte, Reagenzien und Materialien für ROTEM®

Name	Hersteller	REF-Nummer
ROTEM®	Tem Innovations GmbH, München, Deutschland	-
star-tem®20	Tem Innovations GmbH, München, Deutschland	503-10
in-tem® Tem	Tem Innovations GmbH, München, Deutschland	503-02
r ex-tem®	Tem Innovations GmbH, München, Deutschland	503-05
fib-tem®	Tem Innovations GmbH, München, Deutschland	503-06
hep-tem®	Tem Innovations GmbH, München, Deutschland	503-09
Cup & Pin pro	Tem Innovations GmbH, München, Deutschland	200011
TIPTRAY Refill eLine 10-320 µl	Tem Innovations GmbH, München, Deutschland	400040
BD Vacutainer 9NC 0.109M Buffered Trisodium Citrate	BD Bellerive Industrial Estate, Plymouth, England	363048

Tabelle 7: Blutgasanalyse-Parameter mit Referenzwerten

Parameter	Referenzbereich
Hämoglobin-Konzentration	12 - 17 g/dl
Hämatokrit	0,41 - 0,53
Laktat-Konzentration	< 11,7 mg/dl
Glukose-Konzentration	70 - 105 mg/dl
Natriumionen-Konzentration	136 - 147 mmol/l
Kaliumionen-Konzentration	3,5 - 5,5 mmol/l
ionisierte Kalziumionen-Konzentration	1,12 - 1,32 mmol/l

## 2.4. Datenerhebung

Sämtliche studienrelevanten Daten wurden fortlaufend in einem eigens für die Studie erstellten Case Report Form (CRF) dokumentiert. Die Überführung in eine elektronische Datenbank erfolgte zeitnah nach Beendigung der Datenerfassung für den jeweiligen Studienpatienten.

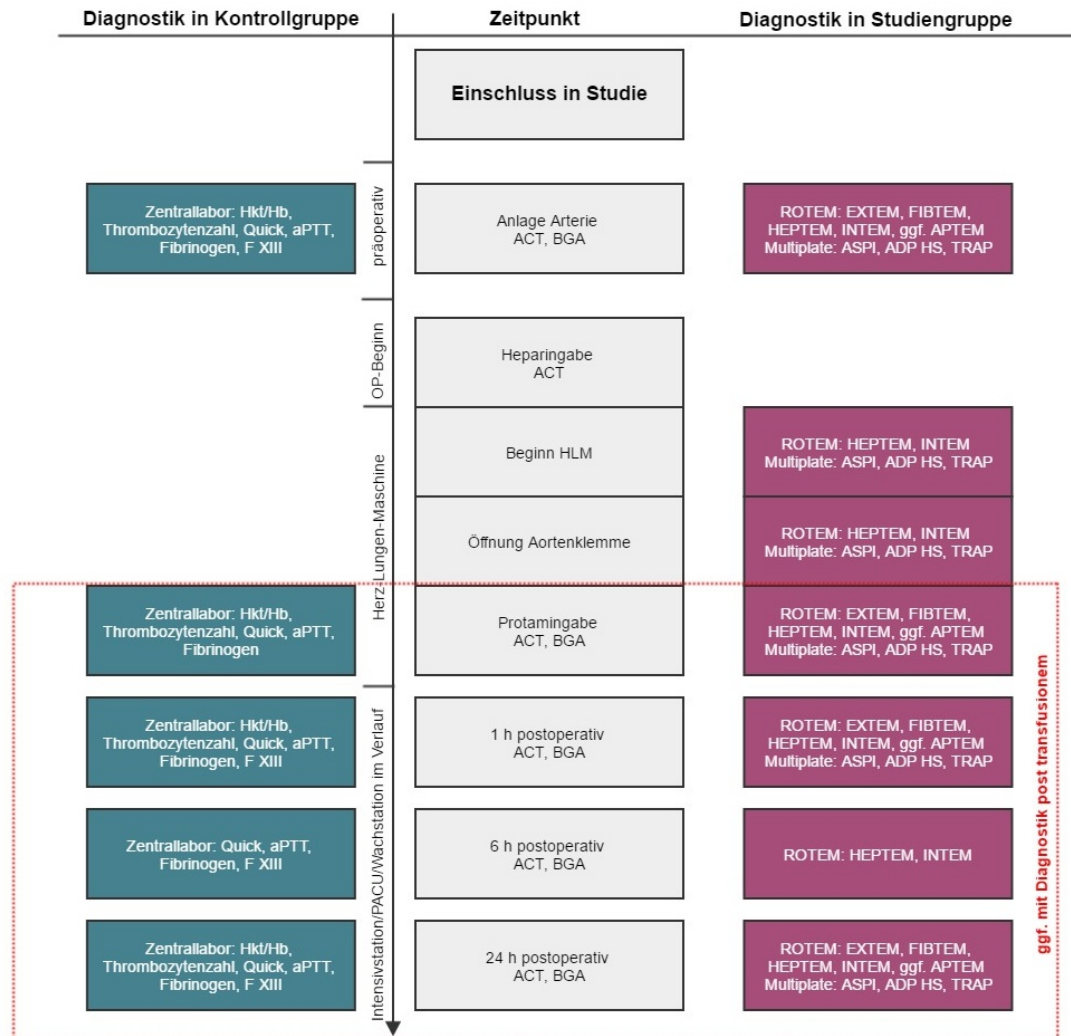
### 2.4.1. Routinemäßige perioperative Blutentnahmen

Zur Dokumentation der Hämostasefunktion und um im Falle einer transfusionsbedürftigen Blutung zeitnah eine gezielte Therapie einleiten zu können, wurden zu definierten Zeitpunkten (siehe unten) in allen Studienarmen Messungen mit sowohl konventioneller als auch PoC-Gerinnungsdiagnostik durchgeführt. Diese wurde innerhalb der ersten 24 h je nach Gruppenzuordnung zur Therapieauswahl verwendet (siehe Diagramm 8). Daneben wurden weitere Parameter zur Beurteilung des perioperativen Verlaufs erhoben (siehe Tabelle 8). Die Blutentnahmen erfolgten dabei über einen arteriellen Katheter.

### 2.4.2. Evaluation des Transfusionserfolgs

Zusätzlich zu den geplanten Blutentnahmen wurden nach einer Transfusion von Gerinnungsprodukten in der Studiengruppe eine Messung von ROTEM® und Multiplate® zur

## 2.4 Datenerhebung



Die Abbildung zeigt gruppenabhängig die jeweils durchgeführte **therapierelevante** Diagnostik. Zusätzlich wurden komplementär die hämostaseologischen Werte der jeweils anderen Gruppe bestimmt, jedoch für die behandelnden Ärzte verblindet (hier nicht dargestellt, vgl. Tabelle 8) *Hkt* - Hämatokrit, *Hb* - Hämoglobin, *aPTT* - aktivierte partielle Thromboplastinzeit, *TPZ* - Thromboplastinzeit, *INR* - International normalized ratio, *F* - Gerinnungsfaktor, *ACT* - Activated clotting time, *BGA* - Blutgasanalyse, *HLM* - Herz-Lungen-Maschine, *PACU* - post anesthesia care unit

Abbildung 8: Schema der gruppenabhängigen therapiebestimmenden Diagnostik

## 2.4 Datenerhebung

Tabelle 8: Zeitpunkte und Umfang der Parametererhebungen

Zeitpunkt		Erhobene Parameter und Einheiten
Nach Anlegen der arteriellen Blutdruckmessung, jedoch vor Narkoseeinleitung	BGA	Hkt (l/l), Hb (g/dl), Laktat (mmol/l), Glukose (mg/dl), $Ca^{2+}$ (mmol/l), $Na^+$ (mmol/l), $K^+$ (mmol/l), $Cl^-$
	Labor	Thrombozytenzahl (1/nl), aPTT (s), TPZ (%), INR, Fibrinogen (mg/dl), Faktor XIII (%)
	PoC	ASPItest (U), ADPtest (U), TRAPtest (U), INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTEM, ggf. APTEM, ACT
Nach vollständigem Anschluss an Herz-Lungen-Maschine, jedoch vor Infusion der kardioplegischen Lösung	PoC	ASPItest (U), ADPtest (U), TRAPtest (U), INTEM, HEPTEM
Nach Eröffnung der Aortenklemme	PoC	ASPItest (U), ADPtest (U), TRAPtest (U), INTEM, HEPTEM
5 Minuten nach intraoperativer Infusion von Protamin	BGA	Hkt (l/l), Hb (g/dl), Laktat (mmol/l), Glukose (mg/dl), $Ca^{2+}$ (mmol/l), $Na^+$ (mmol/l), $K^+$ (mmol/l), $Cl^-$
	Labor	Thrombozytenzahl (1/nl), aPTT (s), TPZ (%), INR, Fibrinogen (mg/dl)
	PoC	ASPItest (U), ADPtest (U), TRAPtest (U), INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTEM, ggf. APTEM, ACT
Bei Aufnahme auf Intensivstation	BGA	Hkt (l/l), Hb (g/dl), Laktat (mmol/l), Glukose (mg/dl), $Ca^{2+}$ (mmol/l), $Na^+$ (mmol/l), $K^+$ (mmol/l), $Cl^-$
	Labor	Hkt (l/l), Hb (g/dl), Thrombozytenzahl (1/nl), aPTT (s), TPZ (%), INR, Fibrinogen (mg/dl), Faktor XIII (%)
	PoC	ASPItest (U), ADPtest (U), TRAPtest (U), INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTEM, ggf. APTEM, ACT
6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation	BGA (stdl.)	Hkt (l/l), Hb (g/dl), Laktat (mmol/l), Glukose (mg/dl), $Ca^{2+}$ (mmol/l), $Na^+$ (mmol/l), $K^+$ (mmol/l), $Cl^-$
	Labor	aPTT (s), TPZ (%), INR, Fibrinogen (mg/dl), Faktor XIII (%)
	PoC	INTEM, HEPTEM, ACT
24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation	BGA (2-stdl.)	Hkt (l/l), Hb (g/dl), Laktat (mmol/l), Glukose (mg/dl), $Ca^{2+}$ (mmol/l), $Na^+$ (mmol/l), $K^+$ (mmol/l), $Cl^-$
	Labor	Hkt (l/l), Hb (g/dl), Thrombozytenzahl (1/nl), aPTT (s), TPZ (%), INR, Fibrinogen (mg/dl), Faktor XIII (%)
	PoC	ASPItest (U), ADPtest (U), TRAPtest (U), INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTEM, ggf. APTEM, ACT
48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation	Labor	Hkt (l/l), Hb (g/dl), Thrombozytenzahl (1/nl), aPTT (s), TPZ (%), INR
72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation	Labor	Hkt (l/l), Hb (g/dl), Thrombozytenzahl (1/nl), aPTT (s), TPZ (%), INR
Bei Entlassung aus Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin	Labor	Hkt (l/l), Hb (g/dl), Thrombozytenzahl (1/nl), aPTT (s), TPZ (%), INR

BGA - Blutgasanalyse, Hkt - Hämatokrit, Hb - Hämoglobin-Konzentration, aPTT - aktivierte partielle Thromboplastinzeit, TPZ - Thromboplastinzeit, INR - International Normalized Ratio, PoC - Point-of-Care, ACT - aktivierte Gerinnungszeit (engl. activated clotting time)

## 2.4 Datenerhebung

Tabelle 9: Erfolgsevaluation nach Transfusion

Verabreichtes Blutprodukt/Gerinnungsprodukt	Evaluation Kontrollgruppe	Evaluation Studiengruppe
Thrombozytenkonzentrat	Thrombozyten, TPZ/INR, aPTT, Fibrinogen	ROTEM®, Multiplate®
Gefrorenes Frischplasma	Thrombozyten, TPZ/INR, aPTT, Fibrinogen	ROTEM, Multiplate®
Erythrozytenkonzentrat	BGA	BGA
Protamin/PPSB/Tranexamsäure/Fibrinogen/AT/ Einzelfaktoren/Desmopressin	Thrombozyten, TPZ/INR, aPTT, Fibrinogen	ROTEM®, Multiplate®

*TPZ - Thromboplastinzeit, INR - International Normalized Ratio, aPTT - aktivierte partielle Thromboplastinzeit, PPSB - Prothrombinkomplex, BGA - Blutgasanalyse, AT - Antithrombin III*

Erfolgskontrolle bzw. Reevaluation der Hämostase für weitere Transfusionen durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurden die Standardgerinnungsparameter erneut bestimmt.

Nach der Gabe von Erythrozytenkonzentraten wurde wegen des angenommenen geringen Einflusses auf die Gerinnung keine weitere ROTEM®/Multiplate®-Messung durchgeführt, jedoch eine Transfusionskontrolle mittels einer arteriellen BGA (siehe Tabelle 9).

### 2.4.3. Endpunkte

Der primäre Endpunkt für die Verbesserung des perioperativen Gerinnungsmanagements war der Drainageblutverlust aus den intraoperativ angelegten Saugdrainagen retrosternal oder intrapleural nach 24 Stunden postoperativ.

Als sekundäre Zielkriterien in dieser Betrachtung galten der Drainageblutverlust im Verlauf, die Menge an eingesetzten Transfusionsprodukten und die Darstellung des Verlaufs bzw. möglicher Unterschiede der laborchemischen Standardgerinnungsparameter.

Sämtliche Endpunkte sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: Primäre und sekundäre Zielkriterien

Primärer Endpunkt	1. Drainageblutverlust nach 24 h postoperativ
Sekundäre Endpunkte	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Drainageblutverlust im Verlauf nach 6 h, 12 h und 24 h postoperativ</li> <li>2. Transfusionsbedarf (EK, FFP, TK) innerhalb der ersten 24 h postoperativ</li> <li>3. Darstellung des Verlaufs bzw. möglicher Unterschiede der Standardgerinnungsparameter Thrombozytenzahl, aPTT, TPZ, Fibrinogen, Faktor XIII und ACT (1 h, 6 h und 24 h postoperativ)</li> </ol>

*EK - Erythrozytenkonzentrat, FFP - gefrorenes Frischplasma, TK - Thrombozytenkonzentrat, aPTT - aktivierte partielle Thromboplastinzeit, TPZ - Thromboplastinzeit, ACT - aktivierte Gerinnungszeit (engl. activated clotting time)*

### 2.4.4. Dokumentation

Die Dokumentation der erhobenen Parameter erfolgte einheitlich in einer CRF in Papierform. Dieser CRF wurde jeweils für einen eingeschlossenen Patienten angelegt und nach Abschluss der Datenerhebung digitalisiert.

## 2.5. Statistische Methoden

### 2.5.1. Berechnung der Populationsgröße

Die Fallzahlberechnung wurde in Kooperation mit der CRO SOSTANA GmbH, durchgeführt. Die in der Planung der Heart-PoC Studie aktuellste und aufgrund des Patientenklintels am ehesten vergleichbare Arbeit war die 2009 von Westbrook et al. [82] publizierte Studie. Als klinisch relevant wurde eine Reduktion des Drainageblutverlusts von 250 ml angenommen, was in der Kontrollgruppe der Westbrook-Studie einer klinisch relevanten Reduktion von 25 % entsprach. Bei einem medianen Blutverlust von 960 ml (unteres Quartil 820 ml, oberes Quartil 1200 ml), einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 80 % ergab sich eine Gruppengröße von 29 je Stratum.

### 2.5.2. Interimsanalyse

Nach einem Drittel der einzuschließenden Patienten der Heart-PoC Studie wurde eine Interimsanalyse geplant, um mittels einer Zwischenauswertung die geschätzte Fallzahl zu validieren.

### 2.5.3. Verwendete Programme und Berechnungen

Variablen wurden als kategorial oder kontinuierlich definiert. Die demographischen und klinischen Patientendaten, die erhobenen konventionellen und PoC-Parameter, ebenso wie Endpunkte wurden als Median und Perzentilen dargestellt. Der Vergleich beider Gruppen bei kontinuierlichen Variablen wurde angesichts der Kohortengröße mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Bei der Analyse kategorialer Variablen wurde auf Grund der Stichprobengröße der Chi<sup>2</sup>-Test mit Kontinuitätskorrektur angewendet. Zur Angabe einer Effektstärke für den primären Endpunkt wurde der Korrelationskoeffizient r nach Bravais-Pearson angegeben und nach [127, 128] eingeordnet. Die Auswertung des zeitlichen Verlaufs des Drainageverlustes erfolgte mittels einer parametrischen zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (je nach Spharizität mit oder ohne Greenhouse-Geisser Korrektur). Ein Propensity-Score Matching nach Alter, Geschlecht, Körperoberfläche (engl. body surface area, BSA), EuroScore, kardiale Ejektionsfraktion (EF) und Eingriffstyp wurde durchgeführt (nach [129]). Als signifikant wurde

## 2.5 Statistische Methoden

ein Ergebnis mit einem p-Wert von  $< 0,05$  bewertet, jeweils bei zweiseitigem Test. Für Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics® in der Version 20 verwendet. Zusätzlich wurde The R Project for Statistical Computing in Version 3.0.2 eingesetzt.



## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Interimsanalyse und vorzeitiger Abbruch**

Nach einem Drittel der geplanten einzuschließenden Patienten erfolgte die Interimsanalyse. Der hier betrachtete High-Risk-Arm der Heart-PoC Studie wurde nach einer erneuten Kalkulation der benötigten Population zum Erreichen statistischer Signifikanz auf Basis des realen Drainageblutverlusts vorzeitig beendet. Es zeigte sich eine benötigte Gruppengröße von 13.131 Patienten, was angesichts des Single-Center-Ansatzes der Studie als nicht realistisch erachtet wurde.

### **3.2. Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden 1448 Patienten auf Erfüllung der Studienkriterien überprüft. 148 erfüllten diese, wobei letztlich 98 der Teilnahme zustimmten, von welchen 26 die Einschlusskriterien des Hochrisiko-Arms der Heart-PoC-Studie erfüllten (siehe Abbildung 9).

Von 26 in den Hochrisiko-Arm der Studie eingeschlossenen Patienten konnten 25 ausgewertet werden. Die Patientencharakteristika ebenso wie OP-deskriptive Parameter sind in Tabelle 11 dargestellt. Bei einem Patienten wurde wegen kurzfristiger Inoperabilität die Studie vorzeitig beendet. Alle präoperativ erhobenen Basischarakteristika der Patienten aus beiden Gruppen sind vergleichbar und wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

### **3.3. Blutverlust und Transfusionsbedarf**

#### **3.3.1. Blutverlust**

Zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den postoperativen Drainageverlust innerhalb der ersten 24 h postoperativ beobachtet werden (siehe Tabelle 12 und Abbildung 10), ebenso nicht im zeitlichen Verlauf der Blutverluste zu den Zeitpunkten 6 h bzw. 12 h postoperativ. Die Effektstärke für den primären Endpunkt ausgedrückt mittels  $r$  ist 0,0602 und spricht für keinen relevanten Effekt.

Auch mittels parametrischer zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung zum Vergleich der Blutungsmengen im gesamten Zeitverlauf ergibt sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,24$ ).

Ebenso wurde die statistische Untersuchung nach Propensity-Score-Matching zur Einbeziehung möglicher Störgrößen wiederholt. In dieser Analyse kamen nun 6 anstatt 14 Patienten in der Kontrollgruppe zur Auswertung, bei konstant 11 in der Studiengruppe. Weiterhin konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden ( $p = 0,615$  nach 24 h).

### 3.3 Blutverlust und Transfusionsbedarf

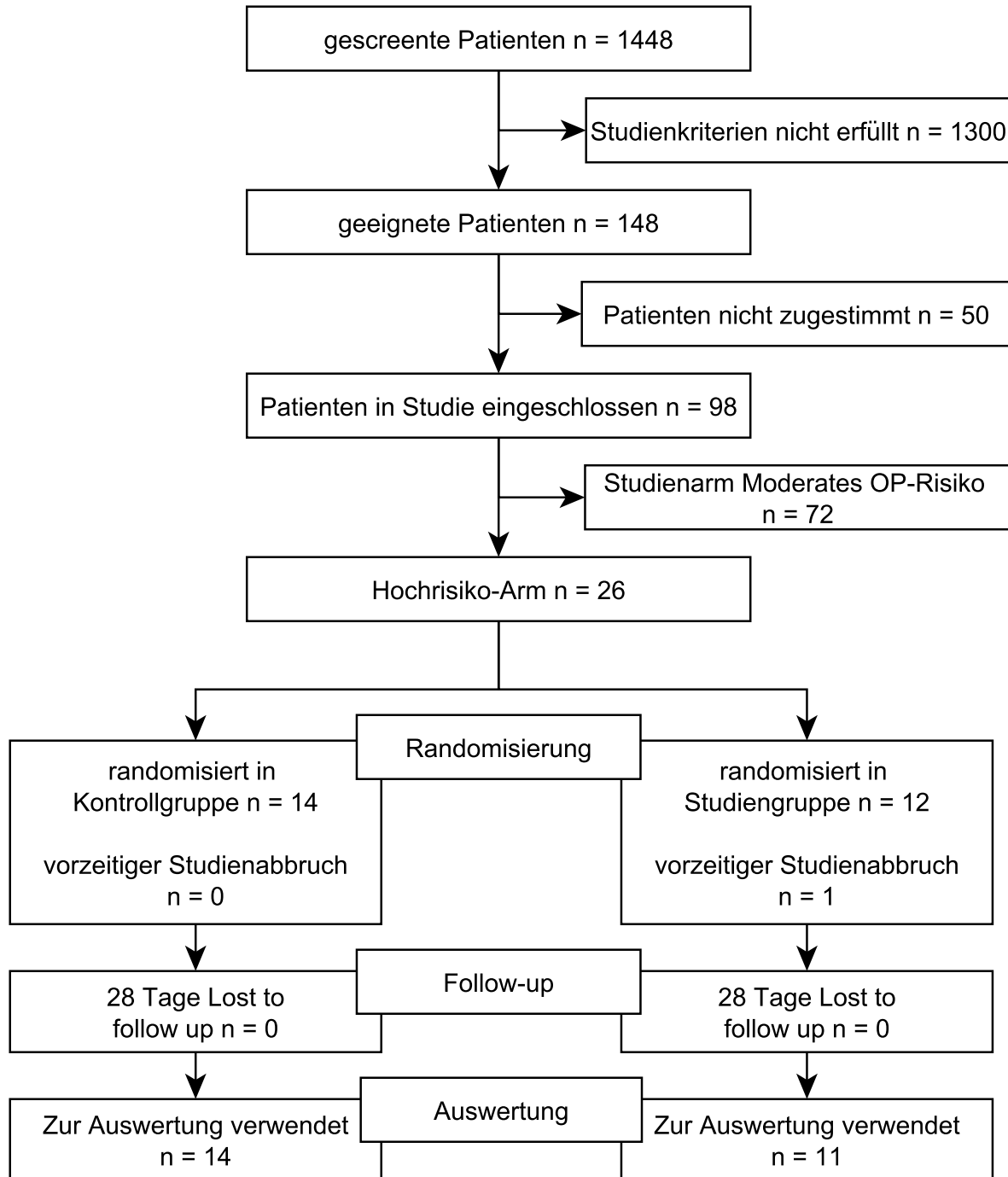


Abbildung 9: Rekrutierung des Patientenkollektivs

### 3.3 Blutverlust und Transfusionsbedarf

Tabelle 11: Demografische und klinische Patientendaten beider Gruppen

	Kontrollgruppe n = 14	Studiengruppe n = 11	p-Wert
Alter [Jahre]	70,5 (65,5; 74)	71 (69; 76)	0,50
Geschlecht [männlich]	11 (79)	6 (55)	0,40
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,75 (26,2; 31,85)	28,7 (26,8; 31,8)	0,73
BSA [m <sup>2</sup> ]	2,07 (1,98; 2,12)	2,00 (1,91; 2,07)	0,18
EF (präoperativ) [%]	60 (54; 62)	57 (50; 73)	0,89
EuroScore	5 (4,5; 6,3)	6 (6; 8)	0,17
Kardiochirurgische Re-Eingriffe	4 (29)	3 (27)	1,00
Doppelklappen-Eingriffe	0 (0)	1 (9)	0,90
Kombinierte CABG-Klappen-Eingriffe	10 (71)	7 (64)	1,00
Aortenklemmzeit [min]	80 (59; 95)	98 (69; 120)	0,34
HLM-Zeit [min]	107 (87; 129)	115 (99; 135)	0,29
Dauer chirurgische Hämostase [min]	45 (40; 50)	40 (25; 50)	0,50
OP-Dauer [min]	209 (193; 253)	225 (177; 260)	0,98
Autotransfusat aus Cellsaver [ml]	360 (323; 513)	380 (350; 450)	0,94

*Die Daten sind dargestellt als Anzahl (%) oder Median (25.;75. Perzentile). p-Wert mit zweiseitigen Signifikanzniveau < 0,05. BMI - Body-Mass-Index, BSA - Körperoberfläche (engl. body surface area), EF - kardiale Ejektionsfraktion, CABG - Koronararterien-Bypass (engl. coronary artery bypass graft), HLM - Herz-Lungen-Maschine*

Tabelle 12: Postoperativer Drainageblutverlust aller Patienten

	Kontrollgruppe n = 14	Studiengruppe n = 11	p-Wert
Drainageverlust [ml]			
nach 6 h	125 (98,75; 202,5)	150 (95; 310)	0,65
nach 12 h	235 (157,5; 361,25)	250 (180; 410)	0,94
nach 24 h	360 (228,75; 598,75)	380 (310; 590)	0,77

*Die Daten sind dargestellt als Median (25.;75. Perzentile). p-Wert mit zweiseitigen Signifikanzniveau < 0,05*

### 3.3 Blutverlust und Transfusionsbedarf

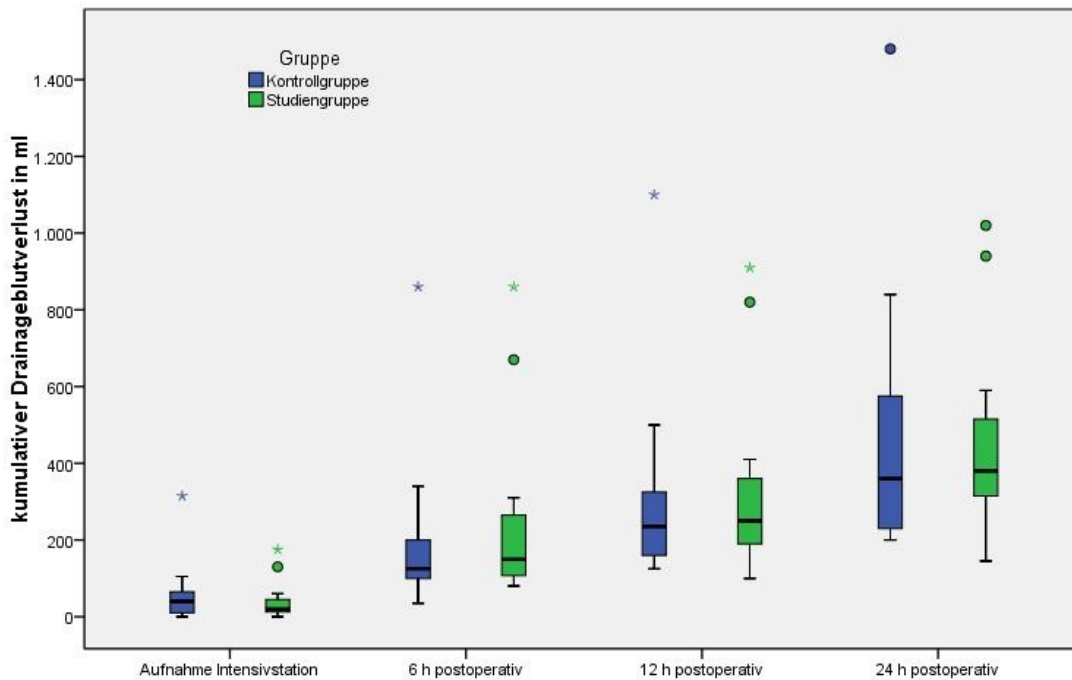


Abbildung 10: kumulativer postoperativer Drainageblutverlust im Verlauf nach Gruppen

Betrachtet man nur die Patienten mit transfusionsbedürftiger Blutung, somit diejenigen mit Bedarf an Blut- oder Gerinnungsprodukten außer Erythrozytenkonzentraten laut Transfusionsprotokollen, ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Postoperativer Drainageverlust von Patienten mit transfusionsbedürftiger Blutung

	Kontrollgruppe n = 1	Studiengruppe n = 4	p-Wert
Drainageverlust [ml]			
nach 6 h	210 (210; 210)	410 (142,5; 812,5)	1,00
nach 12 h	325 (325; 325)	535 (250; 887,5)	1,00
nach 24 h	445 (445; 445)	690 (395; 1000)	1,00

*Die Daten sind dargestellt als Median (25.;75. Perzentile). p-Wert mit zweiseitigen Signifikanzniveau < 0,05*

#### 3.3.2. Transfusionsbedarf

Die Indikation für Blut- oder Gerinnungsprodukte wurde auf Basis der Transfusionsprotokolle gestellt. Als Trigger galten der erhöhte perioperative Blutverlust oder ein niedriger Hämatokrit bzw. eine niedrige Hämoglobin-Konzentration.

### 3.3 Blutverlust und Transfusionsbedarf

Die Menge an verabreichten Transfusionen und Gerinnungsprodukten beider Gruppen ist in Tabelle 14 zusammengefasst.

Im 24-Stunden-Beobachtungszeitraum wurden bei insgesamt zwei Patienten der Kontrollgruppe Transfusionen nötig, davon bei einem nur mit Erythrozytenkonzentraten und bei einem mit einer Kombination von EKs und Gerinnungsderivaten. Die Studiengruppe benötigte bei sechs Patienten Transfusionen, jeweils zwei mit entweder nur EKs, nur Gerinnungsderivaten oder einer Kombination.

Insgesamt traten akute Blutungen mit Transfusionsbedarf (20 % der Patienten) häufiger in der Studiengruppe als in der Kontrollgruppe auf, jedoch ohne signifikanten Unterschied (4 vs. 1,  $p = 0,19$ ). Als scheinbar deutlich, jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich erwies sich dabei die Gesamtmenge an transfundierten Thrombozytenkonzentraten in der Studiengruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe (8 vs. 0,  $p = 0,13$ ). Errechnet man die nötigen Mengen an Thrombozytenkonzentraten pro Patient mit akuter Blutung, erhält man ebenso ein nicht signifikantes Ergebnis (Studiengruppe 8/4 vs. Kontrollgruppe 0/1,  $p = 0,46$ ).

Die weiteren Mengen an benötigten Transfusionen und Gerinnungsprodukten unterschieden sich nicht relevant.

### 3.3 Blutverlust und Transfusionsbedarf

Tabelle 14: Gabe von Transfusionen und Gerinnungsprodukten nach HLM-Abgang bis 24 h postoperativ

	Kontrollgruppe n = 14	Studiengruppe n = 11	p-Wert
Transfundierte Patienten	2 (14)	6 (55)	0,09
nur EKs	1 (7)	2 (18)	0,82
nur Gerinnungsderivate	0 (0)	2 (18)	0,36
Patienten mit akuter transfusionsbedürftiger Blutung	1 (7)	4 (36)	0,19
Transfusionen/Gerinnungsprodukte gesamt	3	14	0,08
Erythrozytenkonzentrate [Anzahl]	2	4	0,37
transfundierte Patienten	2 (14)	4 (36)	
Menge pro Patient [Anzahl]	0 (0; 0)	0 (0; 1)	
Thrombozytenkonzentrate[Anzahl]	0	8	0,13
transfundierte Patienten	0 (0)	4 (36)	
Menge pro Patient [Anzahl]	0 (0; 0)	0 (0; 2)	
Gefrorenes Frischplasma [ml]	400	0	0,767
transfundierte Patienten	1 (7)	0 (0)	
Menge pro Patient [ml]	0 (0; 0)	0 (0; 0)	
Fibrinogen-Konzentrate [g]	0	0	-
transfundierte Patienten	0 (0)	0 (0)	
Menge pro Patient [g]	0 (0; 0)	0 (0; 0)	
Protamin [IE]	0	5000	0,727
transfundierte Patienten	0 (0)	0 (0; 0)	
Menge pro Patient [IE]	0 (0; 0)	0 (0; 0)	
Antithrombin III [IE]	0	0	-
transfundierte Patienten	0 (0)	0 (0)	
Menge pro Patient [IE]	0 (0; 0)	0 (0; 0)	
PPSB [IE]	0	0	-
transfundierte Patienten	0 (0)	0 (0)	
Menge pro Patient [IE]	0 (0; 0)	0 (0; 0)	
Desmopressin [ $\mu$ g/kg]	0	20	0,727
transfundierte Patienten	0 (0)	1 (9)	
Menge pro Patient [ $\mu$ g/kg]	0 (0; 0)	0 (0; 0)	
Tranexamsäure [g]	0	0	-
transfundierte Patienten	0 (0)	0 (0)	
Menge pro Patient [g]	0 (0; 0)	0 (0; 0)	

*Die Daten sind dargestellt als Menge (%) oder Median (25.; 75. Perzentile). p-Wert mit zweiseitigen Signifikanzniveau < 0,05. EK - Erythrozytenkonzentrat, HLM - Herz-Lungen-Maschine, PPSB - Prothrombinkomplex*

**Indizierte Transfusionsprodukte bei inverser Gruppenzuordnung** Bei gleicher Definition einer transfusionsbedürftigen Blutung unterschied sich je nach Gruppe die jeweilige

### 3.4 Konventionelle Laborparameter

Indikation von Transfusions- oder Gerinnungsprodukten. Betrachtet man in der Patientenkohorte mit erhöhtem perioperativen Drainageblutverlust die jeweils indizierten Transfusionsprodukte bei invertierter Gruppenzuordnung, ändern sich diese fast durchgängig, wobei in der Studiengruppe meist TKs indiziert wären, in der Kontrollgruppe meist FFPs. Die Indikationsstellung in der Studiengruppe erfolgte für TKs ausnahmslos durch Multiplate® (ADP und ASPI), in der Kontrollgruppe für FFPs mittels INR und TKs über die Thrombozytenzahl. In Tabelle 15 sind diese Gegenüberstellungen dargestellt.

Tabelle 15: Indizierte Transfusions- und Gerinnungsprodukte bei wirklicher und bei invertierter Gruppenzuordnung

ID und Gruppe des Probanden	erhaltenes Präparat	indizierte Therapie in entgegengesetzter Gruppe
053 Kontrollgruppe	FFP (INR)	TK (ASPItest)
006 Studiengruppe	TK (ASPItest)	TK (Thrombozytenzahl) oder FFP (INR)
006 Studiengruppe	TK (ASPItest)	TK (Thrombozytenzahl) oder FFP (INR)
006 Studiengruppe	TK (ASPItest)	Konsultation Kardiochirurg
058 Studiengruppe	TK (ASPItest)	FFP (INR)
066 Studiengruppe	TK (ADPtest)	TK (Thrombozytenzahl) oder FFP (INR)
066 Studiengruppe	TK (ASPItest)	FFP (INR)
066 Studiengruppe	Desmopressin (nach Konsultation Kardiochirurg)	Konsultation Kardiochirurg
084 Studiengruppe	Protamin (HEPTEM//INTEM)	FFP (INR)
084 Studiengruppe	TK (ASPItest)	FFP (INR)
084 Studiengruppe	TK (ASPItest)	FFP (INR)

*Parameter für Indikationsstellung in Klammern. ID - Identifizierungsnummer, FFP - gefrorenes Frischplasma, INR - International Normalized Ratio, TK - Thrombozytenkonzentrat*

## 3.4. Konventionelle Laborparameter

### 3.4.1. Screening-Parameter

Die für den Studieneinschluss erforderlichen Laborparameter (Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration, Kreatinin-Konzentration) wurden sämtlich bestimmt und waren den Einschlusskriterien entsprechend bei allen Probanden normwertig.

### 3.4.2. Hämostaseologische Parameter

**konventionelle Parameter** Tabelle 16 zeigt die erhobenen konventionellen Gerinnungsparameter direkt präoperativ (Baseline), nach intraoperativer Protamin-Gabe beim Abgang von der Herz-Lungen-Maschine, bei Aufnahme auf die ITS (entspricht 1 h postoperativ) und nach 6 bzw. 24 h postoperativ.

Signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Studiengruppe traten bei der aPTT bei ITS-Aufnahme (Median 35,15 s vs. 38,1 s,  $p = 0,038$ ) und 24 h postoperativ (Median 34,55 s vs. 38,1 s,  $p = 0,044$ ) und Fibrinogen 6 h postoperativ (Median 3,34 mg/dl vs. 2,73 mg/dl,  $p = 0,006$ ) auf, außerdem in der ACT nach 24 h postoperativ (Median 143,5 s vs. 158 s,  $p = 0,033$ ). Diese Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich jedoch nur zu

### 3.5 Weitere Parameter des postoperativen Verlaufs

einzelnen Zeitpunkten und nicht im gesamten Verlauf. Die schlechteren Gerinnungsparameter fanden sich jeweils in der Studiengruppe.

In der parametrischen zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (je mit Greenhouse Geisser Korrektur bei fehlender Sphärizität) zeigten sich zu den postoperativen Zeitpunkten 1 h, 6 h und 24 h weder bei aPTT ( $p = 0,191$ ), TPZ ( $p = 0,164$ ), Fibrinogen ( $p = 0,137$ ), Faktor XIII (Sphärizität vorhanden somit ohne Korrektur,  $p = 0,244$ ) noch bei ACT ( $p = 0,617$ ) signifikante Unterschiede im Verlauf der Parameter zwischen beiden Gruppen.

**PoC-Parameter** Der Verlauf der für die Behandlung relevantesten Parameter der PoC-Messungen in Multiplate® und ROTEM® sind in Tabelle 17 dargestellt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Studiengruppe festgestellt werden.

### 3.5. Weitere Parameter des postoperativen Verlaufs

Auch bei weiteren postoperativen Verlaufsparemtern wie Komplikationsinzidenz oder der Dauer von Nachbeatmung oder ITS-Aufenthalt (dargestellt in Tabelle 18) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Studiengruppe.

### 3.6. Protokolldeviationen

Insgesamt kam es bei sehr guter Adhärenz zum Studienprotokoll bei drei Probanden zu Abweichungen (entspricht ca. 12 % der Studienteilnehmer, Vergleich bspw. [130]). Dabei erhielten zwei Patienten der Studiengruppe bei Blutungspersistenz im Rahmen des intraoperativen Verschlusses der Sternotomie zwei TK kurz nacheinander, ohne dass auf die Ergebnisse einer zwischenzeitlichen PoC-Analyse gewartet wurde. Außerdem wurde die Menge an transfundiertem FFP bei einem Patienten pauschal mit 400 ml veranschlagt und nicht gewichtsadaptiert angepasst.



### 3.6 Protokolldeviationen

Tabelle 16: Konventionelle Gerinnungsdiagnostik beider Gruppen im Vergleich

	Kontrollgruppe n = 14	Studiengruppe n = 11	p-Wert
<b>Thrombozytenzahl [1/nl]</b>			
Baseline	221,5 (190,75; 246,75)	206 (166; 233)	0,22
Post-Protamin	142 (103,5; 165,5)	122 (95; 161)	0,82
ITS-Aufnahme	152,5 (110,5; 184)	150 (120; 191)	0,89
6 h post-OP	-	-	-
24 h post-OP	153,5 (130,25; 175,75)	139 (127; 167)	0,98
<b>aPTT [s]</b>			
Baseline	32,55 (31,4; 37,125)	33,8 (32; 35,4)	0,73
Post-Protamin	34,3 (32,6; 38,75)	36,65 (35,28; 38,85)	0,26
ITS-Aufnahme	35,15 (33,35; 37,3)	38,1 (37,3; 40,9)	<b>0,038</b>
6 h post-OP	31,5 (30,05; 34,225)	33,9 (31,8; 35,5)	0,17
24 h post-OP	34,55 (32,35; 37,9)	38,1 (34,5; 43,4)	<b>0,044</b>
<b>TPZ [s]</b>			
Baseline	93 (82,25; 97,25)	89 (82; 94)	0,54
Post-Protamin	51 (48,5; 58,5)	51 (46; 53)	0,42
ITS-Aufnahme	57 (55; 64,75)	60 (54; 62)	0,85
6 h post-OP	72 (66,5; 79)	71 (66; 72)	0,29
24 h post-OP	77 (64,5; 80,75)	67 (58; 82)	0,22
<b>Fibrinogen [mg/dl]</b>			
Baseline	3,98 (3,51; 4,66)	3,60 (3,37; 4,83)	0,47
Post-Protamin	2,65 (1,89; 3,02)	2,27 (2,18; 2,92)	0,91
ITS-Aufnahme	2,58 (2,17; 3,42)	2,48 (2,09; 3,07)	0,70
6 h post-OP	3,34 (2,99; 3,90)	2,73 (2,42; 2,93)	<b>0,006</b>
24 h post-OP	3,85 (3,51; 4,06)	3,74 (3,53; 4,5)	0,79
<b>Faktor XIII-Aktivität [%]</b>			
Baseline	102 (86; 110)	110 (97,75; 110)	0,35
Post-Protamin	-	-	-
ITS-Aufnahme	84 (70; 96)	82,5 (73,75; 98,25)	0,81
6 h post-OP	81 (65,5; 97)	90 (79,5; 101,5)	0,19
24 h post-OP	78 (72,5; 92,5)	89 (84; 104)	0,28
<b>ACT [s]</b>			
Baseline	116 (104; 125)	116 (103; 133)	0,69
Post-Protamin	119 (105,75; 120,25)	120 (113; 128)	0,34
ITS-Aufnahme	148 (136; 158,75)	161 (149; 168)	0,05
6 h post-OP	146 (134; 157)	157 (152,75; 160,75)	0,09
24 h post-OP	143,5 (125; 152)	158 (144,5; 168,5)	<b>0,033</b>

Die Daten sind dargestellt als Median (25.; 75. Perzentile). p-Wert mit zweiseitigen Signifikanzniveau  $< 0,05$ . Post-Protamin - Nach intraoperativer Protamin-Gabe, ITS - Intensivstation, post-OP - postoperativ, aPTT - aktivierte partielle Thromboplastinzeit, TPZ - Thromboplastinzeit, ACT - aktivierte Gerinnungszeit (engl. activated clotting time)

### 3.6 Protokolldeviationen

Tabelle 17: PoC-Gerinnungsdiagnostik beider Gruppen im Vergleich

	Kontrollgruppe n = 14	Studiengruppe n = 11	p-Wert
<b>ADPtest [U]</b>			
Baseline	63,5 (42,75; 78,75)	63 (35; 71)	0,43
Post-Protamin	45 (31; 71,5)	30 (17; 77)	0,29
ITS-Aufnahme	60,5 (44; 71,5)	45 (33; 82)	0,47
24 h post-OP	71 (52,5; 82,25)	71 (58; 90)	0,73
<b>ASPItest [U]</b>			
Baseline	20 (13,25; 43)	10 (7; 30)	0,18
Post-Protamin	10 (7; 26,75)	21 (6; 55)	0,54
ITS-Aufnahme	19,5 (12; 48,25)	24 (5; 52)	0,89
24 h post-OP	33 (18,5; 48)	34 (23; 41)	0,77
<b>TRAPtest [U]</b>			
Baseline	119 (82; 158,75)	103 (93; 143)	0,50
Post-Protamin	90 (68,5; 128,25)	109 (76; 134)	0,57
ITS-Aufnahme	138,5 (92,75; 158,5)	116 (85; 149)	0,57
24 h post-OP	146,5 (116; 157,25)	134 (129; 158)	0,65
<b><math>CT_{INTEM}</math> [s]</b>			
Baseline	152 (130,5; 179,25)	164 (151; 185)	0,34
Post-Protamin	206,5 (188,75; 224,25)	207 (194; 234)	0,57
ITS-Aufnahme	187,5 (179; 200,5)	195 (177; 213)	0,54
24 h post-OP	157 (142,5; 170)	166 (148; 179)	0,20
<b><math>CFT_{EXTEM}</math> [s]</b>			
Baseline	66,5 (59,5; 72,25)	68 (62; 79)	0,73
Post-Protamin	88 (73,75; 123,5)	91 (72; 127)	1,00
ITS-Aufnahme	85 (71,25; 120,25)	82 (66; 114)	0,73
24 h post-OP	77,5 (65,5; 83,25)	76 (55; 89)	1,00
<b><math>MCF_{FIBTEM}</math> [mm]</b>			
Baseline	22,5 (21; 25,25)	22 (19; 24)	0,57
Post-Protamin	16 (12; 17,25)	14 (11; 17)	0,40
ITS-Aufnahme	15 (12,75; 19,5)	15 (12; 21)	0,81
24 h post-OP	22 (19,5; 25)	24 (20; 28)	0,42

*Die Daten sind dargestellt als Median (25.;75. Perzentile). p-Wert mit zweiseitigen Signifikanzniveau < 0,05. Post-Protamin - Nach intraoperativer Protamin-Gabe, ITS - Intensivstation, post-OP - postoperativ, CT Gerinnungszeit (engl. clotting time), CFT Gerinnselfestigungszeit (engl. clot formation time), MCF maximale Gerinnselfestigkeit (engl. maximum clot firmness)*

Tabelle 18: postoperative Verlaufsparmeter

	Kontrollgruppe n = 14	Studiengruppe n = 11	p-Wert
Nachbeatmungsdauer [h]	8,75 [7; 13,25]	9 [5; 16]	1,00
Dauer ITS-Aufenthalt [h]	45,5 [18,38; 77]	48 [22,5; 73]	0,69
<b>Komplikationen</b>			
Rethorakotomie	0	0	-
Delir	4 (29)	5 (45)	0,65
neuaufgetretene HRST 24 h postoperativ	2 (14)	3 (27)	0,76
Nierenersatzverfahren	0	1 (9)	0,90

*Die Daten sind dargestellt als Anzahl (%) oder Median (25.;75. Perzentile). p-Wert mit zweiseitigen Signifikanzniveau < 0,05. ITS - Intensivstation, HRST - Herzrhythmusstörung*

## 4. Diskussion

Das Hauptergebnis der Studie ist, dass keine Reduktion des Drainageblutverlusts nach kardiochirurgischen Hochrisiko-Eingriffen mittels eines PoC-basierten Transfusionsprotokolls im Vergleich zu einem auf konventionellen Laborparametern basierendem Protokoll gezeigt werden konnte. Die Menge an Transfusionen unterschied sich statistisch nicht zwischen den Gruppen, wobei Thrombozytenkonzentrate nur in der Studiengruppe verwendet wurden. Im Verlauf der Standardgerinnungsparameter gab es ebenfalls keine Unterschiede.

### 4.1. Interpretation der Ergebnisse

**Primärer Endpunkt** Mit Hilfe des PoC-basierten Transfusionsprotokolls konnte keine Reduktion des Drainageblutverlusts erreicht werden. Die Gesamtblutungsmengen sind in der Studiengruppe sogar leicht höher als in der Kontrollgruppe, jedoch ist dieser Unterschied marginal und im Zeitverlauf nähern sich die Mengen an, bei insgesamt keiner nachweisbaren Effektstärke. Vergleicht man nur die Drainageverluste blutender Patienten, sind die Unterschiede deutlicher, jedoch wiederum nicht signifikant.

**Sekundäre Endpunkte** Es ließ sich in der Analyse des Hochrisiko-Arms keine Reduktion der nötigen Transfusions- und Gerinnungsproduktmengen zeigen. Die Menge an verabreichten Thrombozytenkonzentraten in der Studiengruppe war numerisch, aber nicht signifikant, höher als in der Kontrollgruppe, in der diese nicht zum Einsatz kamen. Auch war die Menge von transfundierten Erythrozytenkonzentraten, Protamin und Desmopressin höher, jedoch wiederum ohne statistischen Unterschied.

## 4.1 Interpretation der Ergebnisse

Ebenso ließ sich für den Verlauf der perioperativ erhobenen Hämostaseparameter im Gruppenvergleich kein genereller Trend oder Unterschied feststellen. Bei Betrachtung des Verlaufs mittels Varianzanalyse von Messwiederholungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Der Verlauf der Standardgerinnungsparameter konnte somit durch ein PoC-Gerinnungsmanagement nicht verändert werden.

Im Vergleich einzelner Werte zu bestimmten Zeitpunkten gab es einzelne signifikante Unterschiede, genauer aPTT bei ITS-Aufnahme ( $p = 0,038$ ) und nach 24 h ( $p = 0,044$ ), Fibrinogen 6 h postoperativ ( $p = 0,006$ ) und ACT 24 h operativ ( $p = 0,033$ ), jeweils mit der schlechteren Gerinnungsfunktion in der Studiengruppe. Diese Werte näherten sich jedoch im Verlauf jeweils einander an, bzw. zeigten keine durchgehenden relevanten Unterschiede. Ebenso generell, wenn auch nicht signifikant, waren die meisten der erhobenen konventionellen Laborparameter in der Studiengruppe im Vergleich meist schlechter, auch bereits direkt präoperativ. Letzteres erscheint jedoch eine zufällige Konstellation zu sein, da sowohl der Einsatz einer Randomisierung, wie auch der Mangel von statistischer Signifikanz gegen eine systematische Fehlverteilung sprechen.

Der gemeinsame Trend von sowohl konventionellen, als auch PoC-Hämostaseparametern beider Gruppen war meist eine Verschlechterung der Werte intraoperativ und direkt postoperativ mit einer folgenden Verbesserung im Verlauf bis 24 h nach Operation. Dies ist kongruent mit dem einleitend beschriebenen Einfluss der HLM auf die Gerinnungsfunktion und den Ergebnissen der bestehenden vergleichbaren Literatur [77, 80, 131] und findet in dieser Studie Bestätigung.

**Erhöhte Menge an Thrombozytenkonzentraten in der Studiengruppe** Das Ergebnis der größeren Menge an verabreichten Thrombozytenkonzentraten in der Studiengruppe (0 gegen 8,  $p = 0,134$ ) lässt sich am ehesten an Hand der unterschiedlichen Inzidenz von transfusionsbedürftigen Blutungen erklären (s.u.). Diese traten häufiger in der Studiengruppe als in der Kontrollgruppe auf (1 gegen 4,  $p = 0,190$ ). Eine weitere Möglichkeit der Erklärung ist die jeweils verschiedene Indikationsstellung zur Transfusion von Thrombozytenkonzentraten in beiden Gruppen (s.u.).

**Erhöhte Inzidenz von transfusionsbedürftigen Blutungen in der Studiengruppe** Eine Ursache für die erhöhte Anzahl transfusionsbedürftiger Blutungen in der Studiengruppe ist nicht eindeutig. In beiden Gruppen wurde die Notwendigkeit einer Transfusion gleich definiert, entweder anhand der erhöhten Drainageverluste oder des Vorliegens einer vermehrten intraoperativen mikrovaskulären Blutung. Die Indikationsstellung zur Transfusion bei mikrovaskulärer Blutung oblag vornehmlich der subjektiven Interpretation des operierenden Kardiochirurgen welches noch am ehesten durch die Subjektivität der Einschätzung als beeinflussender Faktor angesehen werden muss.

## 4.2 Einordnung in Forschungsstand

**Unterschiede der indizierten Transfusions- und Gerinnungsprodukte bei Gruppeninversion** Im Falle von transfusionsbedürftigen Blutungen und fiktiver Zuordnung zu jeweils nur einer Gruppe (bzw. bei Inversion der Gruppen) wären laut den Protokollen in der Studiengruppe eher TKs indiziert gewesen, in der Kontrollgruppe eher FFPs (vgl. Tabelle 15). Dies deckt sich mit den Ergebnissen vorangegangener Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass sich durch Einsatz von PoC-basierten Transfusionsprotokollen FFPs deutlicher einsparen lassen können, als andere Gerinnungsprodukte, vor allem im Vergleich zu TKs [77, 80, 83, 131]. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die fehlende Erfassung von Thrombozytopathien in der konventionellen Gerinnungsanalyse. Da hier nur eine quantitative Analyse von Thrombozyten erfolgt und die gerade im Rahmen und kardiochirurgischen Operationen relevanten Funktionsstörung der Blutplättchen somit unerkannt bleiben, könnte es hier zu einer ungerichteten und unzureichenden Therapie von Blutungen kommen. Dazu kommt eine möglicherweise spezifischere Funktionserfassung der plasmatischen Gerinnung in der PoC-Diagnostik, die unnötige Gaben von FFPs verhindern könnte [87].

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass, wie bereits vorbeschrieben, die Ergebnisse dieser Studie darauf hinweisen, dass mit einem PoC-Management eher die Indikation von Thrombozytenkonzentraten gestellt wird, während konventionelle Gerinnungsdiagnostik eher gefrorenes Frischplasma präferiert.

Als interessant anzumerken ist, dass die Indikationsstellung zur Gabe von Thrombozytenkonzentraten ausschließlich über Multiplate® erfolgte. Die vom Hersteller beschriebene Detektierbarkeit von Thrombozytopathien im ROTEM® wurde in der hier beschriebenen Kohorte nicht erkannt [126].

**Wirksamkeit der Transfusionsalgorithmen** Beide Transfusionsalgorithmen kamen zum Einsatz. Weder der primäre noch die sekundären Endpunkte unterschieden sich. Die Überlegenheit eines der beiden Transfusionsalgorithmen lässt sich aus dieser Studie somit nicht ableiten.

Jedoch lässt sich nicht aussagen, ob das auf konventionellen Parametern basierte Protokoll der Kontrollgruppe das gleiche vermocht hätte auf Grund des nur einmaligen Einsatzes.

## 4.2. Einordnung in Forschungsstand

### 4.2.1. Vorhandene Studien

Bereits in verschiedenen Studien wurde die Reduktion von Drainageblutverlusten und Transfusionsbedarf durch Einsatz von PoC-basierten Gerinnungs- und Transfusionsalgorithmen bei kardiochirurgischen Operationen überprüft. Als besonders relevant zum Ver-

## 4.2 Einordnung in Forschungsstand

gleich erscheinen diejenigen Studien, die ein PoC-basiertes Protokoll im Rahmen von kardiochirurgischen Operationen einsetzten. Dazu zählen die prospektiven und teilweise randomisierten Arbeiten von Shore-Lesserson et al. [80], Royston et al. [81], Nuttall et al. [131], Avidan et al. [78], Ak et al. [76], Westbrook et al. [82], Weber et al. [77] und Karkouti et al. [83] (vgl. Tabelle 19, siehe auch entsprechendes Kapitel in der Einleitung).

### 4.2.2. Vergleich der Ergebnisse

Während andere Studien durch Einsatz eines PoC-basierten Transfusionsprotokolls sowohl Reduktion der Menge an verwendeten Blutprodukten bzw. Gerinnungsprodukten, als auch Drainageblutverlusten erreichen konnten, konnte dies mit dem Protokoll der hier betrachteten Heart-PoC Studie nicht erreicht werden.

Einzig in einer Arbeit konnte ebenfalls im Vergleich zweier Protokolle, eines PoC-gesteuert, eines mit konventionellen Laborparametern, keine Verbesserung des Hämostasemanagements oder des Outcomes gezeigt werden. Im Vergleich mit einer unkontrollierten Kohorte fand man jedoch eine Reduktion des Transfusionsbedarf durch Einsatz von Protokollen [78].

Nuttall et al. und Weber et al. konnten in ihren Studien jeweils Transfusionsbedarf ebenso wie die Drainageblutverluste durch Einsatz eines Transfusionsprotokolls senken. Weber et al. erreichten eine deutliche Reduktion von Transfusions- und Gerinnungsproduktbedarf bzw. Drainageblutverlust, außerdem eine Verbesserung des Outcomes und der Kosten für die Behandlung.

**Drainagemenge und Blutungsinzidenz** Der mediane Drainageblutverlust in der Heart-PoC Studie ist zum Teil deutlich geringer als der in den verglichenen Arbeiten (vgl. Tabelle 1). Auch die Inzidenz transfusionsbedürftiger Blutungen (20 %) liegt unter der der verglichenen Studien, obwohl diese meist nicht ausschließlich Hochrisiko-Operationen analysierten [76, 78, 80–82, 94].

Ein möglicher Erklärungsansatz sind Unterschiede im anästhesiologischen bzw. kardiochirurgischen Ablauf im Vergleich zu anderen Studien. In den letzten Jahren wurden sowohl weniger invasive chirurgische Techniken, wie auch moderne Ansätze zum Einsparen von Transfusionsprodukten entwickelt und umgesetzt [132–134]. Dadurch kam es insgesamt zu einer Verringerung von Morbidität und Mortalität, obwohl sich das Risikoprofil der Patienten eher verschlechterte [134].

Ein anderer Ansatz zur Erklärung der vergleichsweise geringen Drainageblutmenge könnten die relativ strengen Ausschlusskriterien und somit im Vergleich zu anderen Untersuchungen gesünderen Studienpatienten sein (s.u.).

Auch die fehlende Verblindung der Kardiochirurgen für das Studienkonzept könnte zu einer umfassenderen und intensiveren chirurgischen Hämostase und somit möglicherwei-

## 4.2 Einordnung in Forschungsstand

Tabelle 19: prospektive Studien in der Kardiochirurgie mit Transfusionsalgorithmus basierend auf PoC-Messwerten

	Design	Verwendete PoC-Geräte	kardiochirurgische Prozeduren	Indikation Transfusion	Drainageblutverlust	relevante Ergebnisse
Shore-Lesserson et al. 1999	RCT, 2 Protokolle, SLP (n=52) vs. PoC/SLP (n=53), intraoperativ	TEG	Einzel- oder Mehrfachklappeneingriffe, Kombinationseingriffe, Re-Operationen, Ersatz thorakale Aorta	Blutung >100 ml in 3 min oder keine sichtbaren Gerinnsel	SLP vs. PoC 6h: 469 vs. 362ml 24h: 901 ml vs. 702 ml	Reduktion postoperative Inzidenz Transfusion, Gerinnungsprodukte, FFP, Reduktion FFP-Volumen, Inzidenz TK insgesamt reduziert
Royston et al. 2001	RCT mit vorangegangener SLP-Pilotgruppe, PoC (n=30) vs. CDT (n=30), SLP n=60, intra- und postoperativ	TEG	CABG, Einzel- oder Mehrfachklappeneingriffe, Herztransplantationen, Ross-Operationen, Kombinationseingriffe	pathologische TEG-Ergebnisse (PoC), Einschätzung Kliniker (CDT)	CDT vs. PoC 12 h: 470 ml vs. 390 ml (Median)	Reduktion Transfusionsinzidenz/TK/FFP in PoC-Gruppe
Nuttall et al. 2001	RCT, CDT (n=51) vs. PoC/SLP (n=41), intraoperativ	TEG, CoaguChek Plus	elektive kardiochirurgische Eingriffe	intraoperative Sickerblutung ohne sichtbare Gerinnsel	CDT vs. PoC/SLP 4 h: 350 ml vs. 250 ml 12 h: 670 ml vs. 420 ml 24 h: 850 ml vs. 590 ml	Reduktion intraoperative Menge FFP und TK, Reduktion Inzidenz Reexploration
Avidan et al. 2004	RCT plus historische CDT-Gruppe, PoC-Algorithmus (n=51) vs. SLP-Algorithmus (n=51), CDT-Gruppe (n=108), intra- und postoperativ	HEPCON® (für Management Heparin/Protamin Intraoperativ), PFA-100, TEG®	elektive CABG ohne gerinnungsalternierende Medikation für 72 h	postoperative Blutung > 100 ml/h	CDT vs. SLP vs. PoC 24 h: 810 ml vs. 850 ml vs. 755 ml	Reduktion Menge EK/TK/FFP in SLP/PoC-Gruppen gegen CDT, kein Unterschied zwischen SLP und PoC
Westbrook et al. 2008	RCT, CDT (n=37) vs. PoC (n=32), intra- und postoperativ	TEG®, Platelet Mapping®	alle außer Lungentransplantationen	> 60 ml Drainageverlust in 30 min nach Protamin-Gabe, bei > 60 ml auf ITS erneute PoC Kontrolle, Transfusion bis < 100 ml/h	CDT vs. PoC 12 h: 960 ml vs. 875 ml (Mediane)	Gesamtreduktion von Transfusionen um 52 %, Reduktion EK-Menge von 33 auf 14 U und Cryoprecipitate von 20 auf 0 U
Ak et al. 2009	RCT, CDT (n=110) vs. PoC-Algorithmus (n=114), intra- und postoperativ	TEG, Chronolog Lumi Aggregometer	elektive CABG	Sickerblutung oder Fehlen von sichtbaren Gerinnseln plus pathologische Gerinnungswerte, postoperative Definition nicht genau beschrieben	CDT vs. PoC 12 h: 591,4 ml vs. 480,5 ml (Mittelwert)	Reduktion mediane Menge FFP/TK/TA in PoC-Gruppe, Outcome/EK unverändert
Weber et al. 2012	RCT, SLP (n=50) vs. PoC (n=50), intra- und postoperativ, vorzeitiger Abbruch nach positiver Interimsanalyse	Multiplate®, ROTEM®	elektive Hochrisiko-Operationen	Diffuse intraoperative Blutung oder > 250 ml/h oder > 50 ml/10min	SLP vs. PoC 6h: 600 ml vs. 338 ml 12 h: 800 ml vs. 425 ml 24 h: 900 ml vs. 600 ml (Mediane)	Verringerung Menge und Rate EK/FFP/rF-VIIa, TK-Menge, Beatmungsdauer, LoS, Kosten, AE-Anzahl, 6-Monate-Mortalität
Heart-PoC High-Risk Gruppe 2016	RCT, SLP (n=14) vs. PoC (n=11), intra- und postoperativ, beendet nach negativer Interimsanalyse	ROTEM®, Multiplate®	elektive Hochrisiko-Operationen	diffuse intraoperative Sickerblutung ohne sichtbare Gerinnsel, > 4 ml/kg KG/h über 30 min oder > 1,5 ml/kg KG/h über 2 h	SLP vs. PoC 6 h: 125 ml vs. 150 ml 12 h: 235 ml vs. 250 ml 24h: 360 ml vs. 380 ml	keine Reduktion von Transfusionen, gleiche Transfusionsmenge trotz höherer Blutungsinzidenz in Studiengruppe

Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) fett gedruckt; AE - adverse events, Koronararterien-Bypass (engl. coronary artery bypass graft), CDT - klinisch-gesteuerte Transfusion (engl. clinician-directed transfusion), EK - Erythrozytenkonzentrat, FFP - gefrorenes Frischplasma, LoS - Krankenhausaufenthaltsdauer (engl. length of stay), PoC - Point-of-Care, rF-VIIa - rekombinanter Faktor VIIa, RCT - randomisierte kontrollierte Studie, SLP - Standardlaborparameter, TEG - Thrombelastographie, TK - Thrombozytenkonzentrat

## 4.2 Einordnung in Forschungsstand

se zu einem geringeren Drainageblutverlust geführt haben. Dagegen spricht jedoch die quasi gleiche Dauer der chirurgischen Hämostase beider Gruppen dieser hier betrachteten Studie.

Ein interessanter Vergleich kann noch mit den Studien von Nuttall und Weber vorgenommen werden. Diese schlossen nur Patienten in ihre Untersuchung ein, bei denen bereits eine intraoperative Blutung vorlag. Vergleicht man die Patienten aus deren Studiengruppen (daher mit erhöhtem perioperativen Drainageblutverlust bzw. Transfusionsbedarf) mit den transfundierten Probanden der Heart-PoC Studiengruppe, zeigen sich mediane Drainageverluste auf einem ähnlichen Niveau (vgl. Tabelle 1). Die Interventionsgruppen dieser drei Studien scheinen somit in Hinblick auf Drainageblutverluste vergleichbar zu sein.

**Transfusionsbedarf und Outcome** Die kumulierte Menge an Transfusions- und Gerinnungsprodukten in der Heart-PoC Studie war angesichts der geringen Blutungsinzidenz niedrig. Allerdings war auch die Menge pro Patient, zum Teil deutlich geringer als in den Vergleichsstudien [76, 77, 131].

Andere Arbeiten verbrauchten zwar in den PoC- bzw. Protokoll-gesteuerten Gruppen ähnlich wenig Gerinnungsprodukte wie die hier vorgestellte Studie, jedoch war deren Bedarf an EKs ebenso wie an Gerinnungsprodukten in den Kontrollgruppen deutlich höher [78, 80–82].

Die Heart-PoC Studie hatte somit insgesamt einen im Vergleich geringen Verbrauch an Gerinnungsprodukten, ohne jedoch im Kontrast zu anderen Studien einen Unterschied zwischen PoC- und Kontrollgruppe zu finden. Ursächlich scheinen ähnliche Gründe wie bereits für die geringere Drainagemenge zu sein, also Fortschritte in Behandlung und eine gesündere Patientenkohorte.

Das Outcome konnte einzig in der Studie von Weber et al. verbessert werden. Ein Vergleich ist erschwert mangels Angabe von Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen. Die Länge des ITS-Aufenthalts in der Heart-PoC Studie ist im Vergleich länger als bei Westbrook et al. und Weber et al. Dies könnte jedoch auch, durch unterschiedliche Verlegungskriterien erklärbar sein und nicht durch verlängerten Bedarf einer intensivmedizinischen Behandlung oder kränkeren Patienten. Weitere der verglichenen Studien machten keine Angaben zum Outcome.

### 4.2.3. Vergleich der Patientenkohorten

Die Patientenkohorte der Heart-PoC Studie war vor allem durch den Abbruch nach der Interimsanalyse deutlich kleiner als diejenigen der Vergleichsstudien. Bei vollständigem Einschluss der geplanten Gruppengröße hätte die Heart-PoC-Studie eine vergleichbare Anzahl von Patienten eingeschlossen. Dies liegt möglicherweise daran, dass es sich um eine Pilotstudie handelte und für die Power-Analyse von einer höheren Drainageblutmen-



## 4.2 Einordnung in Forschungsstand

ge ausgegangen wurde. Aufgrund der geringen Patientenzahl kann die vorliegende Studie letztendlich als Pilotstudie mit explorativem Charakter bezeichnet werden.

Die Ausschlusskriterien der Heart-PoC Studie wurden streng gewählt, um eine möglichst homogene Patientenkohorte zu untersuchen und Verzerrungen (Bias) der Studienergebnisse durch inhomogene Patientengruppen und Operationen zu vermeiden. Andere Arbeiten verwendeten zwar ähnliche Kriterien, jedoch nicht in der umfassenden Konstellation wie diese der hier betrachteten Studie. Ein minimaler präoperativer Hb-Wert wurde von keiner der analysierten Vergleichsstudien berichtet und war hier einer der häufigsten Ausschlussgründe. Dadurch könnte behauptet werden, dass die hier betrachtete strenger selektierte Patientenkohorte gesünder war und zu weniger perioperativem Drainageblutverlust und Transfusionsbedarf neigte als in anderen Studien. Dieser Annahme widerspricht, dass Indikatoren wie Alter, EuroScore und HLM-Zeit, die für tendenziell kränkere Patienten oder erhöhtes perioperatives Risiko für Blutungen oder andere Komplikationen stehen, zwischen dieser und den weiteren betrachteten Arbeiten vergleichbar waren [77, 80, 131], teils jedoch deutlicher verschieden [76, 78].

Ein weiterer Aspekt ist der Einschluss von einzig Patienten mit Hochrisiko-Operationen, jedoch wie erwähnt nach einer möglicherweise mittlerweile erneuerungswürdigen Definition [133]. Weber et al. schlossen als einzige andere Studie explizit nur solche Operationen in ihre Arbeit ein, während einige andere sie nur mitbetrachteten oder sogar ausschlossen.

### 4.2.4. Vergleich der Transfusionsprotokolle

Für das Management einer perioperativen Blutung haben die verschiedenen Autoren unterschiedliche Ansätze und Formen der PoC-Gerät-gesteuerten Transfusionsprotokolle verwendet (siehe Tabelle 19). Für die Vergleichsgruppe wurde entweder, basierend auf konventionellen Laborparametern, ebenfalls ein Protokoll erstellt oder die empirisch-klinische Therapieentscheidung durch den behandelnden Arzt zugrunde gelegt. Allen Protokollen gemeinsam war, dass sie erst nach Abgang von der HLM und antagonistischer Gabe von Protamin eingesetzt wurden. Einige wurden auch postoperativ auf der Intensivstation weiterverwendet, während andere einzig intraoperativ zum Einsatz kamen. Im Vergleich des Protokolls der Heart-PoC Studie mit denen anderer Autoren lassen sich folgende Kategorien betrachten:

**Definition Blutung** Die Definition einer transfusionsbedürftigen Blutung variiert zwischen den Studien der wissenschaftlichen Literatur und der hier vorgestellten Untersuchung. Während in der hier beschriebenen Studie intraoperativ interdisziplinär entschieden wurde, ob eine relevante mikrovaskuläre Blutung vorliegt und ein Bias durch die Subjektivität der behandelnden Ärzte nicht ausgeschlossen werden kann, wurden in der Literatur andere Kriterien verwendet: Shore-Lesserson et al. benannten einen Blutverlust von mehr

## 4.2 Einordnung in Forschungsstand

als 100 ml in 3 min als relevant, beschrieben jedoch nicht den Weg der genauen Erhebung im Kontext von Spüllösung und Versickern des Blutes im Situs. Einen anderen Weg gingen Karkouti et al. in ihrer retrospektiven Arbeit, welche die Gewichtsmessung eines Schwamms, welcher 5 min im Operationsfeld lag, der Blutungsdefinition zugrunde legen. Dies erscheint besser standardisierbar, ist jedoch hinsichtlich der Validität und Reproduzierbarkeit nicht untersucht. Die meisten anderen Autoren definierten ebenso wie die hier vorliegende Arbeit eine diffuse mikrovaskuläre Blutung ohne sichtbare Gerinnsel als transfusionwürdig.

Auch die postoperative Blutungsdefinition variiert in den Studien zum Thema, wenn postoperativ ein Transfusions- und Gerinnungsprotokoll verwendet wurde. Während in der Heart-PoC Studie gewichtsadaptiert über entweder 30 Minuten oder 2 Stunden definiert wurde, verwendeten andere absolute Volumina über einen (100 ml/h [78], 100 bzw. 60 ml/h [82]) bzw. zwei Zeiträume (250 ml/h oder 50 ml/10min [77]). Bei einem 85 kg schweren Mann (entspricht in etwa dem Median der hier beschriebenen Kohorte) wäre in der vorliegenden Studie ein Blutverlust von 170 ml/30min bzw. 255 ml/2h Indikation zur Transfusion gewesen. Je nach Dynamik der Blutung sind somit die Grenzwerte bei kurzfristigen Blutungen höher gesetzt, bei längerfristigen Drainageverlusten gleichwertig bis höher im Vergleich zu den anderen Autoren. Ob dies zu einem tendenziell zurückhaltenderen oder aggressiveren Transfusionsmanagement geführt hat, lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht aussagen. Ebenso wenig lässt sich ohne eine entsprechende Auswertung feststellen, ob ein hierin begründeter Unterschied in der Transfusionspraxis zu unterschiedlichen Ergebnissen führen würde. Es lässt sich dennoch annehmen, dass eine Blutungsdefinition mit eher höheren Grenzwerten im Kontext von wenig blutenden Patienten Transfusionen einzusparen vermag.

Einzig Royston et al. verwendeten nicht die Blutungsmenge, sondern pathologische PoC-Messwerte als Transfusionindikation in der Studiengruppe, wobei in deren Kontrollgruppe klinisch entschieden wurde ohne klare beschriebene Definition. Ak et al. definierten die postoperative Blutungsmenge nicht explizit, bezogen sich jedoch auf das Protokoll von Royston et al.

**Verwendete Transfusions- und Gerinnungsprodukte** Zweitens zeigen sich Unterschiede in den verwendeten Transfusions- und Gerinnungsprodukten. Während in der hier ausgewerteten Studie sowohl Blutprodukte als auch Faktorkonzentrate primär zum Hämostasemanagement verwendet werden konnten, kamen in einigen Studien keine Faktorkonzentrate zum Einsatz [76, 78, 80–82, 94, 131]. Weber et al. hingegen erreichten durch vermehrten Einsatz von Gerinnungsfaktoren eine deutliche Reduktion des Bedarfs an Blutprodukten neben der Verringerung von Morbidität und Mortalität. Insbesondere die Einsparung von FFP wird durch die vermehrte Verwendung von Fibrinogen und PPSB (in den USA als 4-Faktor-Komplex erst seit 2013 zugelassen, vormals nur 3-Faktor-Komplex

## 4.2 Einordnung in Forschungsstand

[135]) ermöglicht. Auch der initiale Einsatz von Desmopressin vor Thrombozytengabe wie in der hier vorgestellten Arbeit und bei Nuttall und Weber vermag unter Umständen Blutprodukte einzusparen.

Außerdem lassen sich die Studienprotokolle daran unterscheiden, ob eine Rangfolge der zu infundierenden Blut- oder Gerinnungsprodukte vorhanden war. Shore-Lesserson legte dabei die Annahme zugrunde, dass die Blutungen oft Plättchen-assoziiert seien und konventionelle Laborparameter (hier Thrombozytenzahl) schneller bestimmt würden als andere. Zwei Studien verwenden Flussdiagramme, welche jeweils durch den Ablauf eine Reihenfolge der Gerinnungspräparate vorsehen [77, 82]. Alle anderen betrachteten Arbeiten inklusive der Heart-PoC Studie verwenden keine vorgeschriebene Präferenz der Blut- oder Gerinnungsprodukte. Dadurch können zwar gegebenenfalls Unklarheiten auftreten, sollten mehrere Parameter pathologisch sein, jedoch wird ein individuelles Vorgehen unter ungewöhnlichen Umständen ermöglicht und ein zielorientiertes hämostaseologisches Blutungsmanagement in den Vordergrund gestellt.

**PoC-Geräte** Ein dritter wichtiger Unterschied ist die Verwendung unterschiedlicher Geräte für das PoC-Management. Durch unterschiedliche Funktionsweisen und Grenzwerte ist ein Vergleich nur bedingt möglich. Ein rationaler Ansatz ist jedoch, dass durch die Messungen die wichtigsten Ursachen von perioperativen Blutungen in der Kardiochirurgie erkannt werden sollten, genauer Hyperfibrinolyse, Hypofibrinogenämie, Thrombozytendysfunktion bzw. -mangel unterschiedlicher Genese, Verbrauchskoagulopathie und Heparin-Restwirkung. Eine Differenzierung verschiedener Ursachen für Thrombozytenfunktionsstörung (verschiedene Medikamentenwirkungen, Beeinträchtigung durch die Herz-Lungen-Maschine, andere) erscheinen sinnvoll, da dies therapeutische Konsequenzen haben kann. Dies wird mit Multiplate®, Platelet Mapping®, Chronolog® Lumi Aggregometer® oder Zusatzmodulen für TEG® und ROTEM® ermöglicht. Die Studien von Shore-Lesserson, Nuttall, Royston und Avidan verwendeten diese Differenzierung nicht, möglicherweise auch wegen mangelnder Verfügbarkeit zum Zeitpunkt der Arbeiten.

**Praktische Anwendbarkeit** Für die Verwendung von Transfusionsprotokollen ist deren praktische Anwendbarkeit wichtig. Ein eher offenes Protokoll wie das der Heart-PoC Studie vermag das Gerinnungsmanagement zu leiten, beinhaltet allerdings auch individuelle Möglichkeiten zur Anpassung, zum Beispiel beim Vorliegen nachgewiesener Faktormangelzustände. Dies kann jedoch auch zu Unsicherheiten führen.

Umfangreiche Flussdiagramme (bspw. [77]) haben den Vorteil, dass sich der Nutzer jederzeit sicher an einen vorgegebenen Leitfaden halten kann, die individuelle Anpassung bzw. Flexibilität in ungewöhnlichen Situation kann jedoch schwierig sein bzw. erfordert Erfahrung mit dem Protokoll. Ein sehr langes Protokoll (vgl.7 Seiten [82]) könnte in der Praxis allerdings störend sein .

### 4.3 Grenzen der eigenen Methode

Sinnvoll hingegen können auch Piktogramme oder Bilder wie in der retrospektiven Arbeit von Karkouti sein, wodurch der intuitive Umgang mit dem Transfusionsmanagement erleichtert werden kann.

Simple Algorithmen ([76, 81, 131]) wiederum sind zwar in der Nutzung einfach, lassen jedoch möglicherweise größere Lücken in der Gerinnungsanpassung offen und könnten von differenzierteren Anweisungen im Protokoll profitieren.

#### 4.2.5. Verblindung

Die Umsetzung einer möglichst effektiven Verblindung des Studienpersonals ist in der Praxis in dieser Form von Studie teils schwierig und verschiedene Varianten wurden von verschiedenen Autoren gewählt. Jedoch ist durch die lange Dauer zur Bestimmung der Standardlaborparameter eine dem Studiendesign eigene Verblindung quasi immanent: die Transfusionsentscheidung fällt in der Studiengruppe (mit PoC-Management) bereits früher, als die SLP zur Verfügung stehen.

In der vorliegenden Studie hatten die behandelnden Ärzte in der Kontrollgruppe keinen Zugriff auf die ermittelten PoC-Parameter, während in der Studiengruppe aufgrund der langen Bestimmungsdauer der Standardlaborparameter diese nicht verwendet werden konnten. In der Studie von Royston et al. lag keine explizite Verblindung vor. Bei Ak et al. wurde der behandelnde Anästhesist verblindet für die Gruppe des Probanden, er führte lediglich die Transfusionen durch. Shore-Lesserson et al. verblindeten sowohl die Anästhesisten und Chirurgen, als auch die Intensivmediziner für die Gruppenzuteilung der Probanden. In der Arbeit von Avidan et al. wurden die Durchführenden von PoC-Messungen und Ermittlung der Blutungsmenge für die Gruppenzuordnung verblindet, Westbrook et al. wiederum verblindeten dafür nur die Chirurgen. In der Arbeit von Weber et al. waren die behandelnden Ärzte in der Studiengruppe verblindet gegenüber den konventionellen Laborparametern, was sich jedoch im Grunde bereits durch das Studiendesign ergibt. Einen interessanten Ansatz der Verblindung nutzten Nuttall et al., welche bis zum Zeitpunkt der (tendenziell subjektiven) Feststellung einer transfusionsbedürftigen Blutung die Gruppenzuordnung nicht preisgaben, wodurch relativ einfach ein möglicher Bias reduziert werden kann.

### 4.3. Grenzen der eigenen Methode

Die Ergebnisse des hier beschriebenen Hochrisiko-Arms der Heart-PoC Studie besitzen verschiedene Limitationen.

**Kohortengröße** Durch den vorzeitigen Abbruch nach der Interimsanalyse ist die Größe der Kohorte mit nur 26 Patienten gering. Eine Fortführung der Studie bei nur geringer

### 4.3 Grenzen der eigenen Methode

Inzidenz perioperativer Blutungen und Transfusionsbedarf hätte eine deutlich größere Kohorte - als ursprünglich angenommen - für das mögliche Erreichen eines signifikanten Ergebnisses benötigt. Diese geringe Fallzahl reduziert die Interpretier- und Generalisierbarkeit der Studienergebnisse. Ebenso handelt es sich um eine Single-Center-Studie, was angesichts von möglichen interinstitutionellen Unterschieden in der Transfusionspraxis die Generalisierbarkeit verringert [13]. Der Einsatz des Propensity-Score-Matching verringerte die betrachtete Fallzahl naturgemäß noch weiter, weshalb dieses Verfahren bei geringen Fallzahlen wie in dieser Studie nur zurückhaltend eingesetzt werden kann.

**Ausschlusskriterien** Um eine möglichst homogene Studienkohorte zu erhalten und beeinflussende Störfaktoren zu reduzieren, wurden strenge Ausschlusskriterien für die Studie gewählt. Viele Nebenerkrankungen und weitere Prädispositionen für perioperativen Blutverlust und Transfusionsbedarf (siehe Kapitel 2.1.4) wurden als Ausschluss gewertet. Dies könnte zum Teil die nur geringe Inzidenz an Blutungen und Transfusionen erklären. Außerdem entspricht eine solche selektionierte Kohorte nur bedingt dem realen Patientenkollektiv in der Kardiochirurgie. Dies reduziert unter Umständen die Generalisierbarkeit der Ergebnisse der Studie.

**Vergleich der Gruppen** Es lagen hinsichtlich demographischer und klinischer Daten in der Kohorte der Studie keine signifikanten Unterschiede vor. Nichtsdestotrotz fallen die im Mittel fast durchgängig, wenn auch nicht signifikant oder außerhalb der Norm liegenden schlechteren konventionellen Gerinnungsparameter der Studiengruppe auf, auch bereits präoperativ. Ebenso waren demographische und intraoperative Daten, welche bekannte Risikofaktoren für postoperative Blutungskomplikationen darstellen (höheres Alter, niedrigerer BMI/BSA, längere Aortenklammzeit/HLM-Dauer) wie auch ein höherer Euroscore, jeweils in der Studiengruppe eher vorhanden, wenn auch ohne Signifikanz. Ob all diese Faktoren gemeinsam einen Einfluss auf die größere Blutungstendenz in der Studiengruppe aufwiesen und ob dies sich in einer größeren Kohorte als statistischer Unterschied hätte nachweisen lassen, lässt sich nicht klar aussagen, stellt jedoch eine interessante Konstellation dar.

Angesichts der verwendeten Randomisierung und fehlender Signifikanz ist dieser Umstand allerdings am ehesten zufällig und lässt keinen Selektionsbias vermuten.

**Verblindung** Auf eine vollständige Verblindung aller behandelnden Ärzte wurde in der Studie verzichtet. Einzig in der Kontrollgruppe wurden die PoC-Ergebnisse explizit nicht preisgegeben. Die Ärzte der Studiengruppe hatten zwar durch das zentrale Dateninformationssystem der Klinik Zugriff auf die Standardlaborparameter, diese hatten jedoch in der Praxis durch die lange Bestimmungsdauer keinen Einfluss auf die Entscheidung ob zu

### 4.3 Grenzen der eigenen Methode

transfundieren ist und welches Präparat verwendet wird. De facto waren sie somit verblindet für die Standardlaborparameter, auch wenn diese durch das Computersystem nicht verblindbar waren.

Ebenso wurde auf eine Verblindung der Gruppenzuordnung verzichtet. Ein Teilaspekt des postulierten besseren Managements einer perioperativen Blutung mit PoC-Geräten in der Studiengruppe war die schnellere Verfügbarkeit von Resultaten der Hämostase-Tests. Wäre nun zur Wahrung einer Verblindung der Gruppenzuordnung eine Verzögerung von nötigen Transfusionen nötig gewesen, wäre der Aspekt des Zeitvorteils verloren.

Durch das Fehlen einer vollständigen Verblindung ist in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit möglicherweise ein Detektionsbias vorhanden.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf die geringe Inzidenz an Blutungen könnte eine fehlende Verblindung der Kardiochirurgen für das Studiensetting sein. Es ist postulierbar, dass damit eine sorgfältigere chirurgische Blutungsstillung verbunden gewesen ist und somit der perioperative Transfusionsbedarf sank. Die vergleichbare Dauer der chirurgischen Hämostase in beiden Gruppen widerlegt jedoch partiell den Einfluss dieses Faktors auf die Studienergebnisse.

**Entscheidung zur Transfusion** Um möglichst objektiverbare Ergebnisse zu erhalten sind objektive Messmethoden zu wählen. Die Entscheidung, ob eine transfusionsbedürftige intraoperative Blutung vorliegt anhand des Vorhandenseins einer Sickerblutung und des Fehlens von sichtbaren Gerinnseln, ist tendenziell subjektiv. Eine objektivere Variante wie die Gewichtsmessung mit einem Schwamm [83] wurde nicht verwendet, da diese den Ablauf der kardiochirurgischen Praxis möglicherweise gestört hätte. Dennoch ist hierdurch die Gefahr eines Bias entstanden.

**Einfluss eines beliebigen Algorithmus** Es ist zu bedenken, dass festgestellt wurde, dass bereits die Implementierung eines beliebigen Transfusionsalgorithmus eine Reduktion des Transfusionsbedarfs bewirkt, anzunehmenderweise durch die bessere Schulung der behandelnden Ärzte [79, 136, 137]. Dieses Phänomen verliert an Relevanz in unserer Studie, da sowohl in Kontroll- als auch in Studiengruppe ein Protokoll vorhanden ist.

**Engmaschige PoC-Analyse** Der nötige Aufwand und die Kosten, um jederzeit verfügbare PoC-Messergebnisse im Rahmen einer plötzlich auftretenden Blutung zu haben, erscheinen angesichts der geringen Blutungsinzidenz in unserer Studienkohorte nicht gerechtfertigt. Dies war jedoch nicht im Fokus der hier beschriebenen Studie, sondern die Erprobung der Protokolle unter möglichst kontrollierten und vergleichbaren Verhältnissen. In der Praxis erscheint eine bedarfsgerechte PoC-Analyse durch jederzeit verfügbares

## 4.4 Schlussfolgerung

geschultes Personal deutlich effektiver. Nichtsdestotrotz sinkt durch diese Limitierung gegebenenfalls die Generalisierbarkeit der Studie.

**Protokolldeviationen** Durch die drei beschriebenen Protokolldeviationen sind möglicherweise die Ergebnisse der Studie verfälscht. Jedoch ist die insgesamt Protokolladhärenz mit 88 % vergleichsweise sehr gut (Vergleich bspw. [130]).

### 4.4. Schlussfolgerung

Im Rahmen des betrachteten Hochrisiko-Arms der Heart-PoC Studie konnte keine Reduktion von Drainageblutverlust oder Transfusionsbedarf durch Verwendung eines Point-of-Care-basierten Transfusionsprotokolls im Vergleich zu einem Algorithmus mit konventionellen Laborparametern erreicht werden. Bei geringen Drainageblutverlusten ist ein PoC-Algorithmus einem Standardlaborparameter-Protokoll in unserer Kohorte somit nicht überlegen.

Die Ergebnisse sind nur zum Teil kongruent mit der vorhandenen Literatur, da viele vorherige Studien eine Reduktion entweder eines oder beider Endpunkte durch Verwendung eines PoC-Protokolls belegten.

### 4.5. Ausblick

Die hier betrachtete Patientenkohorte ist klein. Um Ergebnisse zu erhalten und die Wirksamkeit der beiden genutzte Protokolle zweifelsfrei zu überprüfen, wäre ein größeres Kollektiv nötig, gerade auch um mehr transfusionsbedürftige Blutungen untersuchen zu können. Da der Blutverlust der Kohorte im Vergleich zu anderen Studien gering war, könnte auch in Erwägung gezogen werden, weniger strenge Ausschlusskriterien im Bezug auf blutungsprädisponierende Faktoren zu verwenden. Eine weitere Methode wäre der Einschluss von Studienpatienten erst bei Auftreten von Blutungen (vgl. Weber et al. [77]) oder die parallele Durchführung der Studie an mehreren Studienzentren (Multicenter-Ansatz).

Angesichts der Vielzahl verschiedener Protokolle mit unterschiedliche Ansätzen/Kohorten und unterschiedlichen Erfolgen, wäre ein Vergleich der PoC-Protokolle untereinander wünschenswert, um eine optimale Therapiestrategie zu entwickeln. Ebenso wäre eine Betrachtung der optimalen Umsetzbarkeit möglich, da der Mehraufwand neben der eigentlichen Tätigkeiten des Anästhesie-Teams gegebenenfalls wenig Raum für die Durchführung von PoC-Diagnostik offen lässt.

## Literatur

1. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L und Angelini GD. Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost after Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery. *Circulation* 2007;116:2544–2552.
2. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL und Rosenbloom M. Reexploration for Bleeding Is a Risk Factor for Adverse Outcomes after Cardiac Operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996;111:1037–1046.
3. Spiess BD, Royston D, Levy JH, Fitch J, Dietrich W, Body S, Murkin J und Nadel A. Platelet Transfusions during Coronary Artery Bypass Graft Surgery Are Associated with Serious Adverse Outcomes. *Transfusion* 2004;44:1143–1148.
4. Goodnough LT. Risks of Blood Transfusion. *Crit. Care Med.* 12 Suppl 2003;31:S678–686.
5. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH und Sabik JF. Morbidity of Bleeding after Cardiac Surgery: Is It Blood Transfusion, Reoperation for Bleeding, or Both? *Ann. Thorac. Surg.* 2011;91:1780–1790.
6. Cobain TJ, Vamvakas EC, Wells A und Titlestad K. A Survey of the Demographics of Blood Use. *Transfus Med* 2007;17:1–15.
7. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA, Haan CK, Royston BD, Bridges CR, Higgins RSD, Despotis G, Brown JR, Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennett-Guerrero E, Hill SE und Body S. Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline. *Ann. Thorac. Surg.* 5 Suppl 2007;83:S27–86.
8. Ferraris VA und Ferraris SP. Limiting Excessive Postoperative Blood Transfusion after Cardiac Procedures. A Review. *Tex Heart Inst J* 1995;22:216–230.
9. Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C, Reddy B, Nashef S, Aldam P und Utley M. The Papworth Bleeding Risk Score: A Stratification Scheme for Identifying Cardiac Surgery Patients at Risk of Excessive Early Postoperative Bleeding. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:924–930.
10. Whitson BA, Huddleston SJ, Savik K und Shumway SJ. Bloodless Cardiac Surgery Is Associated with Decreased Morbidity and Mortality. *J Card Surg* 2007;22:373–378.



11. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, Song HK, Clough ER, Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Shore-Lesserson LJ, Goodnough LT, Mazer CD, Shander A, Stafford-Smith M, Waters J, International Consortium for Evidence Based Perfusion, Baker RA, Dickinson TA, FitzGerald DJ, Likosky DS und Shann KG. 2011 Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann. Thorac. Surg.* 2011;91:944–982.
12. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM und et al. Variation in Use of Blood Transfusion in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA* 2010;304:1568–1575.
13. Stover PE, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, D'Ambra MN, Mangano DT und Spiess BD. Variability in Transfusion Practice for Coronary Artery Bypass Surgery Persists Despite National Consensus Guidelines A 24-Institution Study. *Anesthesiology* 1998;88:327–333.
14. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, Garnacho-Montero J und Amaya-Villar R. Transfusion of Blood Components and Postoperative Infection in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Chest* 2001;119:1461–1468.
15. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ und Durham SJ. Effect of Blood Transfusion on Long-Term Survival after Cardiac Operation. *Ann. Thorac. Surg.* 2002;74:1180–1186.
16. Engoren M, Habib RH, Hadaway J, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ und Shah A. The Effect on Long-Term Survival of Erythrocyte Transfusion given for Cardiac Valve Operations. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;88:95–100, 100.e1–3.
17. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Loop FD, Starr NJ und Blackstone EH. Transfusion in Coronary Artery Bypass Grafting Is Associated with Reduced Long-Term Survival. *Ann. Thorac. Surg.* 2006;81:1650–1657.
18. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, Fabri BM und Rashid A. Effect of Peri-Operative Red Blood Cell Transfusion on 30-Day and 1-Year Mortality Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:592–598.
19. Scott BH, Seifert FC und Grimson R. Blood Transfusion Is Associated with Increased Resource Utilisation, Morbidity and Mortality in Cardiac Surgery. *Ann Card Anaesth* 2008 Jan-Jun;11:15–19.

## Literatur

20. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, Likosky DS, Groom RC, Clark C, Helm RE, Kramer RS, Leavitt BJ, Klemperer JD, Krumholz CF, Westbrook BM, Galatis DJ, Frumiento C, Ross CS, Olmstead EM und O'Connor GT. Intraoperative Red Blood Cell Transfusion during Coronary Artery Bypass Graft Surgery Increases the Risk of Postoperative Low-Output Heart Failure. *Circulation* 1 Suppl 2006;114:l43–48.
21. Transfusion/Donation Fatalities. URL: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/> (besucht am 08.07.2016).
22. Wallis JP. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)–under-Diagnosed and under-Reported. *Br J Anaesth* 2003;90:573–576.
23. Blajchman MA und Vamvakas EC. The Continuing Risk of Transfusion-Transmitted Infections. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:1303–1305.
24. PEI Hämovigilanz-Berichte, Informationen Zur Sicherheit von Blut- Und Blutprodukten in Berichtsform. URL: <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/haemovigilanz/haemovigilanzberichte/haemovigilanzberichte-node.html> (besucht am 31.08.2016).
25. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr R, Lowell CA, Norris PJ, Murphy EL, Weiskopf RB, Wilson G, Koenigsberg M, Lee D, Schuller R, Wu P, Grimes B, Gandhi MJ, Winters JL, Mair D, Hirschler N, Sanchez Rosen R, Matthay MA und TRALI Study Group. Transfusion-Related Acute Lung Injury: Incidence and Risk Factors. *Blood* 2012;119:1757–1767.
26. Vlaar APJ, Binnekade JM, Prins D, van Stein D, Hofstra JJ, Schultz MJ und Juffermans NP. Risk Factors and Outcome of Transfusion-Related Acute Lung Injury in the Critically Ill: A Nested Case-Control Study. *Crit. Care Med.* 2010;38:771–778.
27. Looney MR, Roubinian N, Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD, Lowell CA, Bacchetti P, Wilson G, Koenigsberg M, Lee DC, Wu P, Grimes B, Norris PJ, Murphy EL, Gandhi MJ, Winters JL, Mair DC, Schuller RM, Hirschler NV, Rosen RS, Matthay MA, Toy P und Transfusion-Related Acute Lung Injury Study Group. Prospective Study on the Clinical Course and Outcomes in Transfusion-Related Acute Lung Injury\*. *Crit. Care Med.* 2014;42:1676–1687.
28. Pandey S und Vyas GN. Adverse Effects of Plasma Transfusion. *Transfusion* 2012;52 Suppl 1:65S–79S.
29. Report, Summary and Supplement 2014. URL: <http://www.shotuk.org/shot-reports/report-summary-supplement-2014/> (besucht am 08.07.2016).

30. Richtlinien Zur Gewinnung von Blut Und Blutbestandteilen Und Zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) – Zweite Richtlinienanpassung 2010. URL: <http://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/richtlinie/> (besucht am 08.07.2016).
31. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, Foster GA, Krysztof DE, Musavi F, Dodd RY und Stramer SL. Prevalence, Incidence, and Residual Risk of Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections among United States Blood Donors since the Introduction of Nucleic Acid Testing. *Transfusion* 2010;50:1495–1504.
32. Zou S, Stramer SL, Notari EP, Kuhns MC, Krysztof D, Musavi F, Fang CT und Dodd RY. Current Incidence and Residual Risk of Hepatitis B Infection among Blood Donors in the United States. *Transfusion* 2009;49:1609–1620.
33. Press Announcements - FDA Advises Testing for Zika Virus in All Donated Blood and Blood Components in the US. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm518218.htm> (besucht am 21. 11. 2016).
34. Kuehnert MJ. Screening of Blood Donations for Zika Virus Infection — Puerto Rico, April 3–June 11, 2016. *MMWR* 2016;65.
35. Klein HG. New Insights into the Management of Anemia in the Surgical Patient. *Am. J. Med.* 2A 1996;101:12S–15S.
36. Michalopoulos A, Stavridis G und Geroulanos S. Severe Sepsis in Cardiac Surgical Patients. *Eur J Surg* 1998;164:217–222.
37. Zacharias A und Habib RH. Factors Predisposing to Median Sternotomy Complications. Deep vs Superficial Infection. *Chest* 1996;110:1173–1178.
38. Hunt FRCP BJ, Parratt MSc RN, Segal BSc HC, Sheikh PhD S, Kallis FRCS P und Yacoub FRCS M. Activation of Coagulation and Fibrinolysis During Cardiothoracic Operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1998;65:712–718.
39. Makar M, Taylor J, Zhao M, Farrohi A, Trimming M und D'Attellis N. Perioperative Coagulopathy, Bleeding, and Hemostasis During Cardiac Surgery A Comprehensive Review. *ICU Director* 2010;1:17–27.
40. Ferraris VA, Ferraris SP, Singh A, Fuhr W, Koppel D, McKenna D, Rodriguez E und Reich H. The Platelet Thrombin Receptor and Postoperative Bleeding. *Ann. Thorac. Surg.* 1998;65:352–358.
41. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ und Lawson JH. Pathophysiology of Bleeding and Clotting in the Cardiac Surgery Patient: From Vascular Endothelium to Circulatory Assist Device Surface. *Circulation* 2010;122:2068–2077.

## Literatur

42. Prondzinsky R, Knüpfer A, Loppnow H, Redling F, Lehmann DW, Stabenow I, Witt-haut R, Unverzagt S, Radke J, Zerkowski HR und Werdan K. Surgical Trauma Affects the Proinflammatory Status after Cardiac Surgery to a Higher Degree than Cardiopulmonary Bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005;129:760–766.
43. Linden MD. The Hemostatic Defect of Cardiopulmonary Bypass. *J. Thromb. Thrombolysis* 2003;16:129–147.
44. Fou AA. John H. Gibbon. The First 20 Years of the Heart-Lung Machine. *Tex Heart Inst J* 1997;24:1–8.
45. Stoney WS. Evolution of Cardiopulmonary Bypass. *Circulation* 2009;119:2844–2853.
46. Gross RE und Hubibard JP. Surgical Ligation of a Patent Ductus Arteriosus: Report of First Successful Case. *JAMA* 1939;112:729–731.
47. Bellet. Congenital Coarctation of the Aorta and Its Surgical Treatment. *American Heart Journal* 1946;31:381.
48. Blalock A und Taussig HB. The Surgical Treatment of Malformations of the Heart: In Which There Is Pulmonary Stenosis or Pulmonary Atresia. *JAMA* 1945;128:189–202.
49. Gibbon JH. Application of a Mechanical Heart and Lung Apparatus to Cardiac Surgery. *Minn Med* 1954;37:171–185, passim.
50. O'Boyle B. Dr. Victor Greco Operated Heart-Lung Machine during First Successful Open-Heart Surgery. 2015. URL: <http://timesleader.com/news/local/455923/dr-victor-greco-operated-heart-lung-machine-during-first-successful-open-heart-surgery> (besucht am 13. 07. 2016).
51. Dewall RA, Gott VL, Lillehei CW, Read RC, Varco RL und Warden HE. Total Body Perfusion for Open Cardiotomy Utilizing the Bubble Oxygenator; Physiologic Responses in Man. *J Thorac Surg* 1956;32:591–603.
52. Machin D und Allsager C. Principles of Cardiopulmonary Bypass. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2006;6:176–181.
53. Info-Kardiotechnik. URL: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:YrKIE-ikscgJ:www.info-kt.de/index.php%3Fpage%3D\\_ekz\\_kompo2+&cd=1&hl=de&ct=clnk&gl=de](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:YrKIE-ikscgJ:www.info-kt.de/index.php%3Fpage%3D_ekz_kompo2+&cd=1&hl=de&ct=clnk&gl=de) (besucht am 08. 07. 2016).
54. Bulow NMH, Colpo E, ngela, Duarte MF, Correa EFM, Schlosser RS, Lauda A, Kade IJ, Rocha J und Teixeira oB. Inflammatory Response in Patients under Coronary Artery Bypass Grafting Surgery and Clinical Implications: A Review of the Relevance of Dexmedetomidine Use. *Int Sch Res Notices* 2014;2014:e905238.

55. Larmann J und Theilmeier G. Inflammatory Response to Cardiac Surgery: Cardiopulmonary Bypass versus Non-Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Best Pr. Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:425–438.
56. Ferraris VA, Ferraris SP, Reich H, Rodriguez E, Huang M, Gupta A, Bennett JA, Andersen TT und Fenton JW. Thrombin Receptor-Related Hemostatic Defect after Cardiopulmonary Bypass. *Semin. Thromb. Hemost.* 1996;22:351–356.
57. DeLaria GA, Tyner JJ, Hayes CL und Armstrong BW. Heparin-Protamine Mismatch. A Controllable Factor in Bleeding after Open Heart Surgery. *Arch Surg* 1994;129:944–950, discussion 950–951.
58. Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F, de Vries JW, de Jong JR, Romijn JWA, Kelchtermans H, Huskens D, van der Steeg R, Thomas PWA, Burtman DTM, van Barneveld LJM, Vonk ABA und Boer C. Effect of High or Low Protamine Dosing on Postoperative Bleeding Following Heparin Anticoagulation in Cardiac Surgery. A Randomised Clinical Trial. *Thromb. Haemost.* 2016;116.
59. Weerasinghe A und Taylor KM. The Platelet in Cardiopulmonary Bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1998;66:2145–2152.
60. Ammar T und Fisher CF. The Effects of Heparinase 1 and Protamine on Platelet Reactivity. *Anesthesiology* 1997;86:1382–1386.
61. Miyashita T, Nakajima T, Hayashi Y und Kuro M. Hemostatic Effects of Low-Dose Protamine Following Cardiopulmonary Bypass. *Am. J. Hematol.* 2000;64:112–115.
62. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC und Caprini JA. Decreased Platelet Number and Function and Increased Fibrinolysis Contribute to Postoperative Bleeding in Cardiopulmonary Bypass Patients. *Thromb. Haemost.* 1988;59:62–67.
63. Addonizio VP, Smith JB, Strauss JF, Colman RW und Edmunds LH. Thromboxane Synthesis and Platelet Secretion during Cardiopulmonary Bypass with Bubble Oxygenator. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1980;79:91–96.
64. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA und Slichter SJ. Mechanism of Abnormal Bleeding in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass: Acquired Transient Platelet Dysfunction Associated with Selective Alpha-Granule Release. *Blood* 1980;56:824–834.
65. Chandler WL. Effects of Hemodilution, Blood Loss, and Consumption on Hemostatic Factor Levels during Cardiopulmonary Bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2005;19:459–467.

66. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M und Groupe d'intérêt en Hémostase Péréo-pératoire. Massive Transfusion and Coagulopathy: Pathophysiology and Implications for Clinical Management. *Can J Anaesth* 2004;51:293–310.
67. Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S und Altschule MD. Hypothermia-Induced Reversible Platelet Dysfunction. *Ann. Surg.* 1987;205:175–181.
68. Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL und Hempelmann G. Normothermic versus Hypothermic Cardiopulmonary Bypass: Do Changes in Coagulation Differ? *Ann. Thorac. Surg.* 1996;62:130–135.
69. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM und Hoffman M. A Systematic Evaluation of the Effect of Temperature on Coagulation Enzyme Activity and Platelet Function. *J Trauma* 2004;56:1221–1228.
70. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ und Valeri CR. Reversible Inhibition of Human Platelet Activation by Hypothermia in Vivo and in Vitro. *Thromb. Haemost.* 1994;71:633–640.
71. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M und The British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the Management of Bleeding in Patients on Antithrombotic Agents. *Br J Haematol* 2013;160:35–46.
72. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, Cooper DJ, Marasco S, McNeil J, Bussières JS, Wallace S und ATACAS Investigators of the ANZ-CA Clinical Trials Network. Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:728–737.
73. Hoffmeister HM, Bode C, Darius H, Huber K, Rybak K und Silber S. Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. *Kardiologe* 2010;4:365–374.
74. Sajan F, Conte JV, Tamargo RJ, Riley LH, Rock P und Faraday N. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors with Transfusion in Surgical Patients. *Anesth. Analg.* 2016;123:21–28.
75. Despotis GJ, Grishaber JE und Goodnough LT. The Effect of an Intraoperative Treatment Algorithm on Physicians' Transfusion Practice in Cardiac Surgery. *Transfusion* 1994;34:290–296.
76. Ak K, Isbir CS, Tetik S, Atalan N, Tekeli A, Aljodi M, Civelek A und Arsan S. Thrombo-Elastography-Based Transfusion Algorithm Reduces Blood Product Use after Elective CABG: A Prospective Randomized Study. *J Card Surg* 2009;24:404–410.

77. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH und Zacharowski K. Point-of-Care Testing: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy in Coagulopathic Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology* 2012;117:531–547.
78. Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ und Hunt BJ. Comparison of Structured Use of Routine Laboratory Tests or near-Patient Assessment with Clinical Judgement in the Management of Bleeding after Cardiac Surgery. *Br J Anaesth* 2004;92:178–186.
79. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, Jakob H und Peters J. First-Line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery: A Retrospective, Single-Center Cohort Study. *Anesthesiology* 2011;115:1179–1191.
80. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F und Ergin MA. Thromboelastography-Guided Transfusion Algorithm Reduces Transfusions in Complex Cardiac Surgery. *Anesth. Analg.* 1999;88:312–319.
81. Royston D und von Kier S. Reduced Haemostatic Factor Transfusion Using Heparinase-Modified Thrombelastography during Cardiopulmonary Bypass. *Br J Anaesth* 2001;86:575–578.
82. Westbrook AJ, Olsen J, Bailey M, Bates J, Scully M und Salamonsen RF. Protocol Based on Thromboelastograph (TEG) out-Performs Physician Preference Using Laboratory Coagulation Tests to Guide Blood Replacement during and after Cardiac Surgery: A Pilot Study. *Heart Lung Circ* 2009;18:277–288.
83. Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, Freedman J, Selby R, Timoumi T, Roy D und Rao V. Evaluation of a Novel Transfusion Algorithm Employing Point-of-Care Coagulation Assays in Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study with Interrupted Time-Series Analysis. *Anesthesiology* 2015;122:560–570.
84. Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N und Tanaka KA. Management of Hemorrhage in Cardiothoracic Surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 4 Suppl 2013;27:S20–S34.
85. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fléron MH, Leroux G und Samama CM. Point-of-Care versus Central Laboratory Coagulation Testing during Haemorrhagic Surgery. A Multicenter Study. *Thromb. Haemost.* 2009;101:394–401.
86. Meybohm P, Zacharowski K und Weber CF. Point-of-Care Coagulation Management in Intensive Care Medicine. *Crit Care* 2013;17:218.

87. Weitzel NS. Point of Care Testing and Cardiac Surgery 2014. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2014;28:207–209.
88. Doty DB, Knott HW, Hoyt JL und Koepke JA. Heparin Dose for Accurate Anticoagulation in Cardiac Surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1979 Nov-Dec;20:597–604.
89. Cardinal DC und Flower RJ. The Electronic Aggregometer: A Novel Device for Assessing Platelet Behavior in Blood. *J Pharmacol Methods* 1980;3:135–158.
90. Ellis J, Valencia O, Crerar-Gilbert A, Phillips S, Meeran H und Sharma V. Point-of-Care Platelet Function Testing to Predict Blood Loss after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Prospective Observational Pilot Study. *Perfusion* 2016.
91. Calatzis A, Hipp R, Mössmer G und Stemberger. The roTEG Coagulation Analyser: A New Thrombelastographic System for Whole Blood Coagulation Analysis. *Int Congr Clin Chem* 1996.
92. Ogawa S, Szlam F, Chen EP, Nishimura T, Kim H, Roback JD, Levy JH und Tanaka KA. A Comparative Evaluation of Rotation Thromboelastometry and Standard Coagulation Tests in Hemodilution-Induced Coagulation Changes after Cardiac Surgery. *Transfusion* 2012;52:14–22.
93. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM und Afshari A. Thromboelastography (TEG) or Thromboelastometry (ROTEM) to Monitor Haemostatic Treatment versus Usual Care in Adults or Children with Bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD007871.
94. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M, Murphy GJ, Sellke FW, Shore-Lesserson L, von Heymann C und Ranucci M. Universal Definition of Perioperative Bleeding in Adult Cardiac Surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;147:1458–1463.e1.
95. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) Zur Therapie Mit Blutkomponenten Und Plasmaderivaten – 4. Auflage 2015. URL: <http://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizinethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/> (besucht am 17. 09. 2016).
96. Wademan BH und Galvin SD. Desmopressin for Reducing Postoperative Blood Loss and Transfusion Requirements Following Cardiac Surgery in Adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:360–370.
97. Coffey A, Pittmam J, Halbrook H, Fehrenbacher J, Beckman D und Hormuth D. The Use of Tranexamic Acid to Reduce Postoperative Bleeding Following Cardiac Surgery: A Double-Blind Randomized Trial. *Am Surg* 1995;61:566–568.
98. Dunn CJ und Goa KL. Tranexamic Acid: A Review of Its Use in Surgery and Other Indications. *Drugs* 1999;57:1005–1032.



## Literatur

99. Bojar RM. Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery. Google-Books-ID: Smxm3VEDXwUC. John Wiley & Sons, 2011. 877 S.
100. Paone G, Spencer T und Silverman NA. Blood Conservation in Coronary Artery Surgery. *Surgery* 1994;116:672–677, discussion 677–678.
101. Spiess BD, Gillies BS, Chandler W und Verrier E. Changes in Transfusion Therapy and Reexploration Rate after Institution of a Blood Management Program in Cardiac Surgical Patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1995;9:168–173.
102. Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF und Allard S. The Use of Fresh-Frozen Plasma in England: High Levels of Inappropriate Use in Adults and Children. *Transfusion* 2011;51:62–70.
103. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll D und Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators. A National Study of Plasma Use in Critical Care: Clinical Indications, Dose and Effect on Prothrombin Time. *Crit Care* 2011;15:R108.
104. Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, Choi YH und Wahlers T. Point-of-Care Thromboelastography/Thromboelastometry-Based Coagulation Management in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of 8332 Patients. *J. Surg. Res.* 2016;203:424–433.
105. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG und Albes JM. Cost Reduction of Perioperative Coagulation Management in Cardiac Surgery: Value Of "bedside"thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1052–1057.
106. Hardy JF, Perrault J, Tremblay N, Robitaille D, Blain R und Carrier M. The Stratification of Cardiac Surgical Procedures according to Use of Blood Products: A Retrospective Analysis of 1480 Cases. *Can J Anaesth* 4 Pt 1 1991;38:511–517.
107. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *J Am Coll Dent* 2014;81:14–18.
108. GCP-V - Nichtamtliches Inhaltsverzeichnis. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html> (besucht am 15. 09. 2016).
109. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC und Williams R. Transection of the Oesophagus for Bleeding Oesophageal Varices. *Br J Surg* 1973;60:646–649.
110. AMG - Gesetz Über Den Verkehr Mit Arzneimitteln. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/BJNR024480976.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html) (besucht am 12. 07. 2016).
111. MPG - Gesetz Über Medizinprodukte. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/mpg/BJNR196300994.html> (besucht am 12. 07. 2016).

## Literatur

112. SOP - Kardiochirurgische Eingriffe Beim Erwachsenen. 2016. URL: [http://www.ais.com/index.php/Coronary\\_Artery\\_Bypass\\_Grafting](http://www.ais.com/index.php/Coronary_Artery_Bypass_Grafting) (besucht am 10.07.2016).
113. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussi eres JS, Côté D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R und BART Investigators. A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:2319–2331.
114. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G und Lapenna D. Intermittent Antegrade Warm Blood Cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;59:398–402.
115. Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape KW, Kolde HJ und Lakner M. Multi-Centre Investigation on Reference Ranges for ROTEM Thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:301–310.
116. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D und Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Multiple Electrode Whole-Blood Aggregometry and Bleeding in Cardiac Surgery Patients Receiving Thienopyridines. *Ann. Thorac. Surg.* 2011;91:123–129.
117. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, Olsen PS, von Heymann C, Mythen M, Sellke F, Booth F und Schmidt TA. Safety and Efficacy of Recombinant Activated Factor VII: A Randomized Placebo-Controlled Trial in the Setting of Bleeding after Cardiac Surgery. *Circulation* 2009;120:21–27.
118. Multiplate® Analyzer - Gerinnungsdiagnostik. URL: <https://www.roche.de/diagnostics/systeme/gerinnungsdiagnostik/multiplate-analyzer.html> (besucht am 13.07.2016).
119. Multiplate® Product Portfolio Overview. URL: <http://www.haemoview.com.au/multiplate.html> (besucht am 13.07.2016).
120. Multiplate Result Interpretation. URL: <http://www.haemoview.com.au/interpretation1.html> (besucht am 13.07.2016).
121. Multiplate Tests/ Sensitivity of Reagents. URL: <http://www.haemoview.com.au/tests-sensitivity.html> (besucht am 13.07.2016).
122. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie; einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin. Wochenschr.* 37-38 1948;26:577–583.
123. Thromboelastometrie - Diagnostisches (Viskoelastisches) Verfahren Zur Untersuchung von Gerinnungseigenschaften (Hämostase) von Vollblut. URL: <https://www.rottem.de/methodik/thromboelastometrie/> (besucht am 13.07.2016).

## Literatur

124. ROTEM® Delta Und Sigma Analyse. URL: <https://www.rotem.de/methodik/rotem-delta-und-sigma-analyse/> (besucht am 15. 07. 2016).
125. Reagenzienportfolio ROTEM Delta. URL: <https://www.rotem.de/produkte/rotem-delta/reagenzien/> (besucht am 13. 07. 2016).
126. Ergebnisinterpretation ROTEM Delta Und Sigma. URL: <https://www.rotem.de/methodik/ergebnisinterpretation-rotem-delta-und-sigma/> (besucht am 15. 07. 2016).
127. Rosenthal R. *Meta-Analytic Procedures for Social Research*. Bd. 6. Sage, 1991.
128. Field A. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. Bd. 4. Sage, 2013.
129. Diamond A und Sekhon JS. Genetic Matching for Estimating Causal Effects: A General Multivariate Matching Method for Achieving Balance in Observational Studies. *Rev. Ec. Stat* 2012;95:932–945.
130. Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, Schramko A, Klein AA, Brat R, Okita Y, Ueda Y, Schmidt DS, Ranganath R und Gill R. Randomized Evaluation of Fibrinogen vs Placebo in Complex Cardiovascular Surgery (REPLACE): A Double-Blind Phase III Study of Haemostatic Therapy. *Br J Anaesth* 2016;117:41–51.
131. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, Bryant S, Dearani JA, Schaff HV und Ereth MH. Efficacy of a Simple Intraoperative Transfusion Algorithm for Nonerythrocyte Component Utilization after Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology* 2001;94:773–781, discussion 5A–6A.
132. Van der Linden P, De Hert S, Daper A, Trenchant A, Jacobs D, De Boelpaep C, Kimbimbi P, Defrance P und Simoens G. A Standardized Multidisciplinary Approach Reduces the Use of Allogeneic Blood Products in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Can J Anaesth* 2001;48:894–901.
133. European Society of Anaesthesiology task force reports on place of aprotinin in clinical anaesthesia. Aprotinin: Is It Time to Reconsider? *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:591–595.
134. ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O'Brien SM, Greenberg CC und Gammie JS. Trends in Isolated Coronary Artery Bypass Grafting: An Analysis of the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012;143:273–281.
135. Fractionated Plasma Products - April 29, 2013 Approval Letter - Prothrombin Complex Concentrate (Human). URL: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm350148.htm> (besucht am 13. 07. 2016).
136. Despotis G, Avidan M und Eby C. Prediction and Management of Bleeding in Cardiac Surgery. *J. Thromb. Haemost.* 2009;7 Suppl 1:111–117.

## Literatur

137. Enriquez LJ und Shore-Lesserson L. Point-of-Care Coagulation Testing and Transfusion Algorithms. Br J Anaesth 2009;103 Suppl 1:i14–22.

# Appendices

# A. Protokoll Kontrollgruppe

## **EK: Keine Blutung – keine Transfusion.**

Hb  $\geq$  10 g/dl      keine Transfusion

Hb  $\geq$  8 g/dl      keine Transfusion ohne med. Begründung \*, \*\*



Transfusion ist akzeptabel, aber nicht vorgeschrieben

Hb  $\leq$  6 g/dl      Transfusion \*

\* nach jeder Einheit EK den Hb messen, um zu sehen, ob die nächste Einheit gegeben werden kann

\*\* die Begründung für eine Erythrozytentransfusion beinhaltet einen oder mehrere der drei folgenden Punkte:

1. Zentralvenöse Sättigung/zentralvenöser Druck (CVP)  $<$  70% bei art. SpO<sub>2</sub> von min. 90%
2. Herzindex  $<$  2,5 therapieresistent gegenüber inotropischen Substanzen oder mechanischer Unterstützung (Katecholamine, intraaortale Ballonpumpe IABP etc.)
3. Anzeichen/Symptome von Endorganminderperfusion

## **FFP, TK, Protamin und Fibrinogen: Keine Blutung\* – keine Transfusion.**

\*Bei Blutung  $\geq$  1,5 ml/kg KG/h über zwei aufeinanderfolgende Stunden oder 4 ml/kg KG/h über mindestens 30 min.

Transfusion in Betracht ziehen:

INR  $>$  1,5      FFP 10 ml/kg KG

Plt  $\leq$  100/nl      1E Apherese-TK

Fibrinogen  $\leq$  150mg/dl      Fibrinogen 2g

ACT  $>$  10% oder aPTT  $>$  20% über dem oberen Normalwert: Protamin 5.000 IE in Betracht ziehen

Persistierende Blutungen trotz chirurgischer Blutstillungsmaßnahmen ohne therapeutischen Erfolg oder nach prolongierter HLM werden mit einer dokumentierten klinischen Begründung (z.B. vorherige Clopidogrel- und/oder ASS-Medikation, SSRI-Medikation, Gabe von Antibiotika mit bekannter thrombozytenfunktionsverändernder Wirkung) durch Gabe von Thrombozyten und/oder FFP behandelt.

## **Patient blutet, plasmatische Gerinnung ist normal:**

- Chirurgische Ursache lt. Kardiochirurg ausgeschlossen? Wenn ja, Versuch mit Desmopressin 0,3  $\mu$ g/kg KG als KI.

Bei Vorliegen von nachgewiesenen Faktoren- oder Inhibitorenmangelzuständen im Verlauf der Studie können folgende Gerinnungsprodukte in Erwägung gezogen werden: PPSB, AT III, FEIBA, Faktor VIIa, Faktor VIII, Faktor IX, Faktor XIII.

## B. Protokoll Studiengruppe

### EK: Keine Blutung – keine Transfusion.

Hb  $\geq$  10 g/dl      keine Transfusion  
 Hb  $\geq$  8 g/dl      keine Transfusion ohne med. Begründung \*, \*\*  
 ↑↓  
 Transfusion ist akzeptabel, aber nicht vorgeschrieben  
 Hb  $\leq$  6 g/dl      Transfusion \*

\* nach jeder Einheit EK den Hb messen, um zu sehen, ob die nächste Einheit gegeben werden kann

\*\* die Begründung für eine Erythrozytentransfusion beinhaltet einen oder mehrere der drei folgenden Punkte:

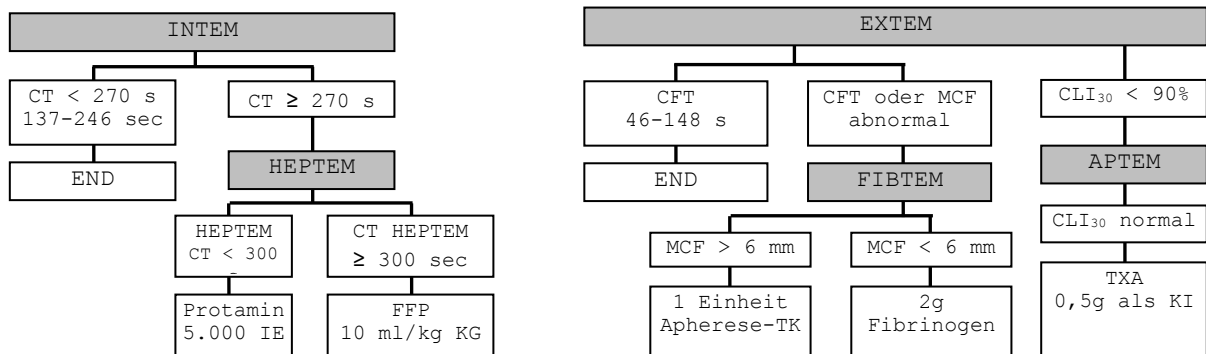
1. Zentralvenöse Sättigung/zentralvenöser Druck (CVP)  $<$  70% bei art. SpO<sub>2</sub> von min. 90%
2. Herzindex  $<$  2,5 therapieresistent gegenüber inotropischen Substanzen oder mechanischer Unterstützung (Katecholamine, intraaortale Ballonpumpe IABP etc.)
3. Anzeichen/Symptome von Endorganminderperfusion

### FFP, TK, Protamin und Fibrinogen nach Thrombelastometrie (ROTEM):

#### Keine Blutung\* – keine Transfusion.

\*Bei Blutung  $\geq$  1,5 ml/kg KG/h über zwei aufeinanderfolgende Stunden oder 4 ml/kg KG/h über mindestens 30 min.

Transfusion in Betracht ziehen:



### TK und Desmopressin nach Multiplate: Keine Blutung – keine Transfusion.

\*Bei Blutung  $\geq$  1,5 ml/kg KG/h über zwei aufeinanderfolgende Stunden oder 4 ml/kg KG/h über mindestens 30 min.

Transfusion in Betracht ziehen:

TRAPtest:            AUC  $>$  70% ( $>$ 65.8)des unteren Referenzwertes: keine Aktion  
                           AUC 40-70% (37.6-65.8)des unteren Referenzwertes: Desmopressin 0,3  $\mu$ g/kg KG als KI  
                           AUC  $<$ 40% ( $<$ 37.6)des unteren Referenzwertes: 1 Einheit Apherese-TK

ADP HS-Test:        AUC  $>$  70% ( $>$ 21.7)des unteren Referenzwertes: keine Aktion  
                           AUC 40-70% (12.4-21.7)des unteren Referenzwertes: Desmopressin 0,3  $\mu$ g/kg KG als KI  
                           AUC  $<$ 40% ( $<$ 12.4) des unteren Referenzwertes: 1 Einheit Apherese-TK

ASPI-Test:            AUC  $>$  70% ( $>$ 51.8)des unteren Referenzwertes: keine Aktion  
                           AUC 40-70% (29.6-51.8)des unteren Referenzwertes: Desmopressin 0,3  $\mu$ g/kg KG als KI  
                           AUC  $<$ 40% ( $<$ 29.6)des unteren Referenzwertes: 1 Einheit Apherese-TK

### Patient blutet, alle PoC-Tests sind normal:

- Chirurgische Ursache lt. Kardiochirurg ausgeschlossen? Wenn ja, Versuch mit Desmopressin 0,3  $\mu$ g/kg KG als KI.

# Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ferdinand Lehmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kardiochirurgische Operationen mit hohem Blutungsrisiko: Beeinflusst ein Point-of-Care-Gerinnungsmonitoring den Drainageblutverlust und den Transfusionsbedarf?“ 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



### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ferdinand Lehmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: [Rau J, Lehmann F, Malcolm B, Sander M, Moormann T, Geyer T, Balzer F, Kaufner L, Wernecke KD, von Heymann C], [Transfusion algorithms driven by point of care monitoring versus standard coagulation tests in adult high risk cardiac surgery – a randomized controlled trial], [eingereicht, Veröffentlichung folgend] Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Kollektion der Daten, kritische Revision des Manuskripts

Publikation 2: [Lehmann F, Kammerer B, Moormann T, Rau J, Sander M, von Heymann C], [Korrelieren perioperative hämostatische Parameter und Blutverlust bei Hochrisiko-Eingriffen in der Kardiochirurgie?], [Posterkongress des Reformstudiengangs Charité - Universitätsmedizin Berlin][2014] Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Kollektion der Daten, Analyse der Daten, Erstellen des Posters

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

# Lebenslauf

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



## Publikationsliste

Publikation 1: [Rau J, Lehmann F, Malcolm B, Sander M, Moormann T, Geyer T, Balzer F, Kaufner L, Wernecke KD, von Heymann C], [Transfusion algorithms driven by point of care monitoring versus standard coagulation tests in adult high risk cardiac surgery – a randomized controlled trial], [eingereicht, Veröffentlichung folgend]

Publikation 2: [Lehmann F, Kammerer B, Moormann T, Rau J, Sander M, von Heymann C], [Korrelieren perioperative hämostatische Parameter und Blutverlust bei Hochrisiko-Eingriffen in der Kardiochirurgie?], [Posterkongress des Reformstudiengangs Charité - Universitätsmedizin Berlin][2014]

## Danksagung

An Prof. Dr. med. Christian von Heymann und Prof. Dr. med. Michael Sander für die Überlassung des Themas, die kontinuierliche Betreuung und die Inspiration zur wissenschaftlichen Arbeit

An Dr. med. Juliane Rau für die immer geduldige, umfassende und motivierende Betreuung, für ihre konstruktive Kritik und für die Inspiration, besser genau hinzusehen

An Bernadette Malcom für die Einarbeitung in die Studie und die gemeinsame Arbeit an der Datenerhebung und -verarbeitung

An Elke Falk, Dr. med. Thomas Ocker, Dr. med. Tobias Moormann, Dr. med. Torsten Geyer und Dr. med. Heidi Linnen die mich so viel unterstützten beim täglichen Ablauf der Studie und den kleinen und großen Problemen, die sich auftraten

An PD Dr. med. Felix Balzer und Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke für die Unterstützung in statistischen Fragen

An mein Umfeld, das mich durch die richtige Mischung aus Herzlichkeit, Geduld und auch mal Spott bei allem unterstützte, was die Erstellung der Dissertation erforderte